

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-387-3-7>

ANALYSIS OF TUMOR ASSOCIATED MICRORNAs AS POTENTIAL BIOMARKERS IN PROSTATE CANCER

АНАЛІЗ ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНИХ МІКРОРНК ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОМАРКЕРІВ У РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Palii M. I.

*Postgraduate Student at the Department
of Tumor Monitoring
and Therapy Design,
R. E. Kavetsky Institute of Experimental
Pathology, Oncology and Radiobiology
of National Academy of Sciences of
Ukraine
Kyiv, Ukraine*

Палій М. І.

*аспірант відділу моніторингу
пухлинного процесу
та дизайну терапії,
Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
імені Р. Є. Кавецького Національної
академії наук України
м. Київ, Україна*

У наш час рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найбільш поширених видів пухлин у чоловіків, частота виявлення і смертність від якого щорічно збільшуються у світі [1]. Саме тому одним із основних питань яке турбує онкологів, є покращення ранньої діагностики РПЗ. Виявлення потенційних біомаркерів, які є предикторами розвитку та прогресування РПЗ, дасть змогу прогнозувати результати лікування, вибирати тактику специфічного лікування та ефективний моніторинг хворих [2]. Тест на простатспецифічний антиген (ПСА) зазвичай використовується для скринінгу РПЗ, але підвищене значення ПСА також визначається і при доброякісній гіперплазії ПЗ, що обмежує діагностичну цінність тесту на ПСА.

До нових кандидатів у діагностиці та прогнозу раку відносять мікроРНК, вони є ідеальними маркерами пухлин завдяки їхній стабільності, простому визначенню в субстраті та взаємозв'язку з клініко-патологічними прогностичними параметрами [3; 4].

У процесі вивчення функції мікроРНК в дослідженнях *in vitro* науковцями було встановлено, що вони беруть активну участь у регуляції клітинних процесів, як-от диференціювання, ріст клітин, проліферація та апоптоз. Порушення регуляції експресії мікроРНК лежить в основі багатьох патологічних станів, включно з канцерогенезом [3, 4]. У разі розвитку РПЗ мікроРНК діють як онкогени або супресори пухлин. Було встановлено, що порушення рівня спектра мікроРНК сприяє прогресуванню та поширенню пухлинного процесу.

Активно досліджується спектр і роль мікроРНК з використанням низки методів, включно з клонуванням мікроРНК, кількісною полімеразно-ланцюговою реакцією, мікрочипами та мікроРНК на основі проточної цитометрії.

Було доведено діагностичну цінність різних спектрів мікроРНК як у сироватці крові чоловіків, так і в плазмі крові для ранньої діагностики РПЗ, для диференціації та верифікації походження пухлин, визначення чутливості до медикаментозної терапії. Тривають подальші роботи щодо визначення потенційних спектрів мікроРНК як діагностичних та прогностичних біомаркерів РПЗ у чоловіків [2].

Так, підтвердження раку простати за експресією мікроРНК-141 у сироватці крові має 60% чутливості і 100 % специфічності. Диференціальну експресію мікроРНК-141 проводили за допомогою TaqMan RT-PCR (qRT-PCR) у реальному часі, під час якої виявили 46-кратну надлишкову експресію (гіперекспресію) в сироватці крові хворих на метастатичний РПЗ, порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Хоча мікроРНК є короткоживучою в плазмі крові людини, є дослідження, в яких встановлено її стабільність до 24 годин після інкубації при кімнатній температурі або декількох циклів заморожування-розморожування. Однак мікроРНК відіграють важливу роль у розрізненні локалізованого або метастатичного РПЗ доброякісної гіперплазії передміхурової залози від здорових людей. Це приносить значну користь пацієнтам при ранньому виявленні локалізованого РПЗ, оскільки уможливорює ранній та відповідний вибір лікування. Як показано в декількох дослідженнях, можливо визначати стадіювання пухлини ПЗ за допомогою мікроРНК. Виявлено, що мікроРНК-141, мікроРНК-151-3р і мікроРНК-16 мають різну експресію при локалізованому та метастатичному РПЗ, резистентному до кастрації (mCRPC). Інше дослідження продемонструвало зв'язок високого рівня сироваткових мікроРНК-146b-3р і мікроРНК-194 із швидким біохімічним рецидивом. Що стосується відповіді на лікування, то високий рівень мікр-РНК-200 і низький рівень мікроРНК-17, може бути ознакою відсутності відповіді у пацієнтів з метастатичним РПЗ, резистентному до кастрації перед початком хіміотерапії доцетакселом [5].

