

# Роль микроРНК при нейроэндокринных новообразованиях желудка

И.Н. Перегородиев, С.В. Винокурова, В.Ю. Бохан, В.В. Делекторская, О.А. Малихова, В.А. Горбунова,  
Б.И. Сакибов, Д.С. Елкин, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Иван Николаевич Перегородиев [ivan.peregorodiev@gmail.com](mailto:ivan.peregorodiev@gmail.com)

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) – гетерогенная группа редких эпителиальных опухолей, возникающих из клеток с нейроэндокринным фенотипом. Чаще всего НЭН встречаются в органах желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы – 60 % от НЭН всех локализаций. Частота встречаемости НЭН желудка составляет около 9 % от всех нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта и 0,3 % от всех опухолей желудка. С учетом этиологии, патогенеза и морфологической картины НЭН желудка классифицируют на 3 клинико-морфологических типа. Также отдельно выделяют нейроэндокринный рак: мелко- и крупноклеточный. Прогноз и подход к лечению различных типов НЭН желудка существенно отличаются. Современные методы инструментальной диагностики, иммуногистохимические методы морфологического исследования наряду со световой микроскопией не всегда позволяют точно оценить злокачественный потенциал опухоли и индивидуализировать процесс лечения. Одним из перспективных направлений в изучении НЭО является определение молекулярного механизма, лежащего в основе их развития, в частности роли микроРНК. Данное направление может открыть новый вектор понимания патогенеза, определения прогноза заболевания, а также нахождения новых точек приложения для лекарственного лечения НЭО.

МикроРНК – класс коротких (18–25 нуклеотидов) некодирующих молекул РНК. МикроРНК могут быть вовлечены в регуляцию всех основных клеточных процессов, включая пролиферацию и дифференцировку, метаболизм, сигнальные пути и апоптоз. Исследование экспрессии микроРНК в тканях выявило опухолеспецифичные микроРНК. В отличие от ряда других злокачественных опухолей, экспрессия микроРНК у больных с диагнозом НЭН недостаточно изучена. Одними из немногих микроРНК, значение которых в НЭО желудка было продемонстрировано, являются микроРНК-222 и микроРНК-202.

**Ключевые слова:** микроРНК, нейроэндокринная опухоль желудка

**Для цитирования:** Перегородиев И.Н., Винокурова С.В., Бохан В.Ю. и др. Роль микроРНК при нейроэндокринных новообразованиях желудка. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(3):19–26.

DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-3-19-26



## Role of microRNAs in neuroendocrine neoplasms of the stomach

I.N. Peregorydiev, S.V. Vinokurova, V.Yu. Bohyan, V.V. Delektorskaya, O.A. Malikhova, V.A. Gorbunova,  
B.I. Sakibov, D.S. Elkin, I.S. Stilidi

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a heterogeneous group of rare epithelial tumors that arise from cells with a neuroendocrine phenotype. NENs are found in the gastrointestinal tract and pancreas – 60 % of all localities. The incidence of gastric NENs is about 9 % of all neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and 0.3 % of all stomach tumors. Stomach neuroendocrine tumors (NETs) are classified into three clinico-pathological types, based on etiology, pathogenesis and morphology. There are also separate neuroendocrine cancers: small- and large-cell. The prognosis and approach to treatment of various types of gastric NENs differs significantly. Modern methods of instrumental diagnostics, immunohistochemical methods of morphological research, along with light microscopy, do not always allow us to accurately assess the malignant potential of a tumor and individualize the treatment process. One of the promising directions in the study of NETs is to determine the molecular mechanism underlying their development, in particular the role of microRNAs. This direction can open a new vector of understanding the pathogenesis, determining the prognosis of the disease, as well as finding new application points for the drug treatment of NETs.

MicroRNAs are a class of short non-coding RNA molecules (18–25 nucleotides). MicroRNAs can be involved in the regulation of all major cellular processes, including proliferation and differentiation, metabolism, signaling pathways, and apoptosis. A study of microRNA expression in tissues revealed tumor-specific microRNAs. In contrast to a number of other malignant tumors, microRNA expression in patients diagnosed with NENs is poorly understood. MicroRNA-222 and microRNA-202 are among the few microRNAs that have been demonstrated in the NETs of the stomach.

**Key words:** microRNA, neuroendocrine tumor of stomach

**For citation:** Peregorydiev I.N., Vinokurova S.V., Bohyan V.Yu. et al. Role of microRNAs in neuroendocrine neoplasms of the stomach. Uspokhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2020;7(3):19–26. (In Russ.).

### Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) — гетерогенная группа редких эпителиальных опухолей, возникающих из клеток с нейроэндокринным фенотипом. Чаще всего НЭН встречаются в органах желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы — 60 % от НЭН всех локализаций. Частота встречаемости НЭН желудка составляет около 9 % от всех нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта [1] и 0,3 % от всех опухолей желудка [2]. С учетом этиологии, патогенеза и морфологической картины НЭН желудка классифицируют на 3 клинико-морфологических типа. Также отдельно выделяют нейроэндокринный рак: мелко- и крупноклеточный. Еще одной важной классификацией является классификация Всемирной организации здравоохранения 2010 г., в основе которой лежат такие показатели, как индекс пролиферативной активности Ki-67 и митотический индекс. Прогноз и подход к лечению разных типов НЭН желудка при этом существенно отличаются.

Современные методы инструментальной диагностики, иммуногистохимические методики морфологического исследования, наряду со световой микроскопией, не всегда позволяют достаточно тонко оценивать злокачественный потенциал опухоли и индивидуализировать процесс лечения. Одним из перспективных направлений в изучении НЭО является определение молекулярного механизма, лежащего в основе их развития, в частности определение роли микроРНК. Данное направление может способствовать более точному определению прогноза заболевания, а также нахождению новых точек приложения для лекарственного лечения НЭО.

### Биогенез микроРНК

МикроРНК — класс коротких (18–25 нуклеотидов) не кодирующих молекул РНК. Впервые они были открыты R. C. Lee и соавт. в 1993 г. при изучении гена *lin-4* у нематоды *Caenorhabditis elegans* [3]. С тех пор микроРНК были обнаружены в растениях, животных и некоторых вирусах. Кроме этого, некоторые микроРНК эукариот эволюционно консервативны, что свидетельствует о том, что они являются компонентом древнего механизма регуляции экспрессии генов. Информация об известных микроРНК аккумулируется в общедоступной базе данных miRBase v. 22.1 [4].

Гены микроРНК транскрибируются ядерной РНК-полимеразой II. В итоге образуются первичные микроРНК-транскрипты/при-микроРНК (primary/prī-miRNA) в виде длинных молекул, формирующих вторичные структуры типа «шпилек». Регуляция транскрипции микроРНК контролируется многочисленными транскрипционными факторами. Далее при-микроРНК процессируются посредством ядерной эндорибонуклеазы Droscha с образованием нескольких микроРНК-предшественников пре-микроРНК (precursor miRNA/pre-miRNA) длиной 60–100 нуклеотидов, которые

также формируют стабильные «шпильки». Пре-микроРНК выходят в цитоплазму с помощью Ran-GTP-зависимого транспортного белка экспортина 5. В цитоплазме пре-микроРНК подвергаются действию рибонуклеазы III Dicer [5], что приводит к формированию коротких двухцепочечных РНК-фрагментов. Двухцепочечная РНК диссоциирует на 2 комплементарные молекулы микроРНК. Одна из них, зрелая микроРНК (guide strand), связывается с протеином из семейства Argonaute (Ago) и включается в состав цитоплазматического РНК-индуцируемого рибонуклеопротеинового комплекса выключения гена (RNA-induced silencing complex, RISC). В составе RISC зрелые молекулы микроРНК специфически взаимодействуют с комплементарными участками матричной РНК (мРНК), что ведет к ингибированию трансляции или к деградации мРНК-мишени [6] (см. рисунок). Комплексы микроРНК и мРНК быстро расщепляются, что является примером направленной деградации ввиду того, что в основе формирования этих комплексов лежит полная комплементарность 2 молекул РНК. Если же полной комплементарности нет, а есть лишь частичная, то выключение функции гена идет по принципу предотвращения трансляции мРНК.

### Функции микроРНК

Роль микроРНК в регуляции белоккодирующих генов существенна: по различным оценкам, они регулируют примерно 60 % всех кодирующих генов [7]. Таким образом, одна микроРНК может взаимодействовать с сотнями и даже тысячами мРНК. И напротив, одна мРНК может регулироваться несколькими микроРНК [8]. Таким образом, в целом микроРНК могут быть вовлечены в регуляцию всех основных клеточных процессов, включая пролиферацию и дифференцировку, метаболизм, сигнальные пути и апоптоз [9]. Поскольку микроРНК контролируют большую часть кодирующего белки генома, их экспрессионные паттерны тканеспецифичны. Нарушение экспрессии микроРНК обнаруживается при различных патологических состояниях, в том числе во многих случаях со злокачественными опухолями [10]. МикроРНК могут регулировать гены-супрессоры опухоли и онкогены. Все это формирует дополнительный уровень функциональной сложности, так как в зависимости от тканевой экспрессии микроРНК могут вести себя и как онко-микроРНК, способствуя развитию опухоли, и как анти-онко-микроРНК, подавляя развитие новообразования [11]. Помимо этого, более 50 % генов микроРНК в опухолях локализируются в областях, связанных с делецией, транслокацией и амплификацией нуклеотидных последовательностей, что также указывает на их важное значение в процессе канцерогенеза [12].

