

УДК 616–006

РОЛЬ ADAR1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА**Биктимиров В.Г., Нуралиева Р.А.***ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, e-mail: nayka606@mail.ru*

Как известно, причиной превращения нормальной клетки в раковую могут быть мутации РНК. Одной из групп ферментов, провоцирующих эти изменения в генетическом составе, является семейство аденозин-дезаминаз, действующих на РНК (ADAR). Оно ответственно за связывание с двухцепочечной рибонуклеиновой кислотой (дцРНК) и превращение аденозина (А) в инозин (I) путем дезаминирования. Поскольку клетка интерпретирует инозин как гуанозин (G), редактирование A-to-I может привести к не синонимичным изменениям кодона в транскриптах, к альтернативному сплайсингу, повлиять на таргетинг и нарушить созревание микроРНК. ADAR1 обычно сверхэкспрессируется при раке молочной железы, легких, печени и пищевода, а также при хроническом миелогенном лейкозе, способствуя прогрессированию рака. В данном обзоре обсуждаются регуляторные механизмы ADAR1 во время онкогенеза посредством aberrантного редактирования специфических субстратов. Также этот фермент регулирует выработку интерферона I (ИФН), который выступает в роли барьера для образования и прогрессирования опухоли. Экспрессия ADAR1, в свою очередь, регулируется ИФН. Таким образом, ADAR-опосредованное редактирование РНК необходимо для выживания млекопитающих, однако его дисрегуляция может приводить к перерождению нормальных клеток в раковые.

Ключевые слова: ADAR1, редактирование РНК, рак**THE ROLE OF ADAR1 IN THE PROGRESSION OF CANCER****Biktimirov V.G., Nuralieva R.A.***BSMU, Ufa, e-mail: nayka606@mail.ru*

As it is known, RNA mutations can be the reason for the transformation of a normal cell into a cancer cell. One of the groups of enzymes that provoke these changes in the genetic makeup is the adenosine deaminase family acting on RNA (ADAR). It is responsible for binding to double-stranded ribonucleic acid (dsRNA) and converting adenosine (A) to inosine (I) by deamination. Because the cell interprets inosine as guanosine (G), editing A-to-I can lead to non-synonymous codon changes in transcripts, alternative splicing, affect targeting, and disrupt microRNA maturation. ADAR1 is usually overexpressed in breast, lung, liver and esophagus, as well as in chronic myelogenous leukemia, contributing to the progression of cancer. This review discusses the regulatory mechanisms of ADAR1 during oncogenesis through aberrant editing of specific substrates. This enzyme also regulates the production of interferon I (IFN), which acts as a barrier to the formation and progression of the tumor. Expression ADAR1, in turn, is regulated by IFN. Thus, ADAR-mediated editing of RNA is necessary for the survival of mammals, but its dysregulation can lead to the transformation of normal cells into cancer cells/

Keywords: ADAR1, RNA editing, cancer

Причиной перерождения нормальной клетки в раковую могут быть мутации РНК. Одной из групп ферментов, провоцирующих такие изменения в генетическом составе, является семейство аденозин-дезаминаз, действующих на РНК (ADAR). Оно ответственно за связывание с двухцепочечной рибонуклеиновой кислотой (дцРНК) и превращение аденозина (А) в инозин (I) путем дезаминирования. ADAR1 защищает организм от ряда заболеваний, связанных с активацией интерферона I (ИФН), таких как аутоиммунный синдром Aicardi-Goutières [1], симметричный дисхроматоз конечностей [2] и псориаз [3]. Неудивительно, что в дополнение к аутоиммунному заболеванию, ADAR1 также участвует в распознавании иммунитета рака [4]. Дефицит ADAR1 приводит к выработке ИФН и усилению регуляции ИФН-стимулированных генов (ISG).

Однако при редактировании аденозин в инозин (A-to – I) в двухцепочечной РНК [5], общей посттранскрипционной модификации у млекопитающих, опосредуемой

через аденозин-дезаминазы, действующие на РНК (ADAR), инозин интерпретируется как гуанозин во время спаривания оснований. Таким образом, редактирование может привести к изменениям кодона в результате изменения функции белка, альтернативного сплайсинга или повлиять на таргетирование и созревание микроРНК, в зависимости от того, где это происходит. В нескольких исследованиях было показано, что транскриптомное, а также протеомное разнообразие, введенное изменением A-to-I, используются опухолевыми клетками для продвижения прогрессирования рака [6]. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) был первым типом опухоли, при котором установлена взаимосвязь между изменением редактирования мРНК и развитием рака [7], а также показано повышение редактирования с последующим ростом интронов в транскрипте, кодирующем протеинтирозинфосфатазу нерецепторного типа 6 (PTPN6) у пациентов с ОМЛ. Кроме того выявлено нарушение регуляции в субстратах ADAR

при злокачественных глиомах [8], после которого аберрантное редактирование A-to-I для определенных транскриптов и их связь с развитием рака или его метастазированием были продемонстрированы при различных типах рака.

