

Молекулярные основы рака легких, вызванных радоном

Аннотация. Рак легкого представляет собой наиболее распространенную форму злокачественной неоплазии и является одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), радон является второй после курения причиной развития рака легкого. Воздействие радона приводит к гибели клеток бронхиального эпителия легких, что сопровождается выходом большого количества митохондриальной ДНК. Свободно-циркулирующая митохондриальная ДНК (сц мтДНК) может служить своеобразным пусковым механизмом трансдукции провоспалительных сигналов в клетках животных. Продукция сц мтДНК может происходить в результате процессов апоптоза. Любое ионизирующее излучение, в том числе и альфа-излучение, к которому относится радон, способствует промоции клеточной гибели как в результате прямого механического воздействия на клетку за счет активных форм кислорода (АФК), так и за счет появления не репарируемых повреждений генетического материала. Кроме того, радон может изменять профиль экспрессии микроРНК, которые в свою очередь, могут активировать апоптоз и воспаление. Сц мтДНК за счет активации Nf-kb сигнального пути опосредует синтез провоспалительных цитокинов, и как следствие этой активации развивается воспаление, которое является одним из ключевых факторов онкогенеза рака легкого.

В данном кратком обзоре рассматриваются молекулярные механизмы рака легкого, связанные с канцерогенным воздействием радона на основе анализе уровня сц мтДНК, профиля тканеспецифической фракции микроРНК, уровня и спектра про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: рак легкого, радон, микроРНК, свободно-циркулирующая митохондриальная ДНК.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2020-132-3-11-19>

Рак легкого является одной из наиболее частых форм рака в структуре онкологических заболеваний в целом, и является основной причиной смертности от злокачественных новообразований во всем мире [1-4]. Основным фактором риска развития рака легкого является курение [5,6]. Однако, достаточно большое количество исследований демонстрирует наличие данной патологии у некурящих индивидуумов [7]. В первую очередь, это может быть обусловлено воздействием радиоактивного газа – радона. По данным ВОЗ именно радон является второй после курения причиной развития рака легкого [8-11]. Кроме того, ряд авторов сообщает о синергетическом эффекте курения и радона [12]. Казахстан является крупнейшим добытчиком и экспортером урана, в связи с чем, наблюдается высокий уровень загрязнения продуктом его распада – радоном. Наибольшая доля урана в мире добывается именно на территории Казахстана (41% мирового экспорта). По данным Международного агентства по изучению рака в 2018 году в Казахстане 13% всех случаев онкологии занимают новообразования легкого [3]. Проблема воздействия радона на организм человека активно изучается в настоящее время во всем мире [13-16], в том числе и в Казахстане [17].

На сегодняшний день ассоциация радона и риска развития рака легкого не вызывает сомнений [18,19], однако механизм того как радон индуцирует злокачественную трансформацию клеток остается до сих пор не выясненным. Большая часть существующих в современной литературе исследований касается генетических аспектов этиологии и патогенеза радон-индуцированного рака легкого [20-22]. Нами также изучался вопрос ассоциации полиморфизма *rs1042522* гена TP53 с риском развития рака легкого [23]. Однако, на наш взгляд, объяснить механизм радон-индуцированного рака легкого исключительно генной предрасположенностью невозможно. Так, в исследованной нами популяции была показана очень низкая частота одной из «горячих точек» мутации в кодоне 249 гена TP53, характерных для рака легкого, опосредованного действием радона. Как и другие типы онкологических заболеваний, рак легкого имеет мультифакторную природу происхождения. В его патогенезе большую роль играют не только генетические, но и эпигенетические изменения, в первую очередь позволяющие клетке приспособиться к факторам окружающей среды.

В ряде исследований было показано, что эпигенетическая основа рака легкого связана с изменением профиля экспрессии микроРНК [24, 25]. МикроРНК представляют собой малые не кодирующие РНК, которые вовлечены в регуляцию генов-мишеней на пост-транскрипционном уровне. МикроРНК могут ковалентно связываться с комплементарными последовательностями 3'UTR области мРНК, и тем самым ингибировать трансляцию. Известно, что микроРНК управляют многими клеточными процессами, такими как пролиферация, дифференцировка и клеточная смерть. На сегодняшний день накоплено большое количество доказательств о вовлеченности микроРНК в канцерогенез различных злокачественных неоплазий, в том числе, и рака легкого [26]. Однако, имеющиеся данные весьма противоречивы. Так, в различных публикациях одна и та же микроРНК выступает и как онкомир, и как онкосупрессор. Данные о влиянии радона на профиль микроРНК также далеко не однозначны [15].

