



**КЗВО ЛОР «Львівська медична академія
імені Андрея Крупинського»
Кафедра лабораторної медицини**

**НАУКОВИЙ СЕМІНАР НА ТЕМУ:
“Патогенетичне і діагностичне значення
мікро-РНК”**

**відбудеться 12 червня 2023 року (понеділок)
11.30 год**

**Підготували:
кандидат медичних наук, доцент Федечко Й.М.,
завідувач кафедри, засл. прац. осв. України Федорович У.М.**

МікроРНК - НОВИЙ КЛАС РЕГУЛЯЦІЙНИХ МОЛЕКУЛ



**У процесі вивчення
молекулярних регуляторних
процесів при реалізації
генетичної інформації
відкрито новий клас молекул
РНК – мікроРНК**

**Ці дослідження розширюють
можливості ранньої і точної
молекулярно-генетичної
діагностики, оскільки
характеризуються високою
чутливістю та специфічністю.**

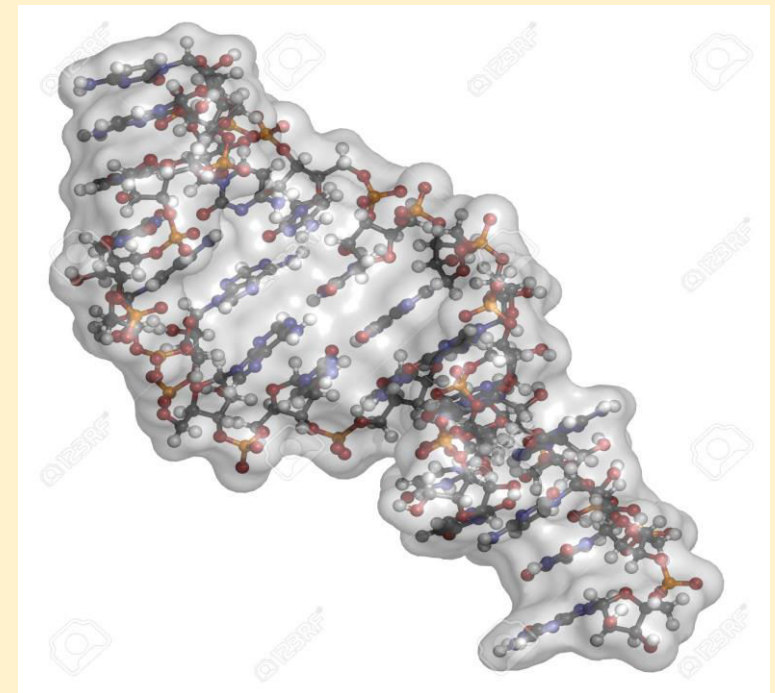
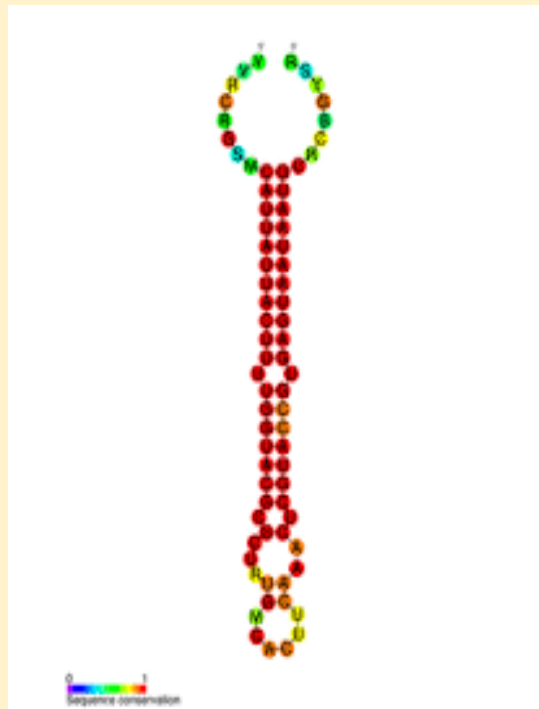
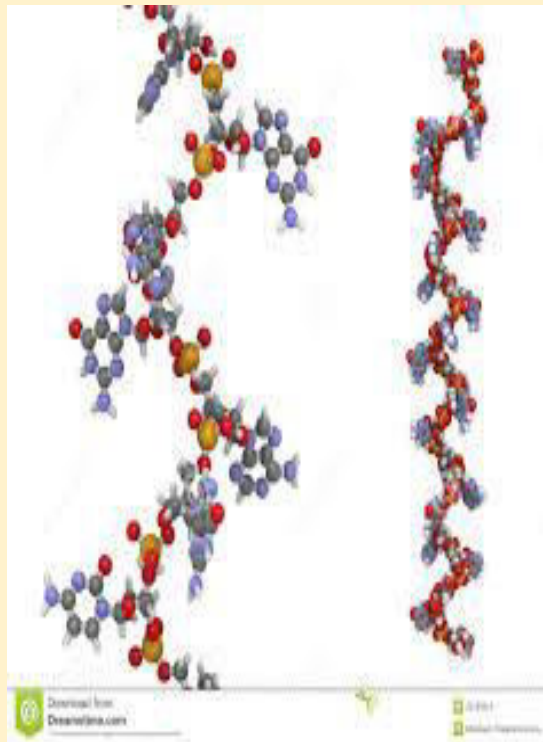
**Розкриття механізмів
регуляційних впливів мікроРНК
відкриває нові можливості
пошуку і застосування
терапевтичних препаратів.**