Повышенная экспрессия ADAR1 способствует росту и метастазированию рака, например, гепатоцеллюлярной карциномы, рака молочной железы, пищевода, простаты и множественной миеломы [9]. Обнаружено, что редактирование РНК, которое приводит к перекодированию транскрипта, в основном способствует канцерогенезу за счет снижения активности опухолевых супрессоров, таких как белок, ассоциированный с раком мочевого пузыря (BLCAP) [10], или повышения активности генов, способствующих выживанию, таких как Antizyme inhibitor 1 (AZIN1) [9].

Показано, что ADAR1 регулирует специфические мишени на уровне транскрипции и посттранскрипции, тем самым ингибируя прогрессирование рака [4]. Также продемонстрировано, что опухолевые клетки, в частности, клетки меланомы, снижают экспрессию ADAR1 для выживания и миграции.

В одном из последних исследований [11] обнаружена роль ADAR1 в регуляции роста меланомы путем отрицательного контроля бета 3 интегрина (ITGB3) как на уровне транскрипции, так и на уровне посттранскрипции, через посредство факторов транскрипции PAX6 и miR-22. ITGB3 – белок клеточной мембраны, который обнаруживается при росте опухолей [12]. Сайленсинг ADAR1 в клетках меланомы усиливает экспрессию ITGB3, способствуя тем самым злокачественности меланомы [13]. Обнаружено [14], что генетический «нокдаун» ADAR1 усиливает биогенез miR-222, тем самым подавляя экспрессию целевой иРНК miR-222, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1) [4]. ICAM1 является одним из природных лигандов для антигена-1, связанного с функцией лимфоцитов (LFA-1) и экспрессируется на большинстве лейкоцитов [15]. После связывания с LFA-1 ICAM1 помогает формированию иммунного синапса [16] и активирует Т-клетки [17]. Избыточная экспрессия ADAR1 в клетках меланомы усиливает экспрессию ICAM1, что делает опухолевые клетки более чувствительными к уничтожению [4].

Таким образом, рассмотрены свойства ADAR1, приводящие к мутациям РНК, вызывающим подавление иммунного ответа, и управляющие переходом нормальной клетки в злокачественную. Влияние содержания ADAR1 на рост опухоли во многом

зависит от типа опухоли и /или специфичности гена-мишени. При обсуждении клинического применения следует учитывать уровни экспрессии ADAR1, а также уровни редактирования на конкретных сайтах, которые могут служить прогностическими биомаркерами при определенных типах рака, благодаря их значительной корреляции с общей выживаемостью онкобольных [18]. Обнаружено, что уровни редактирования на конкретных сайтах значительно коррелируют с чувствительностью к лекарственным веществам. Ингибирование редактирования в определенных местах в сочетании с соответствующей терапией может обеспечить синергетический эффект для устранения роста опухолевых клеток.

Иммунорегулирующий и антипролиферативный эффекты ИФН делают его эффективным лекарственным средством против рака. Однако устойчивость опухоли к воздействию ИФН значительно ограничивает его использование. Было признано, что одной из причин устойчивости опухоли к терапии рака ИФН являются дефекты передачи сигналов ИФН, такие как потеря ISG STAT1 [19]. Клетки с нарушенной активностью транскрипционного фактора STAT1 не реагируют на лечение ИФН, и их рост не ингибируется [20]. Нокдаун ADAR1 приводит к активизации STAT1 [21], что может повысить чувствительность опухолей к лечению ИФН. То есть, применение ингибитора ADAR1 в сочетании с терапией ИФН у онкологических пациентов может привести к остановке роста клеток или гибели клеток, что повысит эффективность терапии ИФН и обеспечит возможное многообещающее лечение. При раках с повышенной экспрессией ADAR1 специфический ингибитор ADAR1, который уменьшает гиперредактирование длинных дцРНК, таких как инвертированные повторы Alu, также может способствовать специфическому врожденному иммунному ответу опухоли.

Вывод

ADAR-опосредованное редактирование РНК необходимо для выживания млекопитающих. Однако его дисрегуляция может приводить к перерождению нормальных клеток в раковые. Возможно, что в следующем десятилетии использование ADAR в терапии рака станет реальностью.

Список литературы

1. Rice G.I., Kasher P.R., Forte G.M., Mannion N.M., Greenwood S.M., Szykiewicz M., Dickerson J.E., Bhaskar S.S., Zampini M., Briggs T.A., et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat. Genet.* 2012;44:1243–1248. DOI: 10.1038/ng.2414.