На данный момент микроРНК являются одними из основных кандидатов на роль молекулярных маркеров жидкой биопсии (*liquid biopsy*) для диагностики онкологических заболеваний, в том числе и рака легкого [27]. Однако, большим недостатком данного подхода является низкая специфичность метода на основе свободно-циркулирующей микроРНК, и невозможность получения микроРНК непосредственно из опухолевой ткани. В связи с чем, изучение экзосомальной фракции микроРНК представляется более информативным подходом. Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы, выделяемые почти всеми типами клеток, которые могут функционировать в качестве переносчика информации от клетки к клетке. Экзосомы содержат белки и генетический материал (включая микроРНК), полученные из их родительских клеток, и могут потенциально влиять на клетки-реципиенты [28]. Экзосомы представляют собой тип липидных двухслойных внеклеточных везикул, содержащих различные компоненты, включая белки, липиды, ДНК, информационную РНК (мРНК) и некодирующие РНК. Все больше данных указывает на то, что нуклеиновые кислоты защищены липидной мембраной экзосом. Эти пузырьки почти высвобождаются из всех типов клеток в биологические жидкости. При раке экспрессия микроРНК, локализованных в экзосомах, происходящих из опухолевых клеток, не регулируется, что может приводить к метастазированию и устойчивости к терапии. Благодаря присутствию экзосом в различных жидкостях организма и стабильности микроРНК в экзосомах, экзосомальные микроРНК могут предоставить новый класс биомаркеров для ранней и минимально инвазивной диагностики рака.

Изучение радон-опосредованного изменения экзосомальной фракции микроРНК из клеток бронхиального эпителия ткани легких, и ее влияние на такие процессы как воспаление, продукция цитокинов, индукция клеточной гибели представляется весьма актуальным вопросом бронхо-легочной патологии.

В литературе имеются данные о том, что радон индуцирует апоптоз в клеточной линии бронхов BEAS-2B посредством повышения экспрессии miR-34a, мишенями которой являются мРНК антиапоптозных белков Bcl-2 и PARP-1 [29]. miRNA участвуют в регуляции клеточных

процессов, индуцированных радиацией, и, следовательно, miRNA могут потенциально использоваться в качестве биомаркеров для оценки степени радиационного воздействия на человека [15]. Было показано, что хроническое облучение радоном активировало экспрессию miR-34a и усиливало клеточный апоптоз в зависимости от времени. Действительно, хроническое воздействие радона вызывает активацию гена miR-34a, который впоследствии усиливает апоптоз в клетках BEAS-2B [29]. Воздействие радона вызывает нарушение регуляции уровня miRNA в клетках бронхиального эпителия человека (BEAS2B), экспонированных до 20 поколений (Rn5-1 и Rn5-20). Молекулярные механизмы, указывающие на злокачественные трансформации, оценивали по уровню апоптоза и изменению профилей miRNA. Анализ дифференциальной экспрессии miRNA в клетках Rn5-1 показал увеличение на 163 (hsa-miR-16-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-19b-3p и hsa-miR-125b-5p) и уменьшение 155 молекул miRNA (let-7b-3p, hsa-miR-194-3p, hsa-miR-373-5p, hsa-miR-124-3p, hsa-miR-369-3p и hsa-miR-652-5p) [15]. Сверхэкспрессия 30 различных miRNA (основная miRPlus-E1067, hsa-miR-146b-3p и hsa-miR-146b-5p) и профиль 28 молекул (hsa-miRPlus-F1147, hsa-miRPlus-F1104, и hsa-miR-375) было снижено в клетках Rn5-20 по сравнению с контрольными клетками. Высокий уровень экспрессии зрелых hsa-miR-146b-5p и hsa-miR-744 был показан в клеточных линиях Rn5-1 и Rn5-20 [15]. Высокий уровень апоптоза в свою очередь может стать триггером развития воспалительных процессов в легочной ткани за счет еще одного вида свободно-циркулирующих нуклеиновых кислот – свободно-циркулирующей митохондриальной ДНК (сц мтДНК). Число копий сц мтДНК изменяется при различных типах злокачественных неоплазий, в том числе и рака легкого [30]. Кроме того, согласно современным представлениям сц мтДНК может являться индикатором воздействия канцерогенов различной природы [31]. Канцерогены окружающей среды могут вызывать специфические генетические и эпигенетические изменения в легочной ткани, приводя к aberrантной функции онкогенов рака легких и генов-супрессоров опухолей. Эти молекулярные события приводят к нарушению ключевых клеточных механизмов, таких как защита от окислительного стресса и восстановление повреждений ДНК, что способствует развитию и прогрессированию опухоли. Результаты ряда исследований свидетельствуют о возможной роли сц мтДНК в качестве биомаркера клеточного повреждения, вызванного хроническим воздействием низких доз радиации [32]. Исследования мочи крыс, облученных рентгеновскими лучами, показали значительное увеличение сц мтДНК в течение двадцати четырех часов после воздействия [33]. Лучевая терапия онкологических заболеваний также приводит к увеличению уровня сц мтДНК в плазме больных [34] и, следовательно, данный показатель может использоваться для детекции воздействия ионизирующего облучения на организм человека.