МікроРНК – регулятори синтезу білків

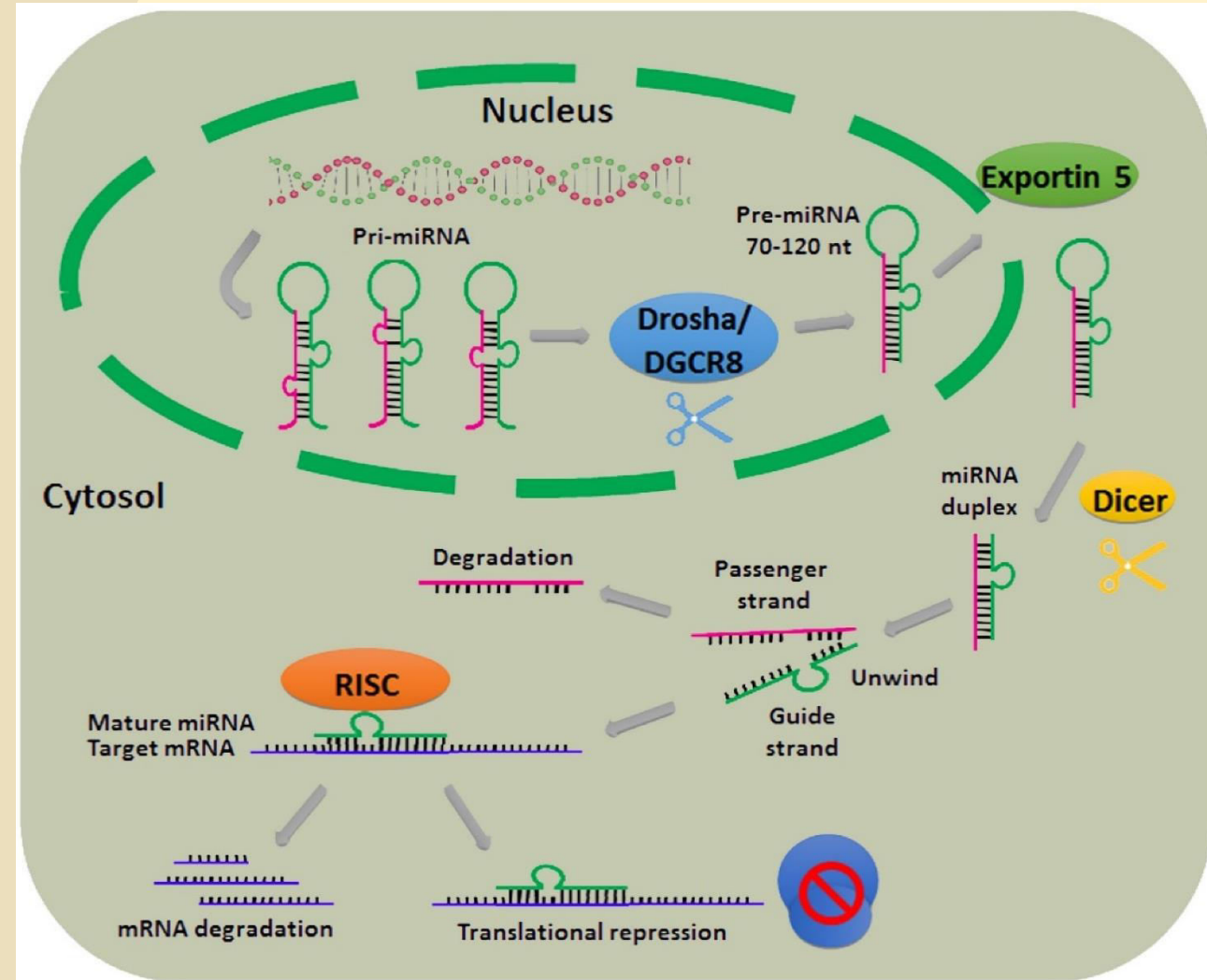
СТРУКТУРА

МікроРНК – це маленькі дволанцюгові молекули РНК, утворені близько 22 парами нуклеотидів