2. Liu Q., Jiang L., Liu W.L., Kang X.J., Ao Y., Sun M., Luo Y., Song Y., Lo W.H., Zhang X. Two novel mutations and evidence for haploinsufficiency of the ADAR gene in dyschromosis symmetrica hereditaria // *Br. J. Dermatol.* 2006; 154:636–642. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07133.x.
3. Shallev L., Kopel E., Feiglin A., Leichner G.S., Avni D., Sidi Y., Eisenberg E., Barzilai A., Levanon E.Y., Greenberger S. Decreased A-to-I RNA editing as a source of keratinocytes' dsRNA in psoriasis. *RNA.* 2018;24:828–840. DOI: 10.1261/ma.064659.117.
4. Galore-Haskel G., Nemlich Y., Greenberg E., Ashkenazi S., Hakim M., Itzhaki O., Shoshani N., Shapira-Fromer R., Ben-Ami E., Ofek E., et al. A novel immune resistance mechanism of melanoma cells controlled by the ADAR1 enzyme // *Oncotarget.* 2015;6:28999–29015. DOI: 10.18632/oncotarget.4905.
5. Bass B.L., Weintraub H. A developmentally regulated activity that unwinds RNA duplexes. *Cell.* 1987;48:607–613. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90239-X.
6. Peng X., Xu X., Wang Y., Hawke D.H., Yu S., Han L., Zhou Z., Mojumdar K., Jeong K.J., Labrie M., et al. A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer. *Cancer Cell.* 2018;33:817–828.e17. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.026.
7. Beghini A., Ripamonti C.B., Peterlongo P., Roversi G., Cairoli R., Morra E., Larizza L. RNA hyperediting and alternative splicing of hematopoietic cell phosphatase (PTPN6) gene in acute myeloid leukemia. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9:2297–2304. DOI: 10.1093/oxfordjournals.hmg.a018921.
8. Maas S., Patt S., Schrey M., Rich A. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:14687–14692. DOI: 10.1073/pnas.251531398.
9. Chen L., Li Y., Lin C.H., Chan T.H., Chow R.K., Song Y., Liu M., Yuan Y.F., Fu L., Kong K.L., et al. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. *Nat. Med.* 2013;19:209–216. DOI: 10.1038/nm.3043.
10. Hu X., Wan S., Ou Y., Zhou B., Zhu J., Yi X., Guan Y., Jia W., Liu X., Wang Q., et al. RNA over-editing of BLCAP contributes to hepatocarcinogenesis identified by whole-genome and transcriptome sequencing. *Cancer Lett.* 2015;357:510–519. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.006.
11. Nemlich Y., Greenberg E., Ortenberg R., Besser M., J., Barshack I., Jacob-Hirsch J., Jacoby E., Eyal E., Rivkin, L., Prieto, V. G. et al. (2013). MicroRNA-mediated loss of ADAR1 in metastatic melanoma promotes tumor growth // *J. Clin. Invest.* 123, 2703–2718. DOI: 10.1172/JCI62980.
12. Pinon P., Wehrle-Haller B. Integrins: Versatile receptors controlling melanocyte adhesion, migration and proliferation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;24:282–294. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2010.00806.x.
13. Nemlich Y., Baruch E.N., Besser M.J., Shoshan E., Bar-Eli M., Anafi L., Barshack I., Schachter J., Ortenberg R., Markel G. ADAR1-mediated regulation of melanoma invasion // *Nat. Commun.* 2018; 9:2154. DOI: 10.1038/s41467-018-04600-2.
14. Galore-Haskel G., Nemlich Y., Greenberg E., Ashkenazi S., Hakim M., Itzhaki O., Shoshani N., Shapira-Fromer R., Ben-Ami E., Ofek E., et al. A novel immune resistance mechanism of melanoma cells controlled by the ADAR1 enzyme // *Oncotarget.* – 2015, 6, 28999–29015.
15. Springer T.A. Adhesion receptors of the immune system // *Nature.* 1990; 346:425. DOI: 10.1038/346425a0.
16. Bachmann M.F., McKall-Faienza K., Schmits R., Bouchard D., Beach J., Speiser D.E., Mak T.W., Ohashi P.S. Distinct Roles for LFA-1 and CD28 during Activation of Naive T Cells: Adhesion versus Costimulation // *Immunity.* 1997; 7:549–557. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80376-3.
17. Jenkins M.R., Griffiths G.M. The synapse and cytolytic machinery of cytotoxic T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2010;22:308–313. DOI: 10.1016/j.coi.2010.02.008.
18. Paz-Yaacov N., Bazak L., Buchumenski I., Porath H.T., Danan-Gotthold M., Knisbacher B.A., Eisenberg E., Levanon E.Y. Elevated RNA Editing Activity Is a Major Contributor to Transcriptomic Diversity in Tumors. *Cell Rep.* 2015;13:267–276. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.080.
19. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: Implications for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16:131. DOI: 10.1038/nrc.2016.14.
20. Bromberg J.F., Horvath C.M., Wen Z., Schreiber R.D., Darnell J.E. Transcriptionally active Stat1 is required for the antiproliferative effects of both interferon alpha and interferon gamma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93:7673–7678. DOI: 10.1073/pnas.93.15.7673.
21. Hartner J.C., Walkley C.R., Lu J., Orkin S.H. ADAR1 is essential for the maintenance of hematopoiesis and suppression of interferon signaling // *Nat. Immunol.* 2009; 10:109–115. DOI: 10.1038/ni.1680.