Первые доказательства вовлечения микроРНК в канцерогенез были получены в 2002 г. Почти у половины больных хроническим лимфоцитарным лейкозом была описана делеция участка длинного плеча

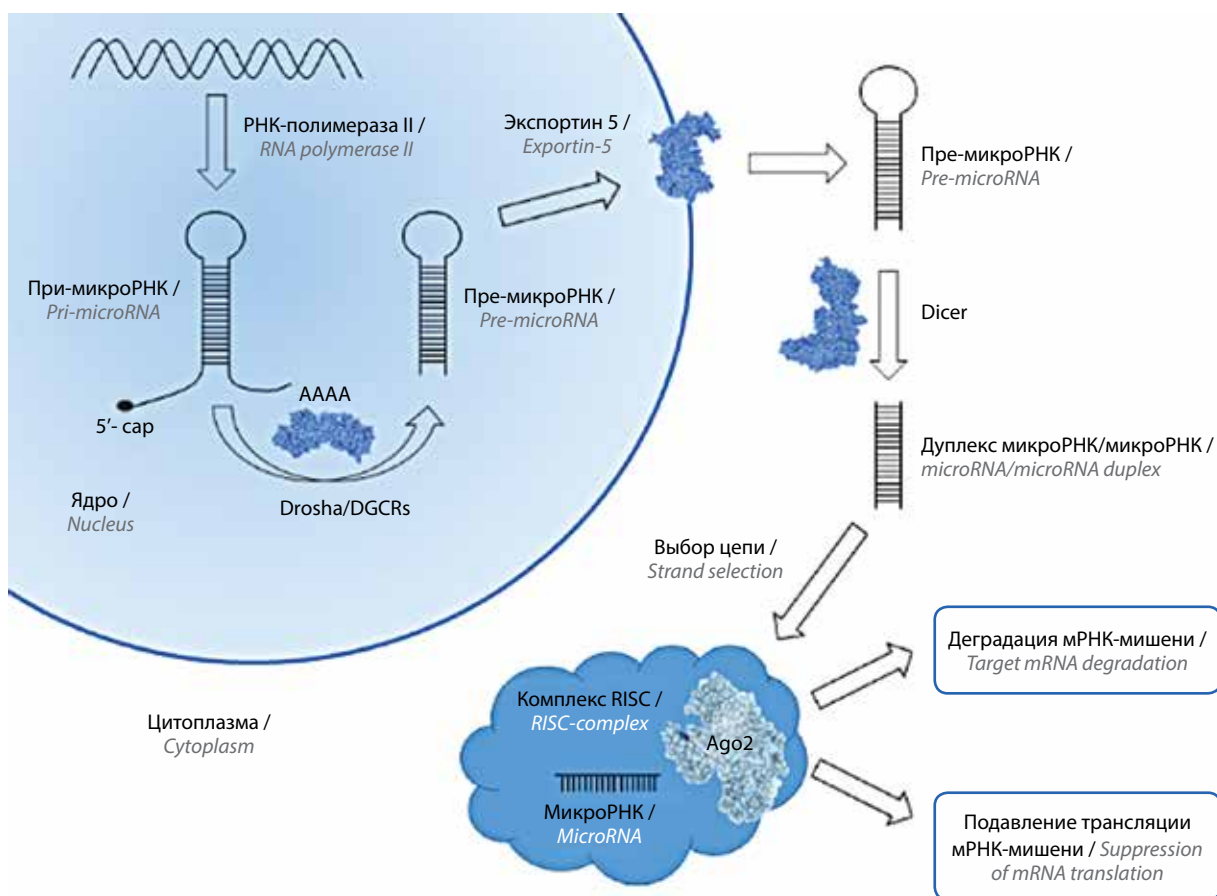


Схема биогенеза микроРНК. Образование микроРНК начинается с транскрипции РНК-полимеразой II гена микроРНК в ядре. В результате образуется «шипилька» при-микроРНК, которая затем процессируется эндорибонуклеазой Drosha в комплексе с белком DGCR8 (продукт гена синдрома Ди Джорджи) с образованием предшественника микроРНК – пре-микроРНК. Транспорт пре-микроРНК в цитоплазму осуществляется с помощью белка экспортина 5. В цитоплазме пре-микроРНК взаимодействует с рибонуклеазой Dicer, в результате чего образуется дуплекс зрелых микроРНК, одна из которых связывается с белком Ago2 и включается в белковый комплекс RISC. Комплекс микро-РНК–RISC может осуществлять подавление экспрессии генов как за счет дегградации матричной РНК (мРНК), так и за счет подавления ее трансляции

MicroRNA biogenesis scheme. MicroRNA formation begins with transcription by RNA polymerase II of the microRNA gene in the nucleus. The result is the formation of the pri-microRNA hairpin, which is then processed by Drosha endoribonuclease in combination with DGCR8 protein (a product of the DiGeorge syndrome chromosomal region 8) to form the precursor of microRNA – pre-microRNA. Pre-microRNA is transported to cytoplasm by the protein exportin-5. In the cytoplasm, pre-microRNA interacts with Dicer ribonuclease to form a duplex of mature microRNA, one of which binds with protein Ago2 and is included in the protein complex RISC. The RISC–microRNA complex can suppress gene expression by degradation of messenger RNA (mRNA) or by inhibiting its translation

хромосомы 13(13q14), которая кодирует микроРНК-15а, -16-1. Последние же, в свою очередь, экспрессируются с одной и той же полицистронной при-микроРНК [13]. Позже было установлено, что микроРНК-15а, -16-1 регулируют экспрессию гена *BCL-2*, и потеря их функции вследствие делеции обеспечивает генетическую основу для сверхэкспрессии *BCL-2* и последующую потерю способности опухолевых клеток к апоптозу у больных хроническим лимфолейкозом [14].

