

ХІРУРГІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616-006-02-07:577.21(048.8)

Бродецький І.С.

РОЛЬ МІКРОРНК В ПУХЛИНОГЕНЕЗІ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

У сучасній медицині застосовують багато діагностичних методів, які дозволяють проводити передопераційну і післяопераційну верифікацію новоутворень людини [1]. Серед відомих методів передопераційної діагностики виділяють традиційні рентгенографічні методи, КТ і МРТ з використанням контрасту і без, ТАБ, УЗІ, цитологію, онкомаркери крові й інші [2]. Методів післяопераційної діагностики відомо кілька – патогістологічні, імуногістохімічні, генетичні. Останній метод досить перспективний у сучасній науці й медицині. Серед його переваг можна виокремити можливість не тільки верифікувати пухлини різної локалізації, а й розробляти новітні фармакологічні засоби лікування пухлин [3].

Популярним генетичним напрямом у діагностиці пухлин стало вивчення ролі молекул мікроРНК. МікроРНК – це мала некодована РНК, яка складається приблизно з 22 нуклеотидів і виявляється в усіх еукаріотичних клітинах. Наразі відомо близько 2588 мікроРНК. Фактично у 2014 році було створено єдину базу мікроРНК, яка налічує 2588 мікроРНК людини і 1915 мікроРНК мишей. Також було виявлено, що мікроРНК регулює приблизно 60 % людських генів. Вони регулюють такі біологічні процеси як контроль клітинного циклу, апоптоз, метаболізм, розвиток і диференціацію клітин, а також втягнуті в розвиток різноманітних хвороб, таких як невродегенеративні й метаболічні розлади, рак.

У 2002 році було вперше виявлено взаємозв'язок між раком і порушенням регуляції мікроРНК у хромосомі 13q14. Ця ділянка складалася з 2-х мікроРНК генів miR-15a і miR-16-1. Видалення цих двох важливих мікроРНК спричиняє розвиток неактивної форми CLL із в'ялим перебігом (хронічна лімфоцитарна лейкемія) [4]. Зазвичай мікроРНК транскриптуються як великі мікроРНК- попередники (прекурсори) і дозрівають шляхом багатоступінчастого процесу в ядрах та цитоплазмі. Зріла мікроРНК вбудовується в РНК-індукований комплекс (RISC) та індукує посттранскрипційне приглушення гена у своїй мішені.

Нині відомо багато досліджень при різних видах раку, які підтверджують думку про те, що аберація (та, що відхилилася від норми) експресії мікроРНК є правилом, а не винятком при карциномах. Вони можуть контролювати карциномозалежні процеси, такі як проліферація й апоптоз, міграція й інвазія [5]. Попередні дослідження також показують їхню ключову роль у диференціації стовбурових клітин [6]. Вони можуть регулювати формування стовбурових ракових клітин і набуття епітеліально-мезенхімального перехідного (EMT) фенотипу [7], який безпосередньо пов'язаний із медикаментозною резистентністю.

В останні 10 років сотні досліджень, показали, що за профілями miRNA (мікроРНК) можна відрізнити нормальну і ракову тканину, ідентифікувати походження тканини й розрізнити різні підтипи певного раку чи навіть специфічні онкогенні відхилення (аномалії) [8]. Крім того, останні дослідження показують, що miRNA профілювання може розрізнити різні підгрупи пухлин і прогнозувати результат або реакцію на терапію [9].

Нещодавні дослідження виявили різну експресію циркулюючих мікроРНК у сироватці крові хворих на рак, що відкрило нове поле у профілактиці й ранньому виявленні раку. Диференційовано експресовані мікроРНК можна виявити в сироватці пацієнта навіть на ранній стадії різного раку [10]. Ці відкриття зосередили увагу на цих малих молекулах як потенційних клінічних біомаркерах для діагностичних, прогнозних і прогностичних цілей. Нарешті, сучасні дослідження рухаються до застосування мікроРНК у терапії раку як нового шляху до втручання в молекулярний механізм злочинних новоутворень.

Мета роботи – виявити роль молекул мікроРНК на пухлиногенез згідно з оглядом літератури.