Синтез мікроРНК

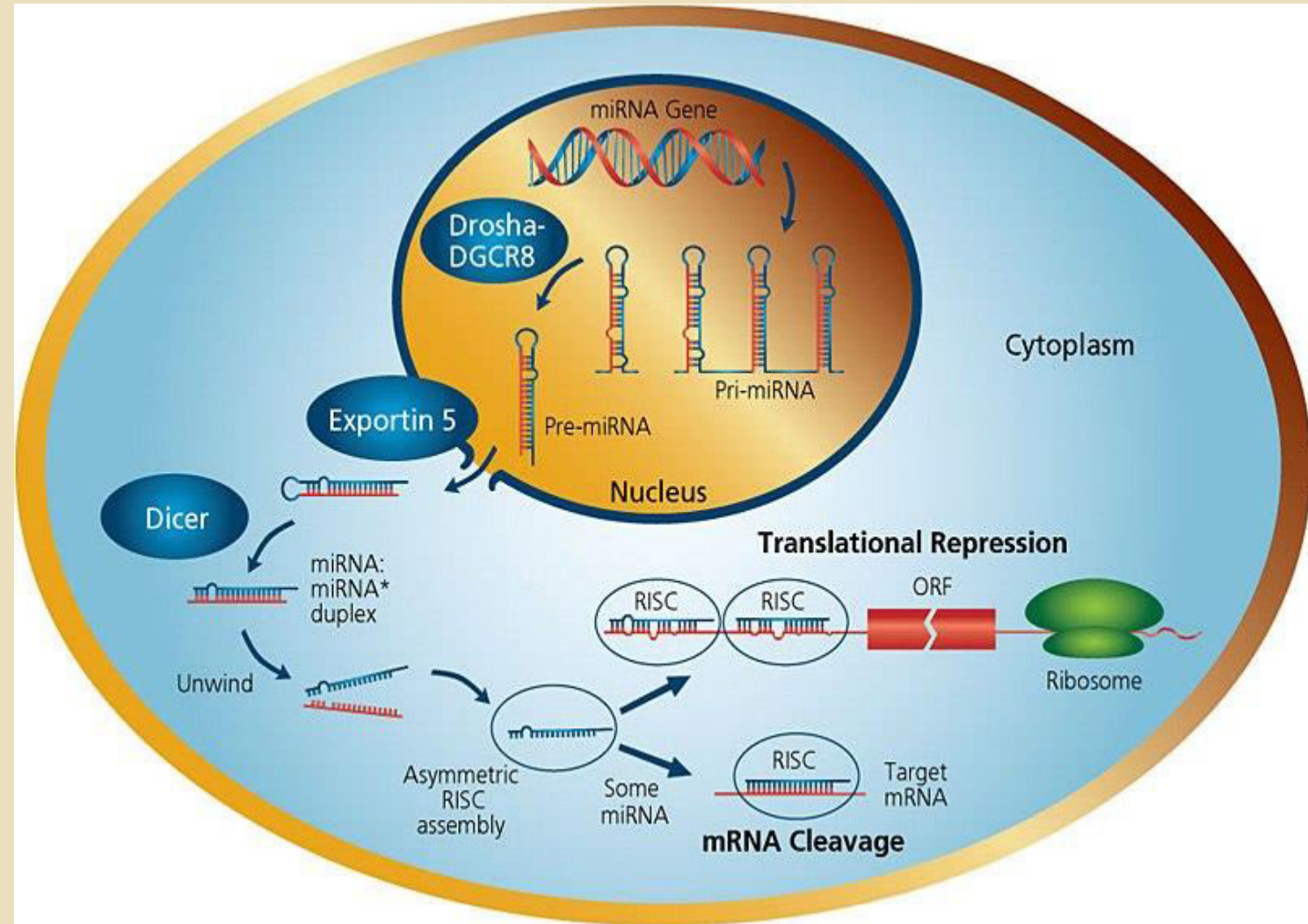
Матрицею для синтезу мікроРНК є спеціальні гени в ядерній ДНК. Ген мікроРНК копіюється у вигляді великої молекули РНК у складі якої міститься ділянка двоспиральної РНК - майбутньої мікроРНК. Формування цих молекул (процесінг) забезпечується спеціальними білками процесінгового комплексу (Pasha, Drosha, Dicer)