В настоящее время известно, что основные причины aberrантной экспрессии генов микроРНК, по-видимому, связаны с их локализацией в ассоциированных с раком геномных областях, часто подвергаемых генетическим повреждениям, либо же обусловлены нарушением эпигенетических механизмов регуляции транскрипции микроРНК или aberrантным механизмом биогенеза микроРНК [10].

### МикроРНК и диагностика новообразований: перспективы использования метода жидкостной биопсии

Исследование экспрессии микроРНК в тканях выявило опухолеспецифичные микроРНК: были обнаружены органоспецифичные опухолеассоциированные сигнатуры микроРНК [15]. Как для первичных опухолей, так и для метастазов получены демонстративные панели микроРНК. Эти панели могут использоваться как в экспериментальных исследованиях, так и в клинической практике. Некоторые авторы предлагают также использовать экспрессию циркулирующих микроРНК как своего рода «отпечатки пальцев» при диагностике и определении прогноза по ряду опухолевых заболеваний [16]. Также сообщается о корреляции уровня экспрессии микроРНК с ответом на лечение, в том числе со степенью лекарственной

резистентности [17]. Кроме этого, экспрессия микроРНК при опухолях из невыявленного первичного очага может рассматриваться как потенциальный фактор определения локализации первичной опухоли.

Одним из важных инструментов, используемых сегодня в «дактилоскопии» опухоли, является жидкостная биопсия. Это инновационный инструмент, позволяющий определить циркулирующий опухолевый материал, к которому относятся циркулирующие опухолевые ДНК, циркулирующие опухолевые клетки, в том числе микроРНК.

За последнее десятилетие продемонстрирована принципиальная возможность обнаружения микроРНК в различных биологических жидкостях организма [18], что положило начало многочисленным исследованиям паттернов экспрессии циркулирующих микроРНК при различных патологических состояниях. Полученные данные свидетельствуют о широком спектре нарушений профилей экспрессии циркулирующих микроРНК при многочисленных заболеваниях, включая сердечно-сосудистые, респираторные, почечные, инфекционные, метаболические, нейродегенеративные и психические [19]. Наибольшее количество нарушений паттерна циркулирующих микроРНК было выявлено при онкологических заболеваниях [20]. Эта взаимосвязь определила значительный интерес к исследованию циркулирующих микроРНК как новых биомаркеров при злокачественных новообразованиях.

Безусловно, биопсия и тканеспецифичные онкомаркеры являются сегодня основой диагностики, однако ввиду инвазивности их сложно рассматривать как инструмент определения эффективности лечения в режиме реального времени. В связи с этим остро встает вопрос поиска альтернативного пути исследования опухолевого материала с точки зрения как выявления новых онкомаркеров, так и возможности использования неинвазивных подходов для анализа. Таким образом, жидкостная биопсия ввиду своей простоты и тиражируемости является областью значительного клинического и научного интереса.

Существующие представления о микроРНК предполагают, что она высвобождается в кровоток либо посредством секреции в составе экстраклеточных везикул, либо в результате гибели клеток, а уровень циркулирующих микроРНК соответствует уровню микроРНК в ткани. Предполагается роль селективной экспрессии микроРНК как способа межклеточной коммуникации. Наиболее обоснованной представляется корреляция сигнатур циркулирующих микроРНК и секреторного фенотипа НЭН [21]. Высвобождение микроРНК в результате гибели клеток редко встречается при НЭО. По-видимому, этот механизм является маловероятным источником внеклеточных микроРНК [22]. С другой стороны, опухоль может индуцировать секрецию микроРНК из неопухолевых клеток. Аномальные профили микроРНК могут также отражать

неспецифические физиологические реакции на растущее новообразование [23], что объясняет снижение уровня циркулирующих микроРНК.

Показано отсутствие конкордантности в уровнях экспрессии микроРНК в опухоли и циркулирующих микроРНК у пациентов со злокачественными новообразованиями [24]. Однако необходимо продолжать проведение исследований в этой области. В частности, необходимо всесторонне оценить влияние преаналитических, аналитических и постаналитических этапов. Качество проведения данных этапов может оказывать существенное влияние на интерпретацию результатов анализа экспрессии циркулирующих микроРНК и на ее взаимосвязь с развитием онкологического процесса.