Результати досліджень

Значення мікроРНК у діагностиці пухлин

Дослідження, проведене на 22 різних типах пухлин, показало, що профіль експресії мік-

роРНК здатний класифікувати пухлини за походженням тканин із точністю понад 90% [11]. Деякі дослідження встановили, що при раку грудей експресія деяких видів мікроРНК є діагностичним показником прогресування процесу і передвісником метастазування пухлини [12]. Останнім часом, аналізуючи експресію профілю miRNA 82 пацієнтів із раком товстої кишки, вчені виявили, що профіль мікроРНК здатний розрізняти між собою колоректальні рецидиви до лімфатичних вузлів і печінки та між колоректальними метастазами в печінку і первинною печінковою пухлиною [13]. Останнім часом з'явилися дослідження циркулюючих мікроРНК, наявних у крові [14]. Кілька років тому було виявлено, що мікроРНК наявні в крові, де вони були виявлені в плазмі, тромбоцитах, еритроцитах і нуклеїнованих клітинах крові. МікроРНК плазми дуже стійкі в різних умовах рН і температури [15] завдяки їх упаковці в дрібні частинки екзосоми і мікровезикули або їх асоціації з білками, що зв'язують РНК, такі як комплекси Argonaute2 (РНК-зв'язуючий білок) або ліпопротеїди, які запобігають їх деградації.

Значення в терапії онкохвороб

Останніми роками терапія онкологічними препаратами збільшила тривалість життя пацієнтів і знизила загальні показники смертності. Однак необхідна розробка нових препаратів із вищою цільовою специфічністю. Терапевтичне застосування мікроРНК при раку стало новим і захопливим підходом до втручання в молекулярний механізм злоякісних новоутворень. На основі першого можливого застосування мікроРНК при раку за повторного введення одиночної або множинних мімічних мікроРНК (неприродних дволанцюжкових фрагментів РНК) у групу пухлинних клітин намагаються відновити нормальний профіль експресії та втрати функції. Розробка нових інструментів для проектування багатоцільових штучних мікроРНК (amiRNA – багатоцільові штучні мікроРНК) для одночасного націлювання на різні гени може бути надзвичайно корисною для успішного використання терапії amiRNA [16]. Цей інструмент став вагомою альтернативою застосуванню siRNA (маловмісні мікроРНК), що дозволяє використовувати кілька молекул для гальмування кількох цілей. Це в поєднанні з останнім прогресом у розвитку ефективного зробленого носія для внутрішньоклітинної доставки малих РНК, такі як наночастинки і вірусна система, створення терапевтичних засобів на основі цієї перспективної технології, яку можна уявити. Ще одна стратегія для застосування мікроРНК як терапевтичного інструментарію полягає в інгібуванні онкогенних мікроРНК за допомогою мікроРНК-антагоніста. Такі анти-miR завдяки взаємодоповненню і спарюванню з цільовими мікроРНК здатні пригнічувати їхню функцію. Однак уведення мімічних мікроРНК становить певні невизначеності щодо ефективності терапії на основі мікроРНК. Здатність пухлини відновлюватися, активуючи альтернативні шляхи, становить собою бар'єр і для мікроРНК тера-

певтичного підходу. Ще одна проблема, що стоїть перед використанням мімічних мікроРНК у терапії раку, представлена доставкою цих молекул *in vivo*. Одним із найкращих підходів стало використання наночастинок, які здатні доставляти невеликі інтерферуючі РНК (siRNA) і мікроРНК у пухлину в конкретний спосіб [17]. На жаль, справжня система доставки, специфічна для пухлини – наночастинки, усе ще є "незавершеним виробництвом", і вплив різних наночастинок на людський організм досі невідомий.

Серед інших напрямів терапії за допомогою мікроРНК – вплив на морфогенез, а далі – на репаративний процес людської тканини (епітеліально-мезенхімальні взаємодії). Епітеліально-мезенхімальні взаємодії необхідні для координації клітинної проліферації, формування і функціональної диференціації безлічі типів клітин у розвиненому органі. Ця виняткова координація залежить від різних секреторних молекул, які забезпечують розвиток сигналів, щоб забезпечити ці тканинні взаємодії. Нещодавно повідомлялося, що зрілі, отримані з мезенхіми мікроРНК в слинних залозах плода миші завантажуються в екзосоми і транспортуються в епітелій, де вони впливають на проліферацію клітин-попередників. Екзосомні мікроРНК регулюють епітеліальну експресію генів, що беруть участь у метилюванні ДНК в клітинах-попередниках, таким чином впливаючи на морфогенез. Отже, екзосомальні мікроРНК – це мобільні генетичні сигнали, які перетинають кордони тканин усередині органа. Ці висновки викликають багато запитань про те, які сигнали мікроРНК ініціюються для координації органогенезу і чи є вони основними регуляторами епітеліально-мезенхімальної взаємодії. Розробка лікування з використанням екзосомних мікроРНК для регенерації ушкоджених органів дорослої людини – перспективний напрям досліджень [18].