Влияние радона на уровень сц мтДНК на данный момент все еще остается полностью не изученным вопросом. Ввиду своего происхождения митохондрии сохранили определенное сходство с бактериями, как то, структуру двойной мембраны, кольцевой геном, репликация которого осуществляется независимо от ядерной ДНК и синтез N-формилированных белков [35]. Поскольку врожденная иммунная система способна распознавать молекулярные структуры, присущие всем патогенным микроорганизмам (подобные структуры синтезируются только микроорганизмами и в клетках животных их нет), компоненты митохондрий также могут иметь иммуногенный эффект, а следовательно играть ключевую роль в развитии так называемого «асептического» воспаления, т.е. воспаления, которое развивается без инфекционного агента [36]. Так, исследования на животной модели, продемонстрировали эффект острой травмы на уровень числа копий сц мтДНК, повышение последнего провоцировало развитие воспалительных процессов в легких экспериментальных животных. Дальнейшие исследования показали, что толл-подобные рецепторы имеют участки для распознавания и связывания сц мтДНК, что служит своеобразным пусковым механизмом трансдукции провоспалительных сигналов в животных клетках. Было показано, что именно сц мтДНК опосредовано через Nf- κ b сигнальный путь запускает синтез провоспалительных цитокинов [37]. В этой связи боль-

шой интерес представляет вопрос о роли воспалительных процессов в опухолевой промоции, опосредованной радоном, поскольку существуют многочисленные данные, подтверждающие огромное значение хронического воспаления в патогенезе рака [38-39]. Продукция сц мтДНК может происходить в результате клеточной гибели, в первую очередь апоптоза. Любое ионизирующее излучение способствует промоции клеточной гибели, как в результате прямого механического воздействия на клетку за счет активных форм кислорода (АФК), так и за счет нерепарируемых повреждений генетического материала, вследствие чего дальнейшая жизнедеятельность клетки становится невозможной [40]. Кроме того, как было сказано выше, радон также может изменять профиль экспрессии микроРНК, которые в свою очередь могут активировать апоптоз.

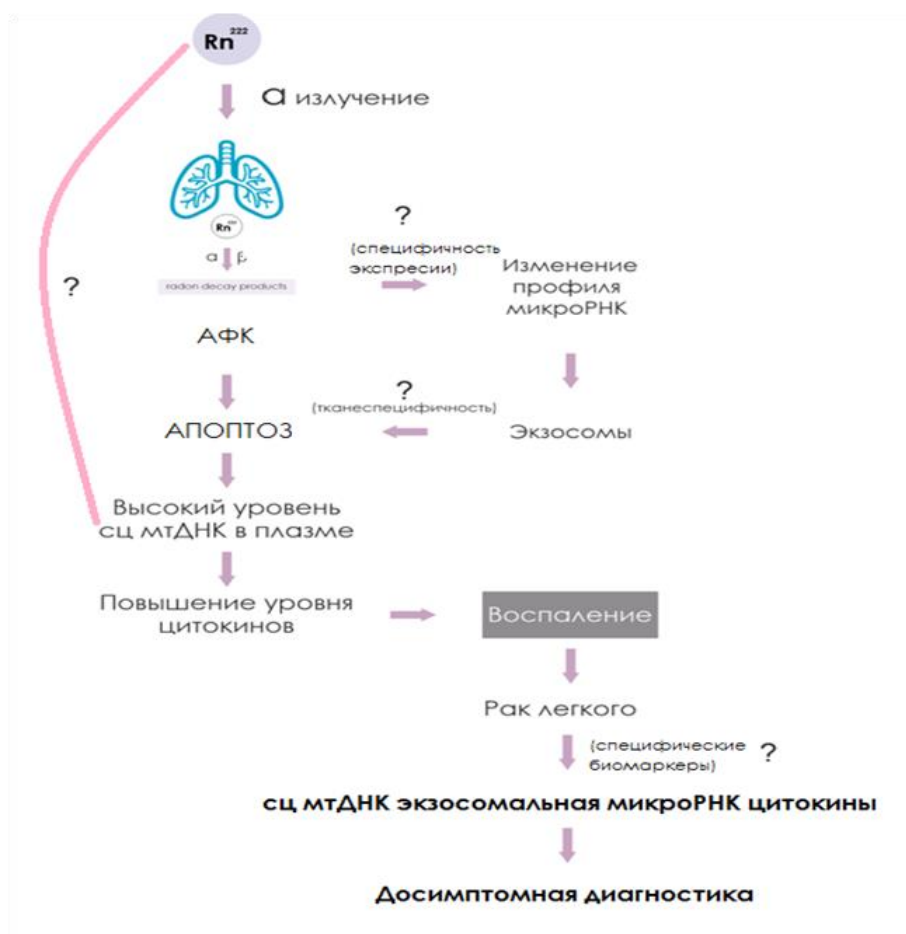


Рисунок 1. Предполагаемый механизм радон (Rn222) -индуцированного рака легкого и поиск специфических маркеров

