

Стоит отметить, что в данном случае трансфекцию миметика miR-155 осуществляли в клетки меланомы, сохранившие жизнеспособность после воздействия дакарбазином.

Как следует из наших предыдущих исследований, доля таких клеток составляла 50% (Lapkina et al., 2023). По всей видимости, miR-155-опосредованное снижение уровня NRF2 вызывает угнетение жизнеспособности дакарбазин-резистентных клеток меланомы.

Стоит отметить, что повышение уровня NRF2 при этом не происходило в условиях индукции окислительного стресса. Последнее также может указывать на выраженное супрессивное действие miR-155 в отношении NRF2.

Таким образом, в клетках меланомы NRF2 является функциональной мишенью микроРНК miR-155. miR-155, действуя каноническим путем, вероятнее всего, связывается с мРНК NRF2 в комплементарном участке 3'-нетранслируемой области, приводя к деградации последней, что и вызывает снижение соответствующего уровня экспрессии.

Сочетанное применение дакарбазина с миметиком miR-155 может вызывать NRF2-опосредованное снижение жизнеспособности клеток меланомы. Последнее может быть применено для преодоления лекарственной устойчивости опухолевых клеток, обусловленной повышением активности в них антиоксидантных систем.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00110; <https://rscf.ru/project/19-15-00110/>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментов с участием животных или людей авторы не проводили.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лапкина Е.З., Есимбекова А.Р., Белениук В.Д., Савченко А.А., Рукша Т.Г. 2022. Распределение клеток меланомы В16 по фазам клеточного цикла под воздействием дакарбазина. Цитология. Т. 64. № 6.

- С. 573. (Lapkina E.Z., Esimbekova A.R., Beleniuk V.D., Savchenko A.A., Ruksha T.G. 2023. The distribution of B16 melanoma cells in cell-cycle phases under the influence of dacarbazine. *Cell Tiss. Biol.* V. 17. P. 161.)
- Aksenenko M.B., Palkina N.V., Sergeeva O.N., Sergeeva Yu.E., Kirichenko A.K., Ruksha T.G. 2019. miR-155 overexpression is followed by downregulation of its target gene, *NFE2L2*, and altered pattern of VEGFA expression in the liver of melanoma B16-bearing mice at the premetastatic stage. *Int. J. Exp. Pathol.* V. 100. P. 311.
- Aramouni K., Assaf R., Shaito A., Fardoun M., Al-Asmakh M., Sahebkar A., Eid A.H. 2023. Biochemical and cellular basis of oxidative stress: Implications for disease onset. *J. Cell Physiol.* V. 238. P. 1951. <https://doi.org/10.1002/jcp.31071>
- Bollong M.J., Lee G., Coukos J.S., Yun H., Zambaldo C., Chang J.W., Chin E.N., Ahmad I., Chatterjee A.K., Lairson L.L., Schultz P.G., Moellering R.E. 2018. A metabolite-derived protein modification integrates glycolysis with KEAP1-NRF2 signalling. *Nature.* V. 562. P. 600. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0622-0>
- Camiña N., Penning T.M. 2022. Genetic and epigenetic regulation of the NRF2-KEAP1 pathway in human lung cancer. *Br. J. Cancer.* V. 126. P. 1244. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01642-0>
- Cheung E.C., Vousden K.H. 2022. The role of ROS in tumour development and progression. *Nat. Rev. Cancer.* V. 22. P. 280. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00435-0>
- DiSano J.A., Huffnagle I., Gowda R., Spiegelman V.S., Robertson G.P., Pameijer C.R. 2019. Loss of miR-155 upregulates WEE1 in metastatic melanoma. *Melanoma Res.* V. 29. P. 216. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000545>
- Esimbekova A.R., Palkina N.V., Zinchenko I.S., Belenyuk V.D., Savchenko A.A., Sergeeva E.Y., Ruksha T.G. 2023. Focal adhesion alterations in G0-positive melanoma cells. *Cancer Med.* V. 12. P. 7294. <https://doi.org/10.1002/cam4.5510>
- Fan Z., Wirth A.K., Chen D., Wruck C.J., Rauh M., Buchfelder M., Savaskan N. 2017. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis.* V. 6. P. 371. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.65>
- Feng Q., Xu X., Zhang S. 2023. Nrf2 protein in melanoma progression, as a new means of treatment. *Pigment Cell Melanoma Res.* <https://doi.org/10.1111/pcmr.13137>
- Han Y., Gao X., Wu N., Jin Y., Zhou H., Wang W., Liu H., Chu Y., Cao J., Jiang M., Yang S., Shi Y., Xie X., Chen F., Han Y., et al., 2022. Long noncoding RNA LINC00239 inhibits ferroptosis in colorectal cancer by binding to Keap1 to stabilize Nrf2. *Cell Death Dis.* V. 13. P. 742. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05192-y>
- Knaiko E.V., Castro C., Higgins M., Zhang Y., Honda T., Henderson C.J., Wolf C.R., Griffin J.L., Dinkova-Kostova A.T. 2021. Nrf2 activation does not affect adenoma development in a mouse model of colorectal cancer. *Commun. Biol.* V. 4. P. 1081. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02552-w>
- Komina A.V., Korostileva K.A., Gyrylova S.N., Belonogov R.N., Ruksha T.G. 2012. Interaction between single nucleotide polymorphism in catalase gene and catalase activity under