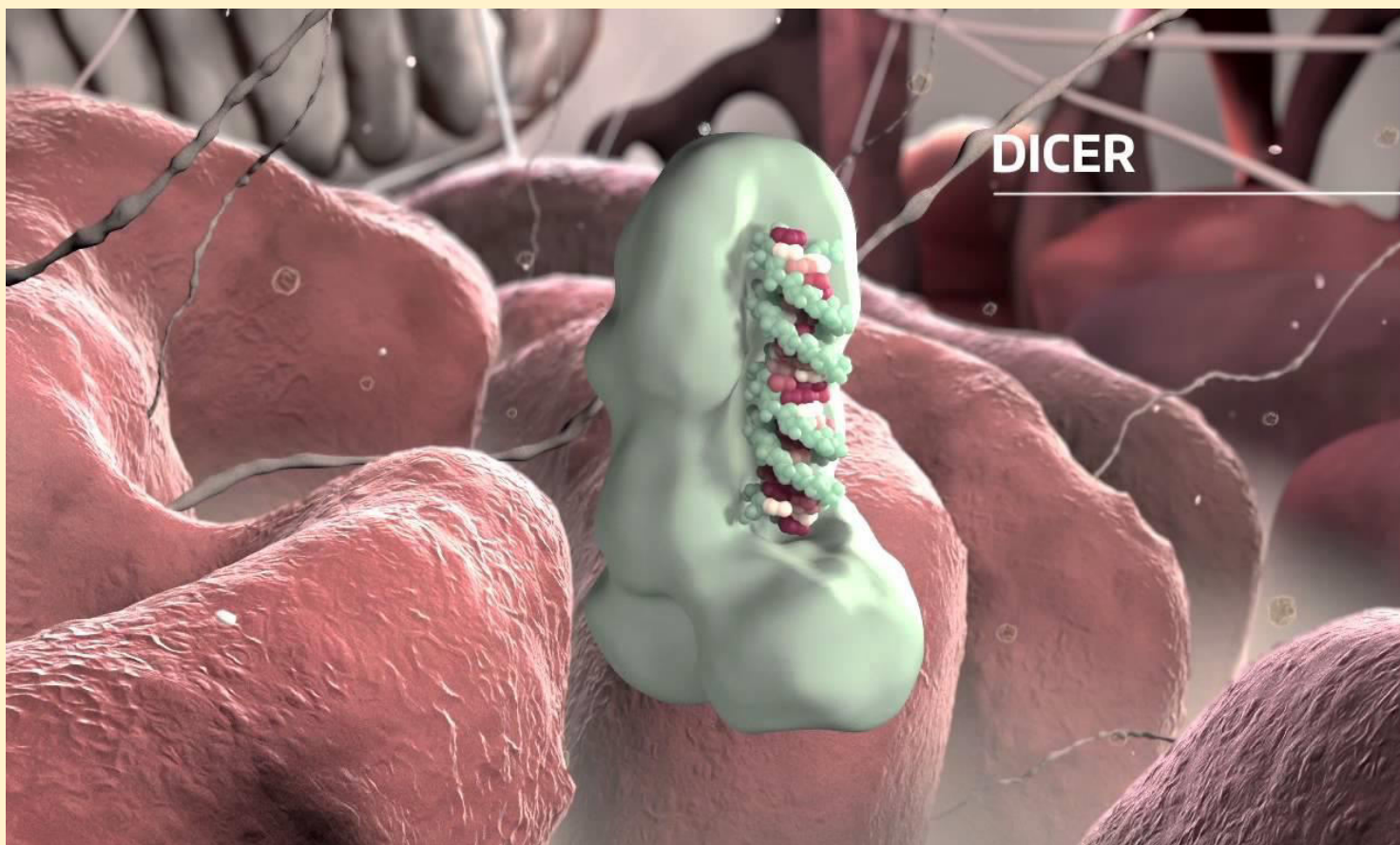
Функціонування мікроРНК

Одна із комплементарних ниток мікроРНК з'єднується комплексом ферментів RISC, який розшукує ціль – матричну РНК- і миттєво припиняє синтез білка на рибосомі.

Мікро РНК блокують синтез білка на рибосомі.