Подводя итог можно сказать, что воздействие радона через АФК и изменение профиля экспрессии микроРНК приводит к гибели клеток бронхиального эпителия, что сопровождается выходом большого количества мтДНК, последняя за счет активации Nf-kb сигнального пути опосредует синтез провоспалительных цитокинов и как следствие этой активации развивается воспаление, которое является одним из ключевых факторов онкогенеза (рис.1). Более двух третей мировой добычи урана приходится на Казахстан, Канаду и Австралия (<https://www.world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/mining-of-uranium/world-uranium-mining-production.aspx>). Казахстан производит наибольшую долю урана из шахты (41%), затем следуют Канада (13%), Австралия (12%), США, Франция, Германия и Испания. В этих странах наблюдается высокая концентрация радона в атмосфере и водных источниках. Беря во внима-

ние ситуацию с радоноопасностью и уровнем заболеваемости раком легкого в Казахстане [41] поиск маркеров, позволяющих выявить ранние радон-индуцированные изменения, приводящие к злокачественной трансформации клеток бронхиального эпителия, является весьма актуальным.

Специфичность подобной диагностики можно обеспечить мультиомной стратегией исследования: профиль экзосомальной тканеспецифической фракции микроРНК, уровень сц мтДНК, уровень про- и противовоспалительных цитокинов. На основе предложенной панели маркеров можно будет выявлять здоровых лиц с досимптомными патологическими изменениями в легких с целью дальнейшего медицинского мониторинга. Именно скрининг, направленный на выявление лиц, с высокой предрасположенностью к риску развития радон-индуцированного рака легкого позволит провести досимптомную диагностику и снизить смертность от данного заболевания.

Финансирование: Работа финансировалась министерством образования науки, грант AP08856116.

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries// *CA Cancer J Clin.* -2018. -Vol.68. -№ 6 -P.394-424.
2. Barta J.A., Powell Ch.A., Wisnivesky J.P: Global Epidemiology of Lung Cancer// *Ann Glob Health.* -2019. -Vol.22. - № 85. -P.8.
3. The Global Cancer Observatory [Электрон. ресурс]. 2020. URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf> (дата обращения 20.09.2020)
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A: Cancer statistics// *CA Cancer J Clin.* -2017. -Vol.67. -P7-30.
5. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods// *Cancer Epidemiology.* -2019. -Vol.144. - № 88. -P. 1941-1953.
6. Alifano M. Obstructive lung disease in smokers and never smokers: further insights in patient-related approach in lung cancer understanding// *J Thorac Dis* 11(Suppl 9). -2019. -S1310-S1312.
7. Okazaki I., Ishikawa Sh., Ando W., Sohara Y: Lung Adenocarcinoma in Never Smokers: Problems of Primary Prevention From Aspects of Susceptible Genes and Carcinogens// *Anticancer Res.* -2016. -Vol.36. -№12. -P.6207-6224.
8. World Health Organization// WHO handbook on indoor radon: a public health perspective -2018.
9. Nam H.S., Ryu J.S. Indoor Radon and Lung Cancer: National Radon Action Plans Are Urgently Required// *Yonsei Med J.* -2018. -Vol.59. - № 9. -P.1013-1014.
10. Kim S.H., Koh S.B., Lee C.M., Kim C., Kang D.R. Indoor radon and lung cancer: estimation of attributable risk, disease burden and effect of mitigation// *Yonsei Med J.* -2018. -Vol.59. - № 9. -P.1123-1130.
11. Robertson A., Allen J., Laney R., Curnow A. The Cellular and Molecular Carcinogenic Effects of Radon Exposure: A Review// *Int J Mol Sci.* -2013. -Vol.14. - Yonsei Med J -2018. -V.59. - № 9. -7. -P.14024-14063.
12. Meenakshi C., Mohankumar M.N: Synergistic effect of radon in blood cells of smokers – An in vitro study// *Mutat Res.* -2013. -№ 18;757. № 1. -P.79-82.
13. Stanley F., Zarezadeh S., Dumais C., Dumais K., MacQueen R., Clement F., Goodarzi A. Comprehensive survey of household radon gas levels and risk factors in southern Alberta// *CMAJ Open.* -2017. -Vol.5. -№ 1. -P.E255-E264.
14. Kang J.K., Seo S., Jin Y.W. Health Effects of Radon Exposure// *Yonsei Med J.* -2019. -Vol. 60. -№7. -P.597-603.
15. Bersimbaev R., Pulliero A., Bulgakova O., Kussainova A., Aripova A., Izzotti A: Radon Biomonitoring and microRNA in Lung Cancer// *Int J Mol Sci.* -2020. -Vol.21. -№ 6. -P.2154.
16. Obenchain R., Young S.S., Krstic G. Low-level Radon Exposure and Lung Cancer Mortality// *Regul Toxicol Pharmacol.* -2019. -Vol.107. -№104418.
17. Bersimbaev R.I., Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan// *Genes Environ.* -2015. -Vol.37. -№18.