Обнаружение и количественная оценка микроРНК остаются сложной задачей, поскольку не существует общепринятых методических стандартов и эталонных референсных значений. На сегодняшний день инициированы исследования, которые направлены на их определение. В частности, ряд авторов провели анализ образцов НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки. Целью исследования было определение посредством полимеразной цепной реакции содержания наиболее стабильных микроРНК. В качестве референсных малых не кодирующих РНК были использованы SNORD61 и SNORD95 для опухолей тонкой кишки и микроРНК-93 для опухолей поджелудочной железы [25]. Однако полученные данные касаются только референсных внутриклеточных микроРНК, и проблема нормализации уровней секретируемых микроРНК остается актуальной.

Для оценки клинической ценности микроРНК как биомаркера необходимы дополнительные и более глубокие исследования, касающиеся выделения и методик определения микроРНК, анализа опухолеспецифичных сигнатур, которые отражают определенные биологические процессы в опухолевой ткани.

#### **МикроРНК в нейроэндокринных опухолях желудка**

В отличие от ряда других злокачественных опухолей, экспрессия микроРНК у больных с диагнозом НЭН недостаточно изучена. Основной причиной этого является низкая распространенность данной патологии. Были проведены исследования, посвященные изучению экспрессии микроРНК у пациентов с НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки, а также с мелкоклеточным раком легкого. Результаты их неоднозначны. С. Roldo и соавт. продемонстрировали разный уровень экспрессии микроРНК у пациентов с НЭО и ацинарными (обычными) опухолями поджелудочной железы [26]. S. C. Li и соавт. сообщили, что прогрессия НЭО тонкой кишки связана со значительным возрастанием количества микроРНК-96/-182/-183/-196/-200 [27]. Исследования, посвященные изучению роли микроРНК у пациентов с НЭН желудка, в мировой литературе практически отсутствуют.

Одними из немногих микроРНК, значение которых в НЭО желудка было продемонстрировано, являются микроРНК-222 и микроРНК-202. Ранее роль данных микроРНК исследовалась в таких опухолях, как рак щитовидной железы [28], немелкоклеточный рак легкого [29], гепатоцеллюлярная карцинома [30], колоректальный рак [31]. Функция микроРНК-222 осуществляется посредством подавления уровня мРНК ингибитора клеточного цикла  $p27^{KIP1}$  [32]. Один из этиологических факторов развития НЭО желудка – гипергастринемия. Гастрин реализует свой патогенетический эффект посредством связывания с ССК2-рецепторами на поверхности энтерохромафинноподобных клеток (ECL-клеток) слизистой оболочки желудка, что приводит к активации различных внутриклеточных сигнальных путей, в том числе протеинкиназы-С (PKC), MAP-киназы (MAPK), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [33]. К.А. Lloyd и соавт. предположили, что гастрин может оказывать туморогенный эффект посредством изменения экспрессии специфических микроРНК, которые, в свою очередь, изменяют экспрессию нижестоящих белков, регулирующих ключевые клеточные процессы, определяющие опухолевую прогрессию [32].

В дальнейшем было показано, что микроРНК-222 удовлетворяет этим условиям. В исследованиях на мышах и у пациентов было продемонстрировано, что уровень микроРНК-222 возрастает в слизистой оболочке желудка и плазме крови на фоне гипергастринемии. Увеличение количества гастрининдуцированной экспрессии микроРНК-222 приводит к усилению поляризации и миграции клеточной линии AGS<sub>GR</sub>, а также к клеточным событиям, которые связаны с развитием опухолевого процесса. По крайней мере отчасти эти эффекты достигаются микроРНК-222 путем снижения экспрессии и дислокации в цитоплазме белка  $p27$ . МикроРНК связывается с 3'-концом мРНК  $p27$  [34], что приводит к деградации последней. В ряде исследований показано, что индуцированное микроРНК-222 ингибирование  $p27$  оказывает влияние на развитие опухоли.

До последнего времени было мало данных, связывающих экспрессию  $p27$  в желудке конкретно с гастринемией, однако ранее исследователи изучали роль  $p27$  в индуцированном *Helicobacter pylori* канцерогенезе. *H. pylori* снижает экспрессию белка-ингибитора клеточного цикла  $p27$  как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровне. *H. pylori* модулирует связанный с G-белком дельта-опиоидный рецептор (DOR), который регулирует ацетилирование гистонов гена  $p27$  [35]. Кроме этого, хеликобактерная инфекция совместно с хроническим атрофическим гастритом типа А снижает транскрипцию  $p27$  за счет активации сигнального пути PI3K/Akt [36]. *H. pylori* также способствует фосфорилированию треонина/серина белка  $p27$ , что позволяет ему накапливаться в цитоплазме [37]. Это снижает убиквитинацию  $p27$ , которая в результате ускоряет его деградацию по протеасомно-зависимому

пути в процессе клеточного цикла [38]. Мыши, у которых был подавлен ген  $p27$ , демонстрировали повышенную восприимчивость к индуцированной *H. pylori* пренеопластической патологии желудка [39]. У пациентов с хроническим гастритом, вызванным хеликобактерной инфекцией, также наблюдается снижение экспрессии  $p27$  в тканях желудка, которая восстанавливается после эрадикации *H. pylori* [40].

