

**СИГНАТУРА МИРНК КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ****Четверикова М.М. (НИУ ВШЭ), Кудрявцева Е.В. (НИУ ВШЭ)****Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Степанова Е.В.
(НИУ ВШЭ)**

Введение. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) представляет собой агрессивную форму опухолей уротелия, для лечения которого необходим комплексный подход. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МИРМП составляет около 25% всех случаев рака мочевого пузыря [1]. Несмотря на достижения в лечении, 5-летняя выживаемость пациентов остается низкой, колеблясь от 30% до 50% [2]. Цисплатин и гемцитабин являются основными препаратами, используемыми в химиотерапии МИРМП, однако многие пациенты демонстрируют резистентность, что приводит к прогрессии заболевания в среднем через 6-12 месяцев после начала терапии, значительно ухудшая качество жизни пациентов [3]. Исследования показывают, что определенные сигнатуры миРНК могут коррелировать с клиническими исходами и резистентностью к препаратам [4-5]. Цель нашего исследования заключается в выявлении миРНК, которые могут служить биомаркерами для предсказания ответа на химиотерапию и улучшения клинических исходов у пациентов с МИРМП. На основе данных о миРНК, коррелирующих с химиорезистентностью клеточных линий и опухолей пациентов, нами был разработан классификатор для предсказания эффективности терапии цисплатином и гемцитабином пациентов.

Основная часть. Данные об экспрессии миРНК в 17 клеточных линиях МИРМП были получены из базы данных DepMap, данные по цитотоксичности — из проекта Genomics of Drug Sensitivity in Cancer. На основе z-оценки были выделены чувствительные (z-оценка ≤ 0.25) и резистентные (z-оценка ≥ 0.75) к цисплатину и гемцитабину клеточные линии. Дифференциальный анализ выявил 52 миРНК, экспрессия которых достоверно различалась в чувствительных и резистентных к гемцитабину (22 миРНК) или к цисплатину (37 миРНК) клеточных линиях ($p < 0.05$). Семь миРНК (миРНК-let-7a-5p, -22, -23a, -26a, -27a, -515 и -525) определяли чувствительность к обоим препаратам одновременно. Данные экспрессии миРНК и клинические данные о 64 пациентах МИРМП, получавших химиотерапию цисплатином и гемцитабином, были получены из проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA, 2017) через базу данных UCSC Xena (<https://xenabrowser.net/>) и портал cBio Cancer Genomics (<https://www.cbioportal.org/>). Дифференциальный анализ выявил 29 миРНК с достоверно различающейся экспрессией (14 — с гиперэкспрессией, 15 — с пониженной экспрессией) у пациентов с ранним прогрессированием при терапии цисплатином и гемцитабином (время до прогрессирования (ВДП) < 12 мес.) в сравнении с пациентами со стандартным течением болезни (ВДП ≥ 24 мес.). В дальнейший анализ вошли 19 миРНК, входящие в топ-50 по уровню экспрессии. Для оценки важности признаков были использованы методы градиентного бустинга и случайного леса. Анализ выживаемости без прогрессии пациентов показал, что миРНК-21-5p ($p = 0.01$, HR = 0.44), миРНК-100-5p ($p = 0.89$, HR = 0.98), миРНК-203a-3p ($p = 0.53$, HR = 1.05), миРНК-24-3p ($p = 0.91$, HR = 0.96), миРНК-26a-5p ($p = 0.61$, HR = 0.82), миРНК-30a-5p ($p = 0.68$, HR = 1.09), миРНК-181a-5p ($p = 0.96$, HR = 0.99), миРНК-27a-3p ($p = 0.09$, HR = 1.81) и миРНК-let-7a-5p ($p = 0.32$, HR = 1.37) вносят наибольший вклад в предсказание выживаемости, и были использованы для построения классификатора. Значимость классификатора при кросс-валидации составила: AUC = 0.71 (площадь под кривой ROC), точность 78.00%, специфичность 83.33%, чувствительность 72.72% ($p < 0.05$). Частота прогрессии в группе высокого риска прогрессии, определенная с помощью разработанного классификатора, составила 78.12%, медиана до прогрессии — 11.80 мес., в группе низкого риска — 42.42%, медиана составила 30.16 мес.).

Выводы. Таким образом, в нашем исследовании с использованием 9 миРНК был разработан классификатор, предсказывающий время до прогрессирования у пациентов с МИРМП, получавших цисплатин и/или гемцитабин. Дальнейшие его исследования на независимой выборке пациентов должны показать его прогностическую значимость [5]. Среди выявленных миРНК такие как миРНК-21, -23а, -27а, -30а участвуют в регуляции апоптоза, клеточного цикла, пролиферации и эпителиально-мезенхимального перехода. Данные миРНК можно рассматривать как перспективные мишени для таргетной терапии [6].

Публикация подготовлена в ходе проведения работы № 25-00-038 «Изучение молекулярных механизмов опухолевой химиорезистентности к цисплатину и гемцитабину» в рамках Программы «Научный фонд Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ)».

Список использованных источников:

1. Kulkarni G.S., et al. Canadian Urological Association Expert Report: muscle-invasive bladder cancer // Can Urol Assoc J. — 2025. — Т. 19. — №1. — С. E1-E16.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. — 2021. — Т. 71. — № 3. — С. 209–49.
3. Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020 // CA Cancer J Clin. — 2020. — Т. 70. — №5. — С. 404–23.
4. Zhang Y., et al. MicroRNA signatures as potential biomarkers for predicting response to chemotherapy in bladder cancer // Oncotarget. — 2022. — Т. 13. — №1. — С. 45-56.
5. Huang H, Xiaowu P., Chenqi X. et al. Differential expression and functions of miRNAs in bladder cancer // Oncologie. — 2023. — Т. 25. — № 1. — С. 1-15.
6. Menon A., Abd-Aziz N., Khalid K. et al. miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer // Int J Mol Sci. — 2022. — Т. 23. — №19. С. 11502.