



## EXPLORING THE ROLE OF MICRORNA-122 IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Parpibayeva Dinora Ayupovna

Ergashov Nodirbek Shermuxamat ugli

Tashkent Medical Academy

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11201818>

### ARTICLE INFO

Received: 09<sup>th</sup> May 2024

Accepted: 15<sup>th</sup> May 2024

Online: 16<sup>th</sup> May 2024

### KEYWORDS

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), microRNA-122 (miR-122), biomarkers.

### ABSTRACT

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a significant public health problem worldwide, representing a spectrum of liver diseases from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HC). The global prevalence of NAFLD has reached epidemic proportions, closely paralleling the rising prevalence of obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. A study by Zobair M. Younossi, Pega Golabi and others examined the worldwide prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) from 1990 to 2019. They found that a meta-analytic pooling of NAFLD prevalence estimates, as well as ultrasound diagnosis of NAFLD, yielded an overall global prevalence of approximately 30.05% (95% CI: 27.88%-32.32%) and 30.69% (95 %CI: 28.4%-33.09%) respectively during the study period. While the pathogenesis of NAFLD is multifactorial and involves complex interactions between genetic, environmental and lifestyle factors, emerging evidence points to a key role for microRNAs (miRNAs) in regulating key molecular pathways underlying hepatic lipid metabolism, inflammation and fibrogenesis. Among the numerous microRNAs involved in the pathogenesis of NAFLD, microRNA-122 (miR-122) has attracted considerable attention due to its predominant expression in the liver and its key role in modulating lipid metabolism and liver homeostasis. MiR-122 constitutes approximately 70% of the total microRNA population in the liver and regulates the expression of genes involved in cholesterol biosynthesis, fatty acid metabolism, and fat storage in the liver. Dysregulated miR-122 expression has been linked to the pathogenesis of NAFLD, with changes in miR-122 levels observed in both experimental models and clinical studies of patients with NAFLD.*



## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МИКРОРНК-122 ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)

Парпибаева Динора Аюповна

Эргашов Нодирбек Шермухамат угли

Ташкентская медицинская академия

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11201818>

### ARTICLE INFO

Received: 09<sup>th</sup> May 2024

Accepted: 15<sup>th</sup> May 2024

Online: 16<sup>th</sup> May 2024

### KEYWORDS

Неалкогольная жировая  
болезнь печени (НАЖБП),  
микроРНК-122 (miR-122),  
биомаркеры.

### ABSTRACT

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала значительной проблемой общественного здравоохранения по всему миру, представляя собой спектр заболеваний печени от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НСГ), фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГК). Глобальная распространенность НАЖБП достигла эпидемических масштабов, тесно с параллельно растущей распространенностью ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. Исследование, проведенное Зобаиром М. Юносси, Пегой Голаби и другими, изучало распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в мире с 1990 по 2019 год. Они обнаружили, что метааналитическое объединение оценок распространенности НАЖБП, а также диагностика с помощью ультразвукового исследования НАЖБП, дало общую глобальную распространенность примерно 30,05% (95% ДИ: 27,88%-32,32%) и 30,69% (95% ДИ: 28,4%-33,09%) соответственно за период исследования. В то время как патогенез НАЖБП мультифакториальный и включает сложные взаимодействия между генетическими, окружающими и образом жизни факторами, появившиеся доказательства указывают на ключевую роль микроРНК (miRNAs) в регуляции ключевых молекулярных путей, лежащих в основе гепатического метаболизма липидов, воспаления и фиброгенеза. Среди многочисленных микроРНК, участвующих в патогенезе НАЖБП, микроРНК-122 (miR-122) привлекла значительное внимание благодаря своему преобладающему выражению в печени и ключевой роли в модуляции метаболизма липидов и гомеостаза печени. MiR-122 составляет примерно 70% от общей популяции микроРНК в печени и регулирует экспрессию генов, участвующих в



*биосинтезе холестерина, метаболизме жирных кислот и накоплении жиров в печени. Дисрегуляция экспрессии miR-122 была связана с патогенезом НАЖБП, с изменениями уровней miR-122, наблюдаемыми как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях пациентов с НАЖБП.*

