

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ И ЭКСПРЕССИИ БЕЛОК-КОДИРУЮЩИХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ И ГЕНОВ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ

Селезнева Ан.Д.¹, Иванова Н.А.¹, Селезнева Ал.Д.¹, Лукина С.С.¹, Казубская Т.П.², Бурденный А.М.¹, Логинов В.И.¹, Брага Э.А.¹

¹ Институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;

² НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия; anyaselezneva2000@mail.ru

Цель исследования – изучение роли изменений уровня метилирования и экспрессии белок-кодирующих генов (БКГ) *TET1*, *TET2* и генов длинных некодирующих РНК (днРНК) *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6*, *GAS5* в патогенезе светлоклеточного почечно-клеточного рака (скПКР).

Материалы и методы. Исследование проводили на выборке парных образцов операционного материала (опухоль/прилежащая гистологически нормальная ткань) от 47 пациентов с диагнозом «скПКР». Уровень метилирования и экспрессии генов анализировали с применением количественной метил-специфичной ПЦР-РВ и ПЦР-РВ соответственно. Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Установлено статистически значимое увеличение уровня метилирования и снижение уровня экспрессии генов *TET1*, *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6* и *GAS5* в опухолевой ткани почки по сравнению с нормальной тканью. Для гена *TET2* отмечена обратная тенденция касательно экспрессии. Выявлены значимые ассоциации статуса метилирования генов *TET1*, *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6* с размером опухоли, а также вышеупомянутых генов и гена *GAS5* – со стадией заболевания и наличием метастазов в лимфатические узлы. Показано снижение уровня экспрессии гена *ADAMTS9-AS2* на более поздних (III-IV) стадиях заболевания, а гена *SNHG6* – при увеличении размера новообразования. Установлена достоверная корреляция между уровнями метилирования промоторных областей для трех пар генов «ген днРНК-БКГ» (*ADAMTS9-AS2/SNHG6* – *TET1*, *GAS5* – *TET2*) и между уровнями экспрессии для двух пар генов (*GAS5* – *TET1*, *SNHG6* – *TET2*).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности аберрантного метилирования БКГ *TET1* и генов днРНК *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6*, *GAS5* в возникновение и прогрессию скПКР, а также подчеркивают потенциальную ценность выявленных закономерностей для диагностики и прогнозирования течения данного заболевания.

Исследование выполнено при поддержке государственным заданием № FGFU-2025-0010 Министерства науки и высшего образования РФ учреждению ФГБНУ «НМИЦ ОПП».

THE ROLE OF METHYLATION AND EXPRESSION CHANGES OF PROTEIN-CODING GENES OF THE DEMETHYLATION SYSTEM AND LONG NON-CODING RNA GENES IN THE PATHOGENESIS OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Selezneva Anna D.¹, Ivanova Natalia A.¹, Selezneva Alena D.¹, Lukina Svetlana S.¹, Kazubskaya Tatiana P.², Burdenny Alexey M.¹, Loginov Vitaly I.¹, Braga Eleonora A.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

² N.N. Blokhin NMRC of Oncology, Moscow, Russia; anyaselezneva2000@mail.ru

The aim of the study is to investigate the role of changes in the methylation and expression levels of protein-coding genes (PCGs) *TET1*, *TET2*, and long non-coding RNA (lncRNA) genes *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6*, and *GAS5* in the pathogenesis of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC).

Materials and Methods. The study was conducted on a set of paired surgical specimens (tumor/adjacent histologically normal tissue) from 47 patients diagnosed with ccRCC. The methylation and expression levels of the genes were analyzed using quantitative methylation-specific real-time PCR and real-time PCR, respectively. For statistical analysis of the results, the Mann-Whitney U test and Spearman's correlation coefficient were applied.

Results. A statistically significant increase in the methylation level and a decrease in the expression level of the genes *TET1*, *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6*, and *GAS5* were observed in renal tumor tissue compared to normal tissue. At the same time, the opposite trend was identified for the expression of the gene *TET2*. Significant associations between the methylation status of the genes *TET1*, *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6* and tumor size were detected, as well as between the aforementioned genes and *GAS5* with disease stage and the presence of metastases in lymph nodes. A decrease in the expression level of the gene *ADAMTS9-AS2* was observed at later (III-IV) stages of the disease, while the expression of *SNHG6* decreased with an increase in tumor size. A significant correlation was established between the methylation levels of the promoter regions for three gene pairs «lncRNA gene-PCG» (*ADAMTS9-AS2/SNHG6* – *TET1*, *GAS5* – *TET2*) and between the expression levels for two gene pairs (*GAS5* – *TET1*, *SNHG6* – *TET2*).

Conclusion. The obtained results indicate the involvement of aberrant methylation of the protein-coding gene *TET1* and long non-coding RNA genes *ADAMTS9-AS2*, *SNHG6*, and *GAS5* in the onset and progression of ccRCC, and highlight the potential significance of the identified patterns for the diagnosis and prognosis of this disease.

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»