Було висловлено припущення, що мікроРНК відіграють важливу роль у регуляції внутрішніх механізмів, пов'язаних із прогресуванням пухлини, унаслідок чого резистентність призводить до поганого прогнозу. МікроРНК-147b транспірується як одна з дерегульованих мікроРНК, пов'язаних із виникненням множинних видів раку; було показано, що націлювання на вісь мікроР-147b-RPS15A може подолати прогресування нейроендокринного РПЗ і слугувати новою терапев-

тичною мішенню для послаблення нейроендокринного диференціювання клітин.

У ході дослідження профілю експресії мікроРНК у пацієнтів з прогресуванням кастраційного резистентного раку простати ідентифікували 5 мікроРНК, які беруть участь у регуляції генів, задіяних в онкогенезі та прогресуванні РПЗ. Було виявлено в периферичній крові мікроРНК-855-3р, яка відіграє вирішальну роль у механізмах росту пухлини і має вищий профіль експресії, ніж у здорових людей [6].

МікроРНК-25-3р і мікроРНК-18b-5р показали найвищу чутливість і специфічність для прогнозування РПЗ. Комбінація цих двох мікроРНК підвищувала загальну чутливість. Повідомлялося про кореляцію між патологічним показником Глісона і рівнями експресії мікроРНК: експресія мікроРНК-363-3р, мікроРНК-26a-5р, мікроРНК-26b-5р, мікроРНК-106a-5р, мікроРНК-18b-5р, мікроРНК-25-3р і мікроРНК-let-7i знижувалася одночасно зі збільшенням злоякісності. Це дослідження підтверджує, що сироваткові мікроРНК є надійними кандидатами для розроблення мініінвазивних біомаркерів для діагностики та прогнозу РПЗ, особливо в тому разі, коли ПСА діє як помилковий маркер.

Сучасні експериментальні та клінічні дослідження хворих на РПЗ довели участь мікроРНК в патогенезі хвороби, показали їхню високу чутливість та специфічність для ранньої діагностики пухлин, визначення ступеня її злоякісності та чутливості до терапії. МікроРНК можуть бути біомаркерами для мініінвазивної діагностики раку та прогнозу його перебігу, що дасть змогу покращити діагностику, лікування та підвищити виживаність чоловіків із РПЗ.

Література:

1. Petrović N., Stanojković T. P., Nikitović M. MicroRNAs in Prostate Cancer Following Radiotherapy: Towards Predicting Response to Radiation Treatment. *Current medicinal chemistry*. 2022. Vol. 29(9). P. 1543–1560. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210804085135>
2. Лук'янова Н. Ю., Борікун Т. В., Базась В. М., Яловенко Т. М., Задворний Т. В., Малишок Н. В., Россильна О. В. Циркуючі мікроРНК: перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу. *Онкологія*. 2019. Т. 21, № 3. С. 181–191. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001>
3. Mugoni V., Ciani Y., Nardella C., Demichelis F. Circulating RNAs in prostate cancer patients. *Cancer letters*. 2022. Vol. 524. P. 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.10.011>

4. Tan G. H., Nason G., Ajib K. Smarter screening for prostate cancer. *World J Urol.* 2019. Vol. 37. P. 991–999. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02719-5>

5. Cheung K. W. E., Choi S. R., Lee L. T. C., Lee N. L. E., Tsang H. F., Cheng Y. T., Cho W. C. S., Wong E. Y. L., Wong S. C. C. The potential of circulating cell free RNA as a biomarker in cancer. *Expert review of molecular diagnostics.* 2019. Vol. 19 (7). P. 579–590. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1633307>.

6. Fernandez N., Chavarriaga J., Ayala P., Pedraza A., Bolivar J., Prada J. G., Cataño J. G., García-Perdomo H. A., Villanueva J., Varela D., Zarante I. MicroRNAs as Potential Liquid Biopsy Biomarker for Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Research and reports in urology.* 2022. Vol. 14. P. 63–70. <https://doi.org/10.2147/RRU.S332578>