18. Choi J.R., Koh S.B., Park S.Y., Kim H.R., Lee H., Kang D.R. Novel Genetic Associations Between Lung Cancer and Indoor Radon Exposure// *J Cancer Prev.* -2017. -Vol.22. -№4. -P. 234-240.
19. Bersimbaev R.I., Bulgakova O. Residential Radon Exposure and Lung Cancer Risk in Kazakhstan. In *Radon.* -Ed. F. Adrovic. InTech. -2017. -93-124 P.
20. Ruano-Ravina A., Pereyra M.F., Castro M.T., Pérez-Ríos M., Abal-Arca J., Barros-Dios J.M. Genetic Susceptibility, Residential Radon, and Lung Cancer in a Radon Prone Area// *J Thorac Oncol.* -2014. -Vol.9. -№8. -P. 1073-80.
21. Groot P., Wu C.C., Carter B.W., Munden P.F. The epidemiology of lung cancer//*Transl Lung Cancer Res.* -2018. -Vol.7. -№3. -P. 220-233.
22. Babu N., Advani J., Solanki H.S., Patel K. miRNA and Proteomic Dysregulation in Non-Small Cell Lung Cancer in Response to Cigarette Smoke// *Microna.* -2018. -Vol.7. -№1. -P.38-53.
23. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Kausbekova A., Bersimbaev R. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population// *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii.* -2019. -Vol.23. -№5. -P.594-599.
24. Wu K.L., Tsai Y.M., Lien C.T., Kuo P.L., Hung J.Y. The Roles of MicroRNA in Lung Cancer// *Int J Mol Sci.* -2019. -Vol.20. -№7. P.1611.
25. Bulgakova O., Zhabayeva D., Kussainova A., Pulliero A., Izzotti A., Bersimbaev R. miR-19 in blood plasma reflects lung cancer occurrence but is not specifically associated with radon exposure// *Oncol Lett.* -2018. -Vol. 15. -№6. -P.8816-8824.
26. Bulgakova O., Kussainova A., Kalibekov N., Serikbauly D., Zinoveva T., Aripova A., Bersimbaev R. The plasma levels of hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-125b-5p and hsa-miR-155b-5p in NSCLC patients// *International journal of biology and chemistry.* -2019(b). -Vol.12. -№2. -P.80-85.
27. Izzotti A., Carozzo S., Pulliero A., Zhabayeva D., Ravetti J.L., Bersimbaev R. Extracellular MicroRNA in liquid biopsy: applicability in cancer diagnosis and prevention// *American Journal of Cancer Research.* -2016. -Vol.6. -№7. -P.1461-1493.
28. Salehi M., Sharifi M. Exosomal miRNAs as a novel cancer biomarkers: challenges and opportunities// *J Cell Physiol.* -2018. -Vol.233. -P.6370-6380.
29. Wu J., Sun B., Zhang S., Zhang J., Tong J., Nie J., Li J. Effects of radon on miR-34a-induced apoptosis in human bronchial epithelial BEAS-2B cells// *J Toxicol Environ Health A.*-2019. -Vol.82. -№16. -P.913-919.
30. Bulgakova O., Kussainova A., Kausbekova A., Bersimbaev R. The free-circulating mtDNA copies number in plasma of patients with NSCLC// *Annals of Oncology.* -2019. S.30 (9). 467 P.
31. Булгакова О.В. Современные представления о свободно-циркулирующих нуклеиновых кислотах и их роль в клинической медицине. -Астана: Мастер По.- 2018.- 114 с.
32. Ariyoshi K., Miura T., Kasai K., Fujishima Y., Nakata A., Yoshida M. Radiation-Induced Bystander Effect is Mediated by Mitochondrial DNA in Exosome-Like Vesicles// *Scientific Reports.* -2019. -Vol.9, -№ 9103.
33. Минкабиров Г. М., Абдуллаев С. А. Увеличение содержания внеклеточной ядерной и митохондриальной днк в моче крыс после рентгеновского облучения или введения блеомицина// *Медицинская радиология и радиационная безопасность* -2019. -Т. 64. -№5. -С. 5-8.
34. Cheng C., Omura-Minamisawa M., Kang Y., Hara T., Koike I., Inoue T. Quantification of circulating cell-free DNA in the plasma of cancer patients during radiation therapy// *Cancer Sci.* -2009. -Vol.100. -№2. -P. 303-309.
35. Gammage P., Frezza Ch: Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome?// *BMC.* -2019. -Vol.17. -№53.
36. Riley J., Tait S. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity// *EMBO Rep.* -2020. -Vol.21 -P. e49799.
37. Ryana S.L., Bearda S., Barrb M.P., Umezawad K. Targeting NF-κB-mediated inflammatory pathways in cisplatin-resistant NSCLC// *Lung cancer.* -2019. -Vol.135. -P.217-227.
38. Missiroli S., Genovese I., Perrone M., Vezzani B., Vitto V., Giorgi C. The Role of Mitochondria in Inflammation: From Cancer to Neurodegenerative Disorders// *J. Clin. Med.* -2020. -Vol.9. -P.740.
39. Kany Sh., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease// *Int J Mol Sci.* -2019. -Vol.20. -№23. -P.6008.
40. Mavragani I.V., Nikitaki Z., Kalospyros S.A., Georgakilas A.G. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance// *Cancers (Basel).* -2019. -Vol.11. -№11. -P.1789.
41. World Health Ranking [Электрон. Ресурс]. – 2020.- URL:<https://www.worldlifeexpectancy.com/kazakhstan-lung-cancers> (Дата обращения: 20.09.2020)