## **Введение:**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, представляя собой спектр заболеваний печени, начиная от простого стеатоза и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Глобальная распространенность НАЖБП достигла масштабов эпидемии, что тесно связано с ростом распространенности ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. Исследование, проведенное Зобаиром М. Юносси, Пега Голаби и другие исследовали распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во всем мире с 1990 по 2019 год. Они обнаружили, что метааналитическое объединение оценок распространенности НАЖБП, а также НАЖБП, определяемое ультразвуковым исследованием, дало общую глобальную распространенность примерно 30,05% (95% ДИ: 27,88%-32,32%) и 30,69% (95% ДИ: 28,4%-33,09%) соответственно за период исследования. Хотя патогенез НАЖБП является мультифакториальными и включает сложные взаимодействия между генетическими факторами, факторами окружающей среды и образом жизни, новые данные свидетельствуют о решающей роли микроРНК (miRНК) в регуляции ключевых молекулярных путей, лежащих в основе метаболизма липидов в печени, воспаления и фиброгенеза. Среди многочисленных микроРНК, участвующих в патогенезе НАЖБП, микроРНК-122 (miR-122) привлекла значительное внимание благодаря ее преимущественной экспрессии в печени и ее ключевой роли в модуляции липидного метаболизма и гомеостаза печени. miR-122 составляет примерно 70% от общей популяции микроРНК в печени и регулирует экспрессию генов, участвующих в биосинтезе холестерина, метаболизме жирных кислот и накоплении липидов в печени. Нарушение регуляции экспрессии miR-122 вовлечено в патогенез НАЖБП, при этом изменения уровней miR-122 наблюдаются как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях пациентов с НАЖБП.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала ведущей причиной хронических заболеваний печени во всем мире, характеризующихся избыточным накоплением жира в печени при отсутствии значительного потребления алкоголя. В последние годы микроРНК (miRНК) привлекли значительное внимание благодаря своей регуляторной роли в различных физиологических и патологических процессах, включая липидный обмен и заболевания печени. Среди них микроРНК-122 (miR-122) выделяется как ключевой игрок, участвующий в патогенезе и прогрессировании НАЖБП. Эта статья углубляется в сложную взаимосвязь между miR-122 и НАЖБП,



изучая ее молекулярные механизмы, диагностический потенциал и терапевтическое значение.

В этой статье мы рассмотрим сложное взаимодействие между НАЖБП и miR-122, подчеркнув недавние достижения в нашем понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе опосредованной miR-122 регуляции метаболизма липидов в печени, воспаления и фиброгенеза. Кроме того, мы обсудим диагностический и прогностический потенциал miR-122 в качестве биомаркера тяжести НАЖБП.

### **МикроРНК-122: главный регулятор метаболизма липидов в печени:**

miR-122, обильно экспрессирующаяся в печени, оказывает решающее регуляторное воздействие на липидный обмен и гомеостаз холестерина. Он действует, воздействуя на ключевые гены, участвующие в липогенезе, окислении жирных кислот и биосинтезе холестерина, тем самым настраивая баланс липидов в печени. Нарушение регуляции экспрессии miR-122 вовлечено в развитие НАЖБП, способствуя аберрантному накоплению липидов, воспалению и резистентности к инсулину в печени.

Исследования показали, что уровни экспрессии miR-122 жестко регулируются в ответ на различные метаболические сигналы, включая статус питания, гормональные сигналы и доступность липидов. В физиологических условиях miR-122 поддерживает липидный гомеостаз путем подавления экспрессии ключевых липогенных генов, таких как синтаза жирных кислот (FASN), ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC) и стеароил -КоА-десатураза 1 (SCD1). Ингибируя синтез жирных кислот *de novo* и способствуя окислению жирных кислот, miR-122 помогает предотвратить чрезмерное накопление липидов в печени и защищает от развития стеатоза печени.

В контексте неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) нарушение регуляции экспрессии miR-122 вовлечено в патогенез накопления липидов в печени и прогрессирования до более тяжелых фенотипов заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз. Снижение уровней miR-122 наблюдалось как в экспериментальных моделях НАЖБП, так и в клинических образцах пациентов с НАЖБП, что коррелирует с тяжестью поражения печени и метаболической дисфункцией.

