

НАРУШЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЯХ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЕМЕТИЛАЗ С НЕКОДИРУЮЩИМИ РНК

Бриль А. А.^{1,2}, Лукина С. С.¹, Бурденный А. М.¹, Логинов В. И.¹, Брага Э.А.¹

¹ФГБНУ НИИОПП, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва, Россия; alexbril2005@gmail.com

Эпигенетические нарушения, включая aberrантное метилирование ДНК, играют значимую роль в молекулярной патофизиологии злокачественных новообразований. Гормонозависимые опухоли, такие как рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ), характеризуются сложной сетью взаимодействий на разных уровнях эпигенетической регуляции, в частности между разными группами некодирующих РНК. Подобные нарушения приводят к дисбалансу в регуляции многих клеточных процессов и к развитию злокачественной трансформации в итоге.

Целью настоящей работы являлся анализ возможных значимых взаимодействий между генами деметилаз (TET1–3), ДНК-метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3B) и некодирующих РНК (miRNAs, lncRNAs), потенциально участвующих в опухолевой прогрессии при РМЖ и РЯ. Поиск взаимодействий осуществлялся с помощью платформ miRWalk, miRCode и LncBook. Использовались строгие критерии фильтрации (miRWalk score > 0.96), функциональная аннотация проводилась с применением инструмента g:Profiler и базы Gene Ontology. Дополнительные сведения об экспрессии генов и функциональных последствиях эпигенетических изменений извлекались из базы Pubmed:Gene.

Выявлено, что микроРНК miR-9-5p, miR-125b-5p и miR-17-5p опосредованно влияют на регуляцию экспрессии TET-деметилаз, что может приводить к гиперметилованию промоторов генов-супрессоров опухолей. Длинные некодирующие РНК семейства SNHG (в частности SNHG1, 6 и 7) участвуют в регуляции экспрессии как микроРНК, так и DNMT1/DNMT3B. Такая ось «lncRNA – miRNA – TET/DNMT» позволяет изменять транскриптомные паттерны и активность сигнальных каскадов PI3K/Akt, MAPK и JAK-STAT, играющих ключевую роль в патогенезе опухолей.

Таким образом, установленные молекулярные взаимодействия отражают системные сбои эпигенетической регуляции и лежат в основе патофизиологии опухолевого процесса, что делает их перспективными мишенями для терапии. Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания № FGfU-2025-0010 Министерства науки и высшего образования РФ учреждению ФГБНУ «НИИОПП».

EPIGENETIC DYSREGULATION AND SIGNALING PATHWAY ALTERATIONS IN HORMONE-DEPENDENT TUMORS: PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF DEMETHYLASE–NON-CODING RNA INTERACTIONS

Bril A. A.^{1,2}, Lukina S. S.¹, Burdennyi A. M.¹, Loginov V. I.¹, Braga E.A.¹

¹ FSBSI IGPP, Moscow, Russia,

² Sechenov University, Moscow, Russia; alexbril2005@gmail.com

Epigenetic abnormalities, particularly aberrant DNA methylation, play a pivotal role in the molecular pathophysiology of malignant tumors. Hormone-dependent cancers, such as breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC), are characterized by complex regulatory interactions between epigenetic enzymes and non-coding RNAs, contributing to the dysregulation of signaling pathways involved in cell cycle control, apoptosis, and proliferation.

The aim of this study was to identify pathophysiologically relevant interactions between demethylases (TET1–3), DNA methyltransferases (DNMT1, DNMT3B), and non-coding RNAs (miRNAs and lncRNAs), potentially involved in tumor progression in BC and OC.

Interaction analysis was conducted using miRWalk, miRCode, and LncBook platforms, with stringent filtering criteria (miRWalk score > 0.96). Functional annotation was performed using the g:Profiler tool and the Gene Ontology database. Additional data on gene expression and functional effects of epigenetic alterations were retrieved from Pubmed:Gene.

We identified that microRNAs miR-9-5p, miR-125b-5p, and miR-17-5p indirectly inhibit TET demethylases, potentially resulting in hypermethylation of tumor suppressor gene promoters. Long non-coding RNAs of the SNHG family (notably SNHG1, 6, and 7) regulate the activity of both microRNAs and DNMT1/DNMT3B. This epigenetic axis "lncRNA – miRNA – TET/DNMT" may alter transcriptional profiles and modulate PI3K/Akt, MAPK, and JAK-STAT pathways, which are critically involved in tumor pathogenesis.

Thus, the identified molecular interactions reflect systemic epigenetic regulatory failures and underlie the pathophysiology of tumor development, making them promising targets for therapeutic intervention. The study was conducted with the support of the state assignment No. FGFU-2025-0010 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation to the organization «Institute of General Pathology and Pathophysiology»