Р.И. Берсімбай

*Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті,
Клеткалық биология және биотехнология ғылыми-зерттеу институты, Нұр-Сұлтан, Қазақстан*

Радон әсерінен болатын өкпе ісігінің молекулалық негіздері

Аңдатпа. Өкпенің қатерлі ісігі - қатерлі ісіктің неғұрлым кең таралған түрі және қатерлі ісік ауруының өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша радон өкпе ісігінің темекі шегуден кейінгі екінші себебі болып табылады. Радонның әсері өкпенің бронх эпителийінің жасушаларының өліміне әкеледі, бұл митохондриялық ДНҚ-ның көп мөлшерін шығарумен қатар жүреді. Еркін айналатын митохондриялық ДНҚ (ea мтДНҚ) жануар клеткаларында қабынуға қарсы сигналдарды өткізуге түрткі бола алады. ea мтДНҚ өндірісі апоптоз процестерінің нәтижесінде пайда болуы мүмкін. Радон тиесілі альфа-сәулеленумен қоса, кез келген иондаушы сәуле реактивті оттегі түрлерінің (РОТ) әсерінен жасушаға тікелей механикалық әсер ету нәтижесінде және генетикалық материалдың қалпына келтірілмейтін зақымдануының пайда болуына байланысты жасушалардың өлуіне ықпал етеді. Сонымен қатар, радон мiРНҚ экспрессия профилін өзгерте алады, бұл өз кезегінде апоптоз бен қабынуды белсендіре алады. Сонымен қатар, радон микроРНҚ-ның экспрессиялық профилін өзгерте алады, бұл өз кезегінде апоптоз бен қабынуды белсендіре алады. Nf-kb сигнализация жолын активтендіру арқылы ea мтДНҚ цитокиндердің синтезін жүргізеді және осы активация нәтижесінде қабыну дамиды, бұл өкпенің қатерлі ісігі онкогенезінің негізгі факторларының бірі болып табылады. Бұл қысқаша шолуда ea мтДНҚ деңгейі, тіндерге тән микроРНҚ фракциясының профилі, про- және қабынуға қарсы цитокиндердің деңгейі мен спектрін талдау негізінде радонның канцерогендік әсерімен байланысты өкпе ісігінің молекулалық механизмдері қарастырылды.

Түйін сөздер: өкпенің қатерлі ісігі, радон, микроРНҚ, еркін айналатын митохондриялық ДНҚ.