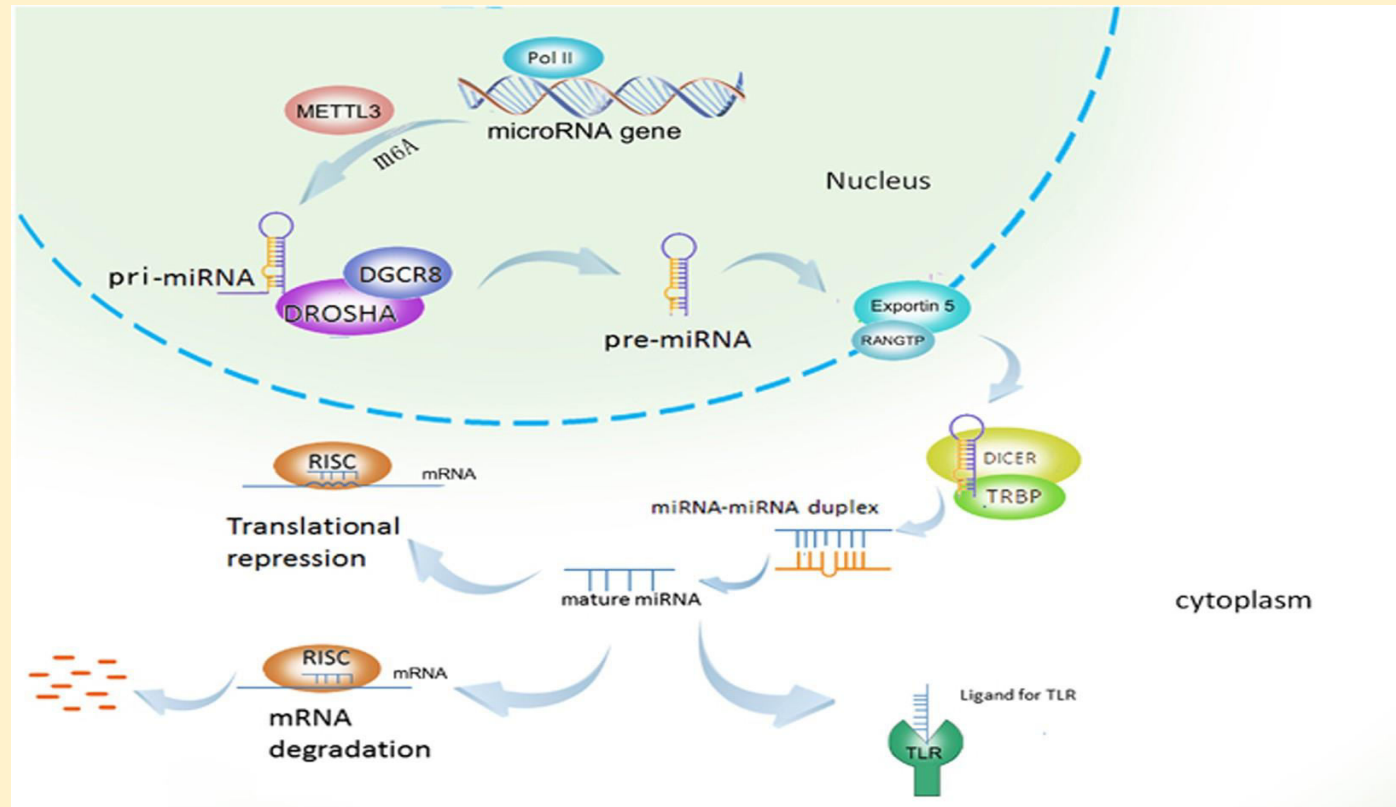


МікроРНК здатні виходити з клітини у міжклітинний простір, нагромаджуватися у біологічних рідинах і спричиняти віддалений вплив на інші клітини та тканини, а також дає можливості для їх виявлення з діагностичною метою