На животных моделях [41] и клеточных культурах [42] было продемонстрировано, что длительное воздействие *H. pylori* способствует развитию резистентного к апоптозу фенотипа, ассоциированного со снижением экспрессии  $p27$  [43]. Ряд авторов в своих работах показывают снижение экспрессии  $p27$  в НЭО желудка, возникающее у трансгенных мышей, которые были гипергастринемичны в результате делеции *Men1* и применения соматостатина, а также омепразола. Кроме этого, в данных работах также сообщалось о потере экспрессии  $p27$  в НЭО желудка 1-го типа человека, ассоциированных с атрофическим гастритом, а также были показаны аналогичные изменения в распределении  $p27$  (путем иммуноцитофлуоресценции, а также субклеточного фракционирования) в клеточной линии ССК2R, экспрессирующей AGS-E [44]. Белок  $p27$  обладает рядом хорошо описанных функций, влияющих на канцерогенез [45]. При локализации в ядре он является преимущественно ингибитором клеточного цикла. Если же  $p27$  находится в цитоплазме, он регулирует миграцию и инвазию клеток независимым от клеточного цикла образом. В данной работе было показано, что гастрин индуцировал экспрессию микроРНК-222 в клетках, имеющих ССК2-рецепторы. Повышенное количество микроРНК-222 было выявлено в образцах слизистой оболочки желудка, а также сыворотки крови у пациентов с гипергастринемией и НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа. Таким образом, микроРНК-222 потенциально может быть применима в качестве биомаркера у пациентов с НЭО желудка 1-го типа. Измерение содержания микроРНК-222 в сыворотке крови также может быть использована, для мониторинга ответа на лечение антагонистами ССК2-рецепторов, такими как нетазепид. Однако необходима дальнейшая работа по изучению того, является ли повышение уровня микроРНК-222 в сыворотке крови специфичным для пациентов с НЭО желудка 1-го типа или же он также повышается у пациентов, имеющих другие причины гипергастринемии, такие как длительное применение ингибиторов протонной помпы. Так или иначе, гастрининдуцированная гиперэксперсия микроРНК-222 является функционально важным аспектом.

Коллектив авторов из China-Japan Friendship Hospital во главе с D. Dou исследовали микроРНК у пациентов с диагнозом НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа (тип опухолей, ассоциированных с хроническим атрофическим гастритом) [46].

Исследованию подверглись опухолевая ткань и слизистая оболочка желудка, взятые у одних и тех же пациентов. В результате полимеразной цепной реакции была подтверждена повышенная экспрессия микроРНК-202-3р в опухолевой ткани. Было продемонстрировано, что микроРНК-202-3р гиперэкспрессируется в НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа. После длительного анализа было показано, что одной из мишеней этой микроРНК является ген *DUSP1* – опухоль-супрессивный ген, ассоциированный с опухолями желудка. МикроРНК-202-3р негативно регулирует экспрессию данного гена. *DUSP1* кодирует фосфатазу 1 митоген-активируемых протеинкиназ (МКР-1). Эти фосфатазы известны как фосфатазы двойной специфичности. Они играют важную роль в инактивации различных изоформ митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [47]. За последнее время *DUSP1* был изучен достаточно хорошо. Основной точкой приложения продукта данного гена (или просто *DUSP1*) является клеточная пролиферация, апоптоз, клеточная дифференцировка и трансформация, а также ответ на стресс и воспаление. Данные функции осуществляются в основном за счет МАРК-сигнального пути [48].

Результаты все большего количества исследований показывают, что влияние *DUSP1* на развитие опухоли может быть разнообразным и сложным. При этом для ряда опухолей оказывается онкогенный, а для других – антионкогенный эффект [49]. Таким образом, авторы заключают, что микроРНК-202-3р способствует развитию НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа. Кроме этого, в ряде исследований

показано, что *DUSP1* оказывает значительное противоопухолевое действие при различных новообразованиях, в том числе и при НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа. В норме, хотя гипергастринаемия и приводит к пролиферации ECL-клеток, дисплазия не наблюдается ввиду сохранения нормальной экспрессии *DUSP1*. Когда же экспрессия *DUSP1* понижается за счет высокой экспрессии микроРНК-202, у ECL-клеток появляется способность к дисплазии и в конечном итоге к развитию НЭН 1-го клинико-морфологического типа.