- the conditions of oxidative stress. *Physiol. Res.* V. 61. P. 655. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932333>
- Li H., Song J.B., Chen H.X., Wang Q.Q., Meng L.X., Li Y.* 2019. MiR-155 inhibits proliferation, invasion and migration of melanoma via targeting CBL. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* V. 23. P. 9525. https://doi.org/10.26355/eurev_201911_19447
- Liu G., He L., Yang X., Tang L., Shi W., She J., Wei J.* 2023. MicroRNA-155-5p aggravates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis through targeting Nrf2. *Nephron.* V. 147. P. 108. <https://doi.org/10.1159/000525233>
- Milkovic L., Zarkovic N., Saso L.* 2017. Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy. *Redox Biol.* V. 12. P. 727. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.013>
- Seddon A.R., Das A.B., Hampton M.B., Stevens A.J.* Site-specific decreases in DNA methylation in replicating cells following exposure to oxidative stress. *Hum. Mol. Genet.* 2023. V. 32. P. 632. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac232>
- Tossetta G., Marzoni D.* 2023. Targeting the NRF2/KEAP1 pathway in cervical and endometrial cancers. *Eur. J. Pharmacol.* V. 941. P. 175503. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175503>
- Wang J., Sun Y., Zhang X., Cai H., Zhang C., Qu H., Liu L., Zhang M., Fu J., Zhang J., Wang J., Zhang G.* 2021. Oxidative stress activates NORAD expression by H3K27ac and promotes oxaliplatin resistance in gastric cancer by enhancing autophagy flux via targeting the miR-433-3p. *Cell Death Dis.* V. 12. P. 90. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03368-y>
- Wu J., Minikes A.M., Gao M., Bian H., Li Y., Stockwell B.R., Chen Z.N., Jiang X.* 2019. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling. 2019. *Nature.* V. 572. P. 402. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1426-6>

INHIBITION OF NRF2 TRANSCRIPTION FACTOR MEDIATED BY MIR-155 DIMINISHES MELANOMA CELL VIABILITY INDEPENDENTLY OF REDOX STATUS

V.A. Kutsenko^a, D.A. Dashkova^a, T.G. Ruksha^a

^a Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russia

* E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Redox-sensitive NRF2 transcription factor is a target gene of microRNA miR-155. miR-155 mimic was transfected in dacarbazine-resistant melanoma cells. NRF2 expression levels were down-regulated in miR-155-overexpressed cells independently of oxidative stress induced by hydrogen peroxide. NRF2 suppression was associated with a decrease of melanoma cells viability. As a result, miR-155-mediated NRF2 overexpression that regulate intensity of a cell antioxidant processes can be associated with cancer cell survival leading to drug resistance. NRF2 repression by miR-155 highlighted a potential for NRF2 down-regulation as an approach in anticancer therapy.

Keywords: melanoma, B16, dacarbazine, miR-155, *NFE2L2*, ferroptosis, redox-status, oxidative stress