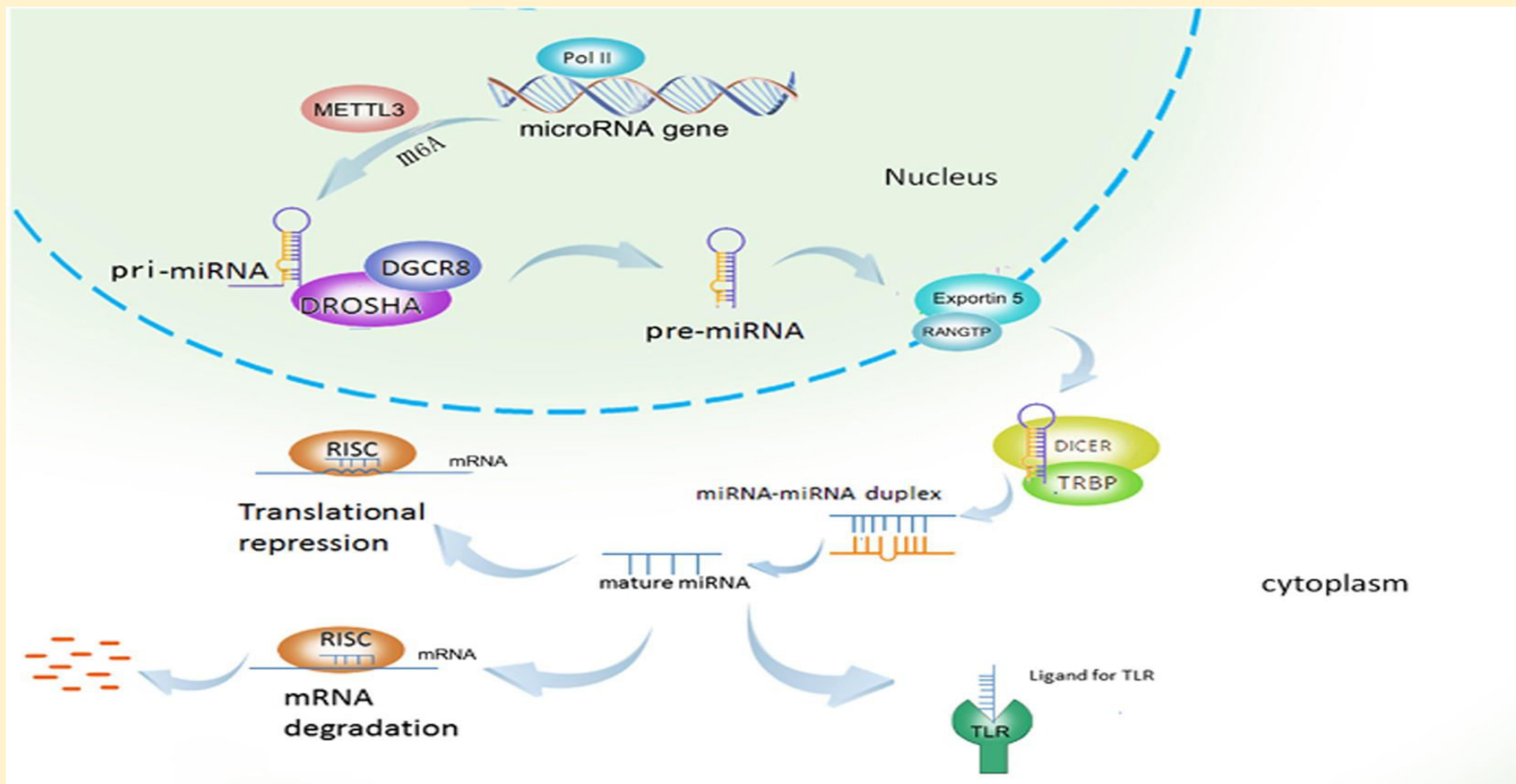
Результат дії мікроРНК

Результат дії окремих молекул мікроРНК залежить від їх специфічності, яка забезпечує блокаду синтезу окремих білків – регуляторів клітинного метаболізму



Результат дії мікроРНК

У геномі людини виявлено понад 1000 специфічних молекул мікроРНК, які регулюють роботу коло 30% генів



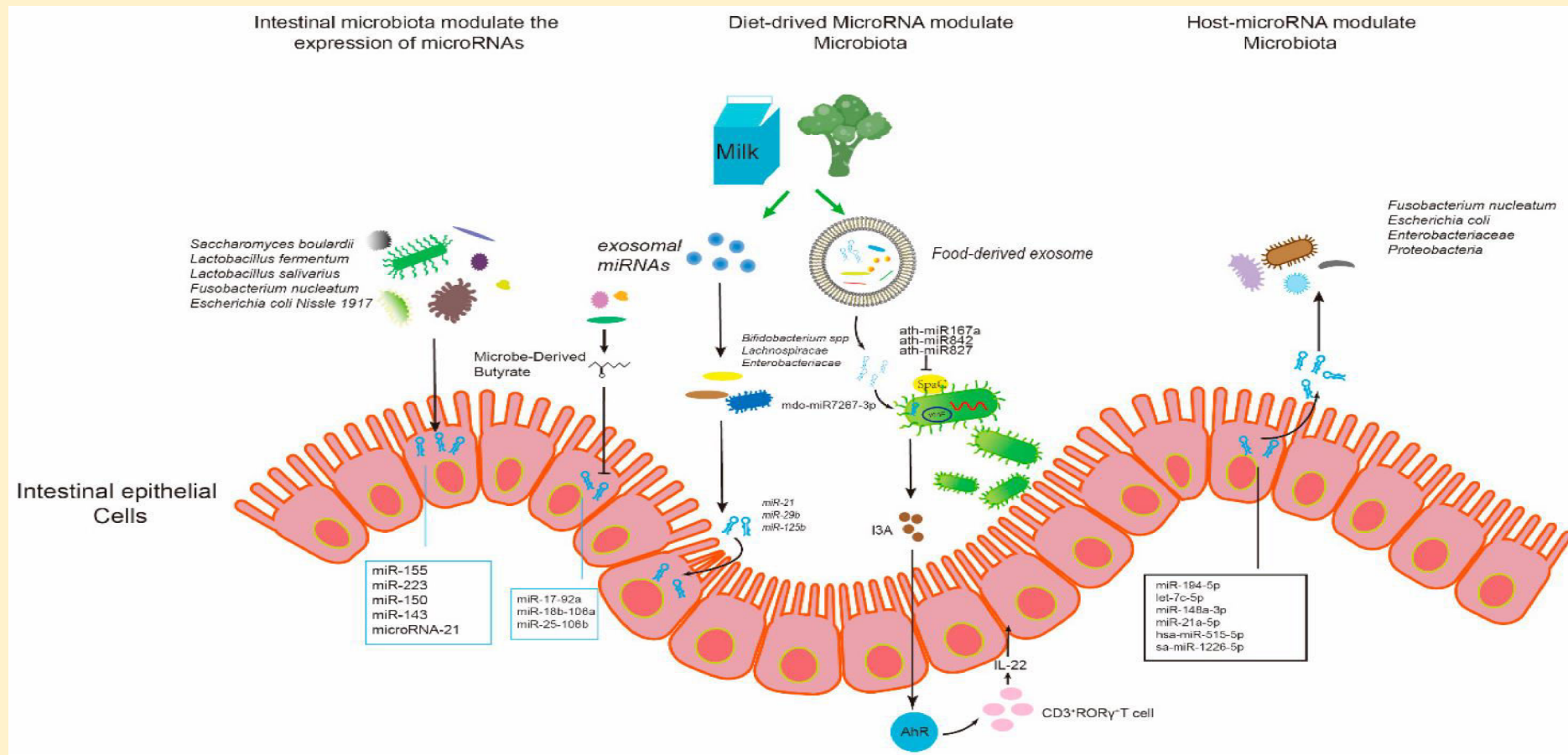
ОСНОВНІ ФУНКЦІЇ мікро РНК

- Регуляція диференціації стовбурових клітин під час ембріонального розвитку
- Апоптоз – програмована смерть клітин
- Диференціація клітин
- Регуляція клітинної проліферації
- Забезпечення міжклітинної комунікації