В своем исследовании Li, Y. Y., Cao, S. Y., Zhou, и другие выяснили молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляторного воздействия miR-122 на метаболизм липидов в печени. Благодаря биоинформатическому анализу и экспериментальной проверке нескольких ключевых генов-мишеней, участвующих в липогенезе, динамике липидных капель и гомеостазе холестерина, были идентифицированы как прямые последующие мишени miR-122. Кроме того, было показано, что miR-122 модулирует сигнальные пути, участвующие в метаболизме липидов, такие как пути рецептора фарнезоида X (FXR) и рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксисомы (PPAR $\alpha$ ), тем самым оказывая плейотропное воздействие на липидный гомеостаз и метаболическую регуляцию.

В исследовании, проведенном Guo-yi Wu, Chen Rui (2017) и их коллегами, изучались механизмы, участвующие в регуляции гомеостаза печеночных триглицеридов (ТГ) при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Используя



различные экспериментальные методы, включая окрашивание масляным красным O, измерение ТГ, количественную ПЦР, анализ люциферазы и вестерн-блот-анализ, исследователи сделали несколько ключевых выводов:

- miR-122 снижалась в стеатотических гепатоцитах, индуцированных свободными жирными кислотами (СЖК), и у мышей с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), индуцированным стрептозотоцином и диетой с высоким содержанием жиров (STZ-HFD).

- Трансфекция гепатоцитов миметиками miR-122 ингибировала образование липидных капель и накопление ТГ *in vitro*, а сверхэкспрессия miR-122 в печени мышей с НАСГ вызывала аналогичные эффекты.

- Анализ *in silico*, репортерный анализ люциферазы и количественная ПЦР подтвердили, что miR-122 напрямую воздействует на мРНК Инь Ян 1 (YY1) и отрицательно регулирует ее путем связывания с ее 3'-нетранслируемой областью (3'UTR) в клетках печени.

- Исследование также показало, что сигнальная ось фарнезоида X и малого гетеродимера-партнера (FXR-SHP), расположенная ниже YY1, может играть значительную роль в механизме опосредованной miR-122 регуляции липидного гомеостаза.

- miR-122 усиливала передачу сигналов YY1-FXR-SHP, которая отрицательно регулировалась FFA, что указывает на потенциальную терапевтическую мишень для лечения НАЖБП.

Это исследование показывает, что miR-122 играет решающую роль в регулировании накопления липидов (особенно ТГ) в печени путем снижения стабильности мРНК YY1, что, как следствие, активирует сигнальный путь FXR-SHP. Эти результаты способствуют лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза НАЖБП, и могут дать представление о разработке новых терапевтических стратегий.

Таким образом, miR-122 служит главным регулятором метаболизма липидов в печени, управляя сложной сетью программ экспрессии генов для поддержания липидного гомеостаза и функции печени. Нарушение регуляции экспрессии miR-122 способствует патогенезу НАЖБП, подчеркивая ее важность как потенциального диагностического маркера и терапевтической мишени для этого распространенного заболевания печени.

### **Роль miR-122 в патогенезе НАЖБП:**

#### *Регуляция накопления липидов в печени:*

miR-122 оказывает глубокое влияние на метаболизм липидов в печени путем модуляции экспрессии генов, участвующих в липогенезе, окислении жирных кислот и динамике липидных капель. В нормальных физиологических условиях miR-122 подавляет экспрессию ключевых липогенных ферментов, включая синтазу жирных кислот (FASN), ацетил-КоА-карбоксилазу (ACC) и стеарил-КоА-дегидрогеназу 1 (SCD1), тем самым ингибируя липогенез *de novo* и способствующие окислению липидов. Нарушение регуляции экспрессии miR-122, характеризующееся снижением уровня при



НАЖБП, приводит к aberrантной активации липогенных путей и избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах, способствуя развитию стеатоза печени.

#### *Модуляция воспалительных реакций:*

Помимо своей роли в липидном обмене, miR-122 участвует в регуляции воспалительных путей, связанных с патогенезом НАЖБП. Исследования показали, что снижение экспрессии miR-122 коррелирует с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6), а также усиленной активацией звездчатых клеток печени и клеток Купфера, что приводит к распространению воспаления печени и фиброгенезу при НАЖБП/НАСГ.