R.I. Bersimbay

Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan

Molecular basis of radon-induced lung cancer

Abstract. Lung cancer is the most common form of malignant neoplasia and is one of the leading causes of cancer death. According to the World Health Organization (WHO), radon is the second leading cause of lung cancer after smoking. Exposure to radon leads to the death of cells of the bronchial epithelium of the lungs, which is accompanied by the release of a large amount of mitochondrial DNA. Free-circulating mitochondrial DNA (fc mtDNA) can serve as a kind of trigger for the transduction of pro-inflammatory signals in animal cells. The production of fc mtDNA can occur as a result of apoptosis processes. Any ionizing radiation, including alpha radiation, to which radon belongs, promotes the promotion of cell death both as a result of direct mechanical action on the cell due to reactive oxygen species (ROS), and due to the appearance of unrepairable damage to the genetic material. In addition, radon can alter the expression profile of miRNAs, which in turn can activate apoptosis and inflammation. Free-circulating mitochondrial DNA by activating the Nf-kb signaling pathway mediates the synthesis of proinflammatory cytokines, and as a result of this activation, inflammation develops, which is one of the key factors in lung cancer oncogenesis. This short review analyzes the molecular mechanisms of lung cancer associated with the carcinogenic effect of radon based on the analysis of the fc mtDNA level, the profile of the tissue-specific microRNA fraction, the level and spectrum of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Key words: lung cancer, radon, microRNA, free-circulating mitochondrial DNA.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424 (2018).
2. Barta J.A., Powell Ch.A., Wisnivesky J.P: Global Epidemiology of Lung Cancer, *Ann Glob Health*, 22, 8, (2019).

3. The Global Cancer Observatory [Electronic resource]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf> (Accessed: 20.09.2020).
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A: Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 67, 7-30 (2017).
5. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods, *Cancer Epidemiology*, 144, 1941-1953 (2019).
6. Alifano M. Obstructive lung disease in smokers and never smokers: further insights in patient-related approach in lung cancer understanding, *J Thorac Dis* 11(Suppl 9), S1310–S1312(2019).
7. Okazaki I., Ishikawa Sh., Ando W., Sohara Y: Lung Adenocarcinoma in Never Smokers: Problems of Primary Prevention From Aspects of Susceptible Genes and Carcinogens, *Anticancer Res*, 36, 6207-6224 (2016).
8. World Health Organization, WHO handbook on indoor radon: a public health perspective -2018.
9. Nam H.S., Ryu J.S. Indoor Radon and Lung Cancer: National Radon Action Plans Are Urgently Required, *Yonsei Med J*, 59, 1013–1014 (2018).
10. Kim S.H., Koh S.B., Lee C.M., Kim C., Kang D.R. Indoor radon and lung cancer: estimation of attributable risk, disease burden and effect of mitigation, *Yonsei Med J*, 59, 1123-1130 (2018).
11. Robertson A., Allen J., Laney R., Curnow A. The Cellular and Molecular Carcinogenic Effects of Radon Exposure: A Review, *Int J Mol Sci*, 14, 14024–14063(2013).
12. Meenakshi C., Mohankumar M.N: Synergistic effect of radon in blood cells of smokers – An in vitro study, *Mutat Res*, 18;757, 79-82 (2013).
13. Stanley F., Zarezadeh S., Dumais C., Dumais K., MacQueen R., Clement F., Goodarzi A. Comprehensive survey of household radon gas levels and risk factors in southern Alberta, *CMAJ Open*, 5, E255–E264(2017).
14. Kang J.K., Seo S., Jin Y.W. Health Effects of Radon Exposure, *Yonsei Med J*, 60, 597-603(2019).
15. Bersimbaev R., Pulliero A., Bulgakova O., Kussainova A., Aripova A., Izzotti A: Radon Biomonitoring and microRNA in Lung Cancer, *Int J Mol Sci*, 21, 2154(2020).
16. Obenchain R., Young S.S., Krstic G. Low-level Radon Exposure and Lung Cancer Mortality, *Regul Toxicol Pharmacol*, 107, 104418(2019).
17. Bersimbaev R.I., Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan, *Genes Environ*, 37, 18(2015).
18. Choi J.R., Koh S.B., Park S.Y., Kim H.R., Lee H., Kang D.R. Novel Genetic Associations Between Lung Cancer and Indoor Radon Exposure, *J Cancer Prev*, 22, 234-240(2017).
19. Bersimbaev R.I., Bulgakova O. Residential Radon Exposure and Lung Cancer Risk in Kazakhstan. In *Radon*. -Ed. F. Adrovic. InTech. -2017. –93-124 P.
20. Ruano-Ravina A., Pereyra M.F., Castro M.T., Pérez-Ríos M., Abal-Arca J., Barros-Dios J.M. Genetic Susceptibility, Residential Radon, and Lung Cancer in a Radon Prone Area, *J Thorac Oncol*, 9, 1073-80 (2014)
21. Groot P., Wu C.C., Carter B.W., Munden P.F. The epidemiology of lung cancer, *Transl Lung Cancer Res*, 7, 220–233(2018).
22. Babu N., Advani J., Solanki H.S., Patel K. miRNA and Proteomic Dysregulation in Non-Small Cell Lung Cancer in Response to Cigarette Smoke, *Microna*, 7, 38-53(2018).
23. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Kausbekova A., Bersimbaev R. Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population, *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii*, 23, 594-599 (2019).
24. Wu K.L., Tsai Y.M., Lien C.T., Kuo P.L., Hung J.Y. The Roles of MicroRNA in Lung Cancer, *Int J Mol Sci*, 20, 1611(2019).
25. Bulgakova O., Zhabayeva D., Kussainova A., Pulliero A., Izzotti A., Bersimbaev R. miR-19 in blood plasma reflects lung cancer occurrence but is not specifically associated with radon exposure, *Oncol Lett*, 15, 8816-8824(2018).
26. Bulgakova O., Kussainova A., Kalibekov N., Serikbaiuly D., Zinoveva T., Aripova A., Bersimbaev R. The plasma levels of hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-125b-5p and hsa-miR-155b-5p in NSCLC patients, *International journal of biology and chemistry*, 12, 80-85(2019(b)).
27. Izzotti A., Carozzo S., Pulliero A., Zhabayeva D., Ravetti J.L., Bersimbaev R. Extracellular MicroRNA in liquid biopsy: applicability in cancer diagnosis and prevention, *American Journal of Cancer Research*, 6, 1461-1493 (2016).
28. Salehi M., Sharifi M. Exosomal miRNAs as a novel cancer biomarkers: challenges and opportunities, *J Cell Physiol*, 233, 6370-6380 (2018).