мікроРНК І КИШКОВИЙ МІКРОБІОМ ЛЮДИНИ

мікроРНК взаємодіють з кишковою мікрофлорою, епітеліальними та імунокomпетентними клітинами, клітинами слизової та беруть участь у патогенезі захворювань кишкового каналу



ЗНАЧЕННЯ мікроРНК ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА



Концентрація мікроРНК-1 у плазмі крові пацієнтів значно підвищується. Визначена висока специфічність мікроРНК-1 щодо діагностики пацієнтів із ГІМ і диференціальної діагностики з нестабільною стенокардією.

МікроРНК-21 спроможна забезпечувати кардіопротекцію шляхом збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази, регулюючи секрецію фактора росту фібробластів (Fibroblast Growth Factor — FGF) та вираженість фіброзу.

МікроРНК ЯК БІОМАРКЕРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

При онкологічних захворюваннях (рак легені, лейкемія, рак молочної залози тощо) рівень експресії мікроРНК у злоякісно трансформованих клітинах значно відрізняється від рівня мікроРНК у відповідних клітинах в нормі

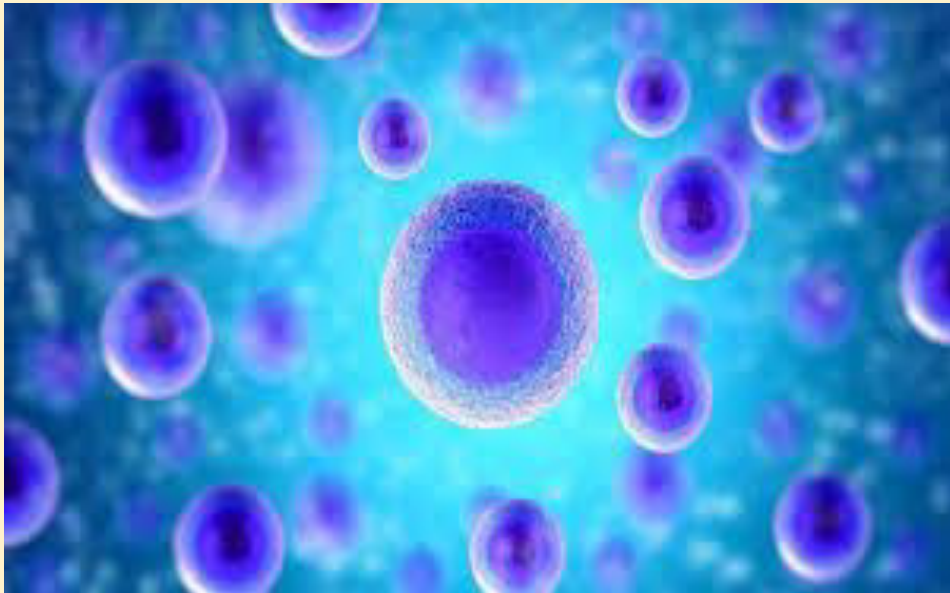


МікроРНК ЯК БІОМАРКЕРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Делеції, ампліфікації або мутації локусів мікроРНК ведуть до пригнічення експресії генів. Аномальні зміни експресії таких мікроРНК сприяють виникненню і прогресії злоякісних пухлин



МікроРНК ЯК БІОМАРКЕРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ



Розвиток ЗН супроводжується зміною співвідношення мікроРНК не тільки у клітинах пухлини, а й у біологічних рідинах (циркулюючі мікроРНК). Ці мікроРНК забезпечують міжклітинну та віддалену комунікацію пухлини й організму, а також беруть участь у системній відповіді на розвиток новоутворення

ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ мікроРНК ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ НАЙПОШИРЕНІШИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Експериментальні дані, та результати клінічних спостережень вказують на зміни профілю циркулюючих мікроРНК при розвитку таких ЗН, як рак молочної залози (РМЗ), передміхурової залози (РПЗ), шлунка (РШ), рак яєчника (РЯ)



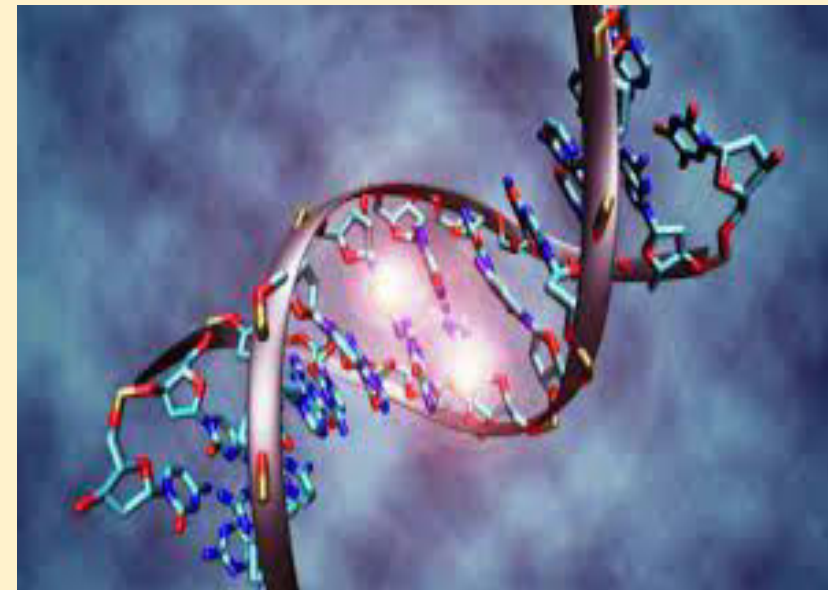
Зміни профілю циркулюючих мікроРНК асоційовані:



- з розвитком та прогресією пухлин
 - ступенем розповсюдженості пухлинного процесу
- показниками виживаності хворих

Рак легені (РЛ) займає перше місце у структурі захворюваності на ЗН. Характерною ознакою початкових стадій рак у легень є підвищення вмісту мікроРНК-21, -125 і -574– 5 р.

Рак молочної залози. При РМЗ рівень експресії мікроРНК-195 у крові в десятки разів перевищує такий у ПК умовно здорових донорів і значно знижується після оперативного втручання. Дослідження мікроРНК (-145, -155 і -382) дозволяє з високою чутливістю і специфічністю (97,6 і 100,0%) виявляти ранні стадії РМЗ. Отже, цю мікроРНК можна розглядати як біомаркер для ранньої діагностики РМЗ.





Рак шлунка. Рівень циркулюючої мікроРНК-378 та мікроРНК-199а-3р. у хворих на РШ на ранніх стадіях захворювання значно перевищує аналогічні показники в сироватці крові умовно здорових. Для поліпшення діагностики раннього РШ запропоновано використовувати мікроРНК8, 59. Її рівень у ПК пацієнтів з раннім РШ був значно вищий, ніж у здорових і пацієнтів з передраковими захворюваннями шлунка

ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ НА ОСНОВІ МОДУЛЯЦІЇ мікро РНК

Останніми роками активно також ведеться розроблення терапевтичних підходів, спрямованих на модуляцію рівнів мікроРНК, частина з яких уже проходить клінічні випробування.

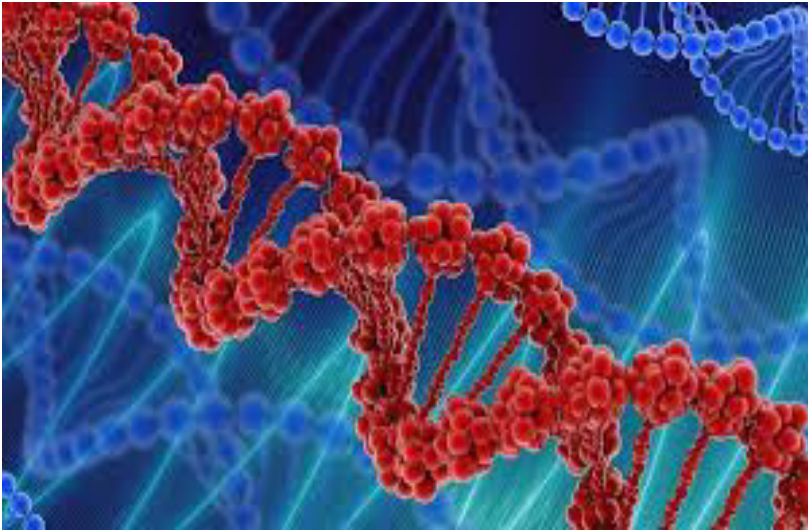


Ракові клітини можуть перепрограмувати сусідні клітини в клітини, які підтримують їх зростання, і в цьому процесі задіяні мікроРНК. Здорові фібробласти стають онкоактивованими зв'язаними фібробластами (ОАЗФ). Вони отримують від пухлини сигнал розмножуватися, проникають в здорові тканини.

**Придушення цих сигналів
може стати новим методом
лікування раку, оскільки
зворотний мікроРНК -імпульс
може повернути
онкоактивованими
зв'язаними фібробластами -
ОАЗФ до стану нормальних
фібробластів**



ПЕРСПЕКТИВИ



Зниження вироблення двох мікроРНК (Мир-31 і Мир-214) і збільшення виробництва мікроРНК-155 допомагає фібробластам повернутися до нормальної роботи.

Зазначені гени впливають на сигнал SCL5, який є ключовим фактором росту пухлини.

Антитіла, спрямовані на SCL5, перешкоджають цьому зростанню.

Терапевтичні підходи проти дії певних мікроРНК стануть майбутнім медицини.



Дякую за увагу!

ВИВЧАЙМО І

НАВЧАЙМО

НОВІ МЕТОДИ

ДІАГНОСТИКИ, ЗА

НИМИ МАЙБУТНЄ !