### Заключение

В заключение следует отметить, что роль микроРНК у пациентов с НЭО желудка изучена недостаточно. Небольшое количество работ, которые сегодня встречаются в мировой литературе, посвящено изучению микроРНК в группе благоприятного прогноза НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа. У данной категории пациентов продемонстрирована потенциальная роль микроРНК как биомаркера и предиктора ответа на лекарственное лечение, а также определена роль микроРНК в патогенезе развития НЭО на фоне гипергастринемии. Совершенно неясной при этом остается роль микроРНК у более сложной категории пациентов, в частности с диагнозом НЭО желудка 3-го клинико-морфологического типа и НЭР. Именно для этих пациентов поиск новых маркеров, определяющих прогноз течения заболевания, ответ на лечение, прогрессирование заболевания, является наиболее актуальными, и микроРНК потенциально может быть одним из таких маркеров.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Frilling A., Modlin I.M., Kidd M. et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15(1):e8–21. DOI:10.1016/S1473-2045(13)70362-0.
- Okita N.T., Kato K., Takahari D. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 2011;14(2):161–5. DOI: 10.1007/s10120-011-0025-5.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75:843–54. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
- <http://www.mirbase.org/>.
- Válencia-Sánchez M.A., Liu J., Hannon G.J., Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev* 2006;20(5):515–24. DOI: 10.1101/gad.1399806.
- Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281–97. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
- Friedman R.C., Kai-How Farh K., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108.
- Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005;120:15–20. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035.
- Harfe B.D. MicroRNAs in vertebrate development. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15:410–5. DOI: 10.1016/j.gde.2005.06.012.
- Croce C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet* 2009;10:704–14. DOI: 10.1038/nrg2634.
- Zhang B., Pan X., Cobb G.P. et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007;302:1–12. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.08.028.
- Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2999–3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101.
- Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
- Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 2005;102(39):13944–9.  
DOI: 10.1073/pnas.0506654102.
15. Lu J., Getz G., Miska E.A. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005;435(7043):834–8.  
DOI: 10.1038/nature03702.
  16. Hiyoshi Y., Watanabe M. MicroRNAs in gastrointestinal cancer: a novel biomarker and its clinical application. *J Cancer Metastasis Treat* 2015;1:144–55.
  17. Di Leva G., Croce C.M. miRNA profiling of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2013; 23:3–11. DOI: 10.1016/j.gde.2013.01.004.
  18. Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18(10):997–1006.  
DOI: 10.1038/cr.2008.282.
  19. Basak I., Patil K.S., Alves G. et al. MicroRNAs as neuroregulators, biomarkers and therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(4):811–27.  
DOI: 10.1007/s00018-015-2093-x.
  20. Kosaka N., Iguchi H., Ochiya T. Circulating 23 microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 2010;101:2087–92.  
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650.x.
  21. Vazquez-Martinez R., Gasman S. The regulated secretory pathway in neuroendocrine cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:48.  
DOI: 10.3389/fendo.2014.00048.
  22. Thorns C., Schurmann C., Gebauer N. et al. Global microRNA profiling of pancreatic neuroendocrine neoplasias. *Anticancer Res* 2014;34(5):2249–54.
  23. Singh R., Ramasubramanian B., Kanji S. et al. Circulating microRNAs in cancer: hope or hype? *Cancer Lett* 2016;381(1): 113–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.002.
  24. Mittelbrunn M., Gutiérrez-Vázquez C., Villarroya-Beltri C. et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat Commun* 2011;2:282.  
DOI: 10.1038/ncomms1285.
  25. Sperveslage J., Hoffmeister M., Henopp T. et al. Establishment of robust controls for the normalization of miRNA expression in neuroendocrine tumors of the ileum and pancreas. *Endocrine* 2014;46(2):226–30.  
DOI: 10.1007/s12020-014-0202-5.
  26. Roldo C., Missiaglia E., Hagan J.P. et al. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 2006;24:4677–84.  
DOI: 10.1200/JCO.2005.05.5194.
  27. Li S.C., Essaghir A., Martijn C. et al. Global microRNA profiling of well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2013;26:685–96.  
DOI: 10.1038/modpathol.2012.216.
  28. Liang L., Zheng X., Hu M. et al. MiRNA-221/222 in thyroid cancer: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;484:284–92.  
DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.012.
  29. Hetta H.F., Zahran A.M., El-Mahdy R.I. et al. Assessment of circulating miRNA-17 and miRNA-222 expression profiles as non-invasive biomarkers in Egyptian patients with non-small-cell lung. *Cancer Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(6):1927–33.  
DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1927.