29. Wu J., Sun B., Zhang S., Zhang J., Tong J., Nie J., Li J. Effects of radon on miR-34a-induced apoptosis in human bronchial epithelial BEAS-2B cells, *J Toxicol Environ Health A*, 82, 913-919(2019).
30. Bulgakova O., Kussainova A., Kausbekova A., Bersimbaev R. The free-circulating mtDNA copies number in plasma of patients with NSCLC, *Annals of Oncology*, S.30 (9), 467(2019).
31. Bulgakova O.V. Sovremennyye predstavleniya o svobodno-cirkuliruyushchih nukleinovykh kislotah i ih rol' v klinicheskoy medicine [Modern concepts of free-circulating nucleic acids and their role in clinical medicine]. (Master Po, Astana, 2018, 114p.).
32. Ariyoshi K., Miura T., Kasai K., Fujishima Y., Nakata A., Yoshida M. Radiation-Induced Bystander Effect is Mediated by Mitochondrial DNA in Exosome-Like Vesicles, *Scientific Reports*, 9, 9103(2019).
33. Minkabirova G.M., Abdullaev S.A. Uvelichenie sodержaniya vnekletochnoj yadernoj i mitohondrial'noj dnk v moche krysa posle rentgenovskogo oblucheniya ili vvedeniya biomicina [Abdullaev SA Increase in the content of extracellular nuclear and mitochondrial DNA in the urine of rats after X-ray irradiation or administration of bleomycin], *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost*, 64, 5-8 (2019).
34. Cheng C., Omura-Minamisawa M., Kang Y., Hara T., Koike I., Inoue T. Quantification of circulating cell-free DNA in the plasma of cancer patients during radiation therapy, *Cancer Sci*, 100, 303-309(2009).
35. Gammage P., Frezza Ch: Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome?, *BMC*, 17, 53, (2019).
36. Riley J., Tait S. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity, *EMBO Rep*, 21, e49799(2020).
37. Ryana S.L., Bearda S., Barrb M.P., Umezawad K. Targeting NF- κ B-mediated inflammatory pathways in cisplatin-resistant NSCLC, *Lung cancer*, -135, 217-227 (2019).
38. Missiroli S., Genovese I., Perrone M., Vezzani B., Vitto V., Giorgi C. The Role of Mitochondria in Inflammation: From Cancer to Neurodegenerative Disorders, *J. Clin. Med.*, 9, 740 (2020).
39. Kany Sh., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease, *Int J Mol Sci*, 20, 6008(2019). –V.
40. Mavragani I.V., Nikitaki Z., Kalospyros S.A., Georgakilas A.G. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance, *Cancers (Basel)*, 11, 1789(2019).
41. World Health Ranking [Electronic resource]. Available at: <https://www.worldlifeexpectancy.com/kazakhstan-lung-cancers> (Accessed: 20.09.2020).

Авторлар туралы мәлімет:

Берсимбай Р.И. – автор для корреспонденции, директор Научно-исследовательского Института клеточной биологии и биотехнологии ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, заведующий кафедрой общей биологии и геномики, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан.

Bersimbay R.I. – **corresponding author**, Director of the Research Institute of Cell Biology and Biotechnology of L. N. Gumilyov Eurasian National University, Head of the Department of General Biology and Genomics, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.