Вплив мікроРНК на апоптоз

Один із важливих захисних механізмів людини перед пухлинними клітинами (розвитком пухлиногенезу) – це апоптоз. Минуло майже 40 років, як Керр назвав процес смерті апоптозом, від грецького слова, що означає "падіння листа", – активний процес, що призводить до загибелі клітин [19]. Організм людини знищує приблизно 60×10^9 клітин через апоптозний процес у відповідь на різні стреси, таких як фізіологічні, патогенні або цитотоксичні подразники [20]. На відміну від некрозу, апоптоз – це складна ендогенна геноконтрольована подія, яка вимагає екзогенного сигналу, стимульована або гальмується різноманітністю регуляторних факторів, таких як утворення вільних радикалів, ішемії, гіпоксії, зниження концентрації внутрішньоклітинного К і вироблення оксиду азоту. Прогресивна втрата клітин унаслідок апоптозу – це патологічна ознака, пов'язана з широким спектром дегенеративних хвороб, таких як хвороби серця, атеросклероз артерій, гіпертонія, хвороба Альц-

геймера й інші нейродегенеративні порушення [21].

Натепер відомо близько 30 індивідуальних мікроРНК з 820, які відповідають за процес апоптозу, при цьому їхня кількість невпинно зростає. До антиапоптозних мікроРНК належать такі: miR-17-5p, miR-20a, miR-21, miR-133, miR-146a, miR-146b, miR-191, miR-14, miR-1d, miR-7, miR-148, miR-204, miR-210, miR-216, miR-296, and miR-Lat. Так, пригнічення miR-17-5p і miR-20a спричиняє апоптоз у ракових клітинах легень.

До проапоптозних мікроРНК належать miR15a, miR-16-1, miR-29, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-1 і miR-214. Одним із прикладів є проапоптозні мікроРНК miR-15a і miR-16-1, які посилено експресуються в клітинах при хронічній лімфоцитарній лейкемії. Також було доведено на кролях, що 29 мікроРНК відіграє важливу роль у процесах апоптозу кардіоміоцитів [22].

Багато хвороб людини пов'язані з проліферацією і загибеллю клітин або втратою рівноваги між цими процесами. Регенеративні типи хвороб (такі як рак) пов'язані з надмірною проліферацією клітин або зменшенням загибелі клітин (зокрема апоптозу). Навпаки, дегенеративні типи хвороб (наприклад, серцева недостатність) зазвичай пов'язані з підвищеною апоптозною загибеллю клітин.

Вплив мікроРНК на процес апоптозу серед доброякісних і злоякісних пухлин слинних залоз (ДПСЗ і ЗПСЗ)

Пухлини слинних залоз утворюють групу уражень із різноманітними гістологічними ознаками і клінічною патофізіологією. Вони складають 3 % усіх пухлин голови і шиї. Апоптоз відіграє важливу роль у морфогенезі glandулярних структур, включаючи слинні залози. Попередні дослідження демонстрували, що деякі мікроРНК відповідають за контроль апоптозу. Було виявлено позитивну регуляцію miR-15a, miR16, miR-17-5p, miR-21, miR-29 і miR-34a при ПА (плеоморфних аденом), та експресія miR-21, miR-34a була також характерна для мукоепідермоїдних карцином. Зниження регуляції miR-20a було виявлено в 75 % ПА і 57 % мукоепідермоїдних карцином. У деяких дослідженнях розглянуто роль апоптозу в пухлиногенезі слинних залоз шляхом дослідження гена й експресії білка, особливо роль Bcl-2 (апоптозний протеїн) і сурвівіну [23]. Однак маємо досить малу кількість досліджень, які оцінюють експресію апоптозорегулюючих мікроРНК у пухлинах слинних залоз. Експресія miR-15a і miR-16 знижує активність клітинної проліферації, активує апоптоз і призводить до супресії пухлиногенезу в злоякісних клітинах *in vivo* та