  30. Li Y., Di C., Li W. et al. Oncomirs miRNA-221/222 and tumor suppressors miRNA-199a/195 are crucial miRNAs in liver cancer: a systematic analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61(8):2315–27.  
DOI: 10.1007/s10620-016-4156-8.
  31. Ke S.B., Qiu H., Chen J.M. et al. MicroRNA-202-5p functions as a tumor suppressor in colorectal carcinoma by directly targeting SMARCC1. *Gene* 2018;676:329–35.  
DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.064.
  32. Lloyd K.A., Moore A.R., Parsons B.N. et al. Gastrin-induced miR-222 promotes gastric tumor development by suppressing p27<sup>KIP1</sup>. *Oncotarget* 2016;7(29):45462–78.  
DOI: 10.18632/oncotarget.9990.
  33. Dockray G., Dimaline R., Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch* 2005;449:344–55.  
DOI: 10.1007/s00424-004-1347-5.
  34. Le Sage C., Nagel R., Egan D.A. et al. Regulation of the p27 (KIP1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J* 2007;26:3699–708.  
DOI: 10.1038/sj.emboj.7601790.
  35. Byun S.W., Chang Y.J., Chung I.S. et al. *Helicobacter pylori* decreases p27 expression through the delta opioid receptor-mediated inhibition of histone acetylation within the p27 promoter. *Cancer Lett* 2012;326:96–104.  
DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.032.
  36. Shu-Ping L., Xue-Jun C., Ai-Hua S. et al. CagA + *H. pylori* induces Akt1 phosphorylation and inhibits transcription of p21 WAF1/CIP1 and p27<sup>KIP1</sup> via PI3K/Akt1 pathway. *Biomed Environ Sci* 2010;23:273–8.  
DOI: 10.1016/S0895-3988(10)60063-3.
  37. Wen S., So Y., Singh K. et al. Promotion of cytoplasmic mislocalization of p27 by *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Oncogene* 2012;31:1771–80.  
DOI: 10.1038/onc.2011.362.
  38. Eguchi H., Herschenhou N., Kuzushita N., Moss S.F. *Helicobacter pylori* increases proteasome-mediated degradation of p27 (KIP1) in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2003;63(15):4739–46.
  39. Kuzushita N., Rogers A.B., Monti N.A. et al. p27<sup>KIP1</sup> deficiency confers susceptibility to gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Gastroenterology* 2005;129:1544–56.  
DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.056.
  40. Yu J., Leung W., Ng E. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on expression of cyclin D2 and p27 in gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1505–11.  
DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01038.x.
  41. Peek R.M. Jr, Wirth H.P., Moss S.F. et al. *Helicobacter pylori* alters gastric epithelial cell cycle events and gastrin secretion in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 2000;118:48–59.  
DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70413-6.
  42. Eguchi H., Carpentier S., Kim S. et al. p27<sup>KIP1</sup> regulates the apoptotic response of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori*. *Gut* 2004;53:797–804.  
DOI: 10.1136/gut.2003.032144.
  43. Shirin H., Sordillo E.M., Kolevska T.K. et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection induces an apoptosis-resistant phenotype associated with decreased expression of p27<sup>KIP1</sup>. *Infect Immun* 2000;68:5321–8.  
DOI: 10.1128/iai.68.9.5321-5328.2000.
  44. Sundaresan S., Kang A.J., Hayes M.M. et al. Deletion of *Men1* and *somatostatin* induces hypergastrinemia and gastric carcinoids. *Gut* 2017;66(6):1012–21.  
DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310928.
  45. Wander S.A., Zhao D., Slingerland J.M. p27: a barometer of signaling deregulation and potential predictor of response to targeted therapies. *Clin Cancer Res* 2011;17:12–8.  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0752.
  46. Dou D., Shi Y.F., Liu Q. et al. Hsa-miR-202-3p, up-regulated in type I gastric neuroendocrine neoplasms, may target DUSP1. *World J Gastroenterol* 2018;24(5):573–82.  
DOI: 10.3748/wjg.v24.i5.573.
  47. Theodosiou A., Ashworth A. MAP kinase phosphatases. *Genome Biol* 2002;3(7):REVIEWS3009.  
DOI: 10.1186/gb-2002-3-7-reviews3009.
  48. Owens D.M., Keyse S.M. Differential regulation of MAP kinase signalling by dual-specificity protein phosphatases. *Oncogene* 2007;26:3203–13.  
DOI: 10.1038/sj.onc.1210412.
  49. Shen J., Zhang Y., Yuc H. et al. Role of DUSP1/MKP1 in tumorigenesis, tumor progression and therapy. *Cancer Med* 2016;5:2061–8. DOI: 10.1002/cam4.772.

**Вклад авторов**

И.Н. Перегородиев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
С.В. Винокурова, В.Ю. Бохан, В.В. Делекторская, О.А. Малихова, В.А. Горбунова, И.С. Стилиди: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Б.И. Сакибов, Д.С. Елкин: написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

I.N. Peregorodiev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

S.V. Vinokurova, V.Yu. Bohyan, V.V. Delektorskaya, O.A. Malikhova, V.A. Gorbunova, I.S. Stilidi: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

B.I. Sakibov, D.S. Elkin: article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.Н. Перегородиев / I.N. Peregorodiev: <https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

С.В. Винокурова / S.V. Vinokurova: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>

В.В. Делекторская / V.V. Delektorskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Д.С. Елкин / D.S. Elkin: <https://orcid.org/0000-0002-4793-6063>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.