#### *Влияние на фиброз печени и прогрессирование заболевания:*

Накопленные данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции miR-122 может способствовать прогрессированию НАЖБП до более поздних фенотипов заболеваний печени, включая фиброз и цирроз печени. Снижение уровней miR-122 связано с усилением фиброгенеза печени, отложением внеклеточного матрикса и активацией звездчатых клеток печени, ключевых игроков в патогенезе фиброза печени. Более того, снижение экспрессии miR-122 связано с нарушением регенерации печени и повышенной восприимчивостью к гепатоцеллюлярному повреждению, усугубляя повреждение печени и способствуя прогрессированию заболевания при НАЖБП/НАСГ.

#### **Диагностический и прогностический потенциал miR-122 при НАЖБП:**

miR-122 стала многообещающим биомаркером для диагностики и прогнозирования НАЖБП. Измененные уровни циркулирующей miR-122 были обнаружены у пациентов с НАЖБП, что коррелирует с тяжестью заболевания, гистологическими особенностями и клиническими исходами. Более того, профили экспрессии miR-122 показали полезность для различения различных стадий НАЖБП, прогнозирования риска прогрессирования заболевания и мониторинга ответа на лечение. Эти результаты подчеркивают диагностическую и прогностическую ценность miR-122 как неинвазивного биомаркера для оценки НАЖБП.

Исследование, проведенное Ezaz, G., Trivedi, H. D., Connelly (2020) стремились исследовать дифференциальные взаимосвязи между циркулирующими микроРНК и гистологическими особенностями, а также патогенными факторами неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Перекрестный анализ был проведен у 132 пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией. Пять выбранных для исследования микроРНК представляли собой miR -34a, miR-122, miR -191, miR-192 и miR -200a.

#### *Ключевые результаты:*

- miR-34a, miR-122, miR-192 и miR-200a тесно коррелировали с фиброзом при НАЖБП, при этом увеличение стандартного отклонения (SD) составляло от 0,20 до 0,40, наблюдаемое с каждой стадией фиброза ( $P < 0,005$ ). Однако miR-191 не показала значимой корреляции с фиброзом.

- При многомерном анализе уровни miR-34a, miR-122 и miR-192 были независимо связаны со стеатозом и фиброзом печени, тогда как miR-200a была связана только с



фиброзом. Эти микроРНК не показали ассоциации с дольковым воспалением или баллонной дегенерацией.

- Среди исследованных miRNA miR-34a, miR-122 и miR-192 были связаны с различными патогенными факторами НАЖБП, включая резистентность к инсулину, измеряемую индексом повышенной инсулинорезистентности липопротеинов (eLP-IR), и генетическими полиморфизмами, такими как пататин-IP, подобный домену фосфолипазы, содержащему 3 (PNPLA3) I148M и трансмембранное 6 суперсемейства 2 (TM6SF2) E167K.

- miR-200a продемонстрировала специфическую ассоциацию с вариантом E167K TM6SF2.

- miR-34a продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность для различных стадий фиброза, что было определено с помощью комбинированного прогностического показателя C-статистики для miRNA.

Исследование пришло к выводу, что miR-34a, miR-122, miR-192 и miR-200a демонстрируют значительную связь с тяжестью НАЖБП на основании гистологических особенностей. Однако они демонстрируют дифференциальную связь с различными патогенными факторами НАЖБП. Эти результаты позволяют предположить, что эти циркулирующие микроРНК могут служить потенциальными биомаркерами тяжести НАЖБП и могут дать понимание основных молекулярных механизмов, способствующих прогрессированию заболевания.

### **Заключение:**

В заключение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, охватывая спектр заболеваний печени от простого стеатоза до выраженного фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы. Распространенность НАЖБП резко возросла параллельно с ростом показателей ожирения, резистентности к инсулину и метаболического синдрома во всем мире. Недавние исследования выявили ключевую роль микроРНК (miRNA), особенно miR-122, в патогенезе НАЖБП.

В исследовании, проведенное Younossi, Z. M., Golabi, P. (2023) была предоставлена всесторонняя информация о глобальной распространенности НАЖБП, подчеркнув ее существенное влияние на общественное здравоохранение. Их результаты подчеркивают острую необходимость более глубокого понимания молекулярных механизмов, способствующих прогрессированию НАЖБП.

Кроме того, исследования Guo-yi Wu, Chen Rui и соавторов (2017) пролили свет на сложную регуляторную роль miR-122 в метаболизме липидов в печени и ее нарушение регуляции в патогенезе НАЖБП. Их исследование продемонстрировало потенциальные терапевтические последствия воздействия на miR-122 для уменьшения накопления липидов в печени и облегчения повреждения печени у пациентов с НАЖБП.

Более того, исследования, проведенные Ezaz, G., Trivedi, H. D., Connelly, Коннелли (2020) выяснили диагностическую и прогностическую ценность циркулирующих микроРНК, включая miR-34a, miR-122, miR-192 и miR-200a, при НАЖБП. Эти микроРНК демонстрируют сильную связь с гистологическими особенностями НАЖБП и



дифференциальные связи с патогенными факторами, что подчеркивает их потенциал в качестве неинвазивных биомаркеров тяжести и прогрессирования заболевания.

Таким образом, коллективные результаты подчеркивают сложное взаимодействие между микроРНК и патогенезом НАЖБП, предлагая многообещающие возможности для новых диагностических и терапевтических стратегий. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе дисрегуляции микроРНК при НАЖБП, необходимы для углубления нашего понимания патогенеза заболевания и улучшения клинических результатов для пациентов с НАЖБП.

## References:

1. Baffy, G. (2015). MicroRNAs in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical medicine*, 4(12), 1977-1988.
2. Ezaz, G., Trivedi, H. D., Connelly, M. A., Filozof, C., Howard, K., L. Parrish, M., ... & Lai, M. (2020). Differential associations of circulating MicroRNAs with pathogenic factors in NAFLD. *Hepatology communications*, 4(5), 670-680.
3. Guo-yi Wu, Chen Rui, Ji-qiao Chen, Eiketsu Sho, Shan-shan Zhan, Xian-wen Yuan, Yi-tao Ding; MicroRNA-122 Inhibits Lipid Droplet Formation and Hepatic Triglyceride Accumulation via Yin Yang 1. *Cellular Physiology and Biochemistry* 18 December 2017; 44 (4): 1651–1664. <https://doi.org/10.1159/000485765>
4. Guo, X., Peng, Z., He, Y., Fang, H., & Jiang, N. (2024). MiRNA-122 contributes to the effect of exercise on non-alcoholic fatty liver. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 28(2), 272.
5. Hegazy, M. A., Abd ALgwad, I., Abuel Fadl, S., Sayed Hassan, M., Ahmed Rashed, L., & Hussein, M. A. (2021). Serum micro-rna-122 level as a simple noninvasive marker of maflD severity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2247-2254.
6. Hu, Y., Peng, X., Du, G., Zhang, Z., Zhai, Y., Xiong, X., & Luo, X. (2022). MicroRNA-122-5p inhibition improves inflammation and oxidative stress damage in dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease through targeting FOXO3. *Frontiers in Physiology*, 13, 803445.
7. Kan Changez, M. I., Mubeen, M., Zehra, M., Samnani, I., Abdul Rasool, A., Mohan, A., ... & Kumar, V. (2023). Role of microRNA in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a comprehensive review. *Journal of International Medical Research*, 51(9), 03000605231197058.
8. Li, Y. Y., Cao, C. Y., Zhou, Y. L., Nie, Y. Q., Cao, J., & Zhou, Y. J. (2020). The roles and interaction of FXR and PPARs in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Arab Journal of Gastroenterology*, 21(3), 162-168.
9. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.04.018>
10. Musa, N. I., Agwa, S. H., Faheem, H. A., & Gharib Alam El-din, A. M. (2021). Evaluation of MicroRNA-122 as A Non-invasive Diagnostic Biomarker For Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and NASH related Cirrhosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 114.
11. Nakamura, M. T., Yudell, B. E., & Loor, J. J. (2014). Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Progress in lipid research*, 53, 124-144.
12. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.12.001>



13. Salvoza, N. C., Klinzing, D. C., Gopez-Cervantes, J., & Baclig, M. O. (2016). Association of circulating serum miR-34a and miR-122 with dyslipidemia among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PloS one*, 11(4), e0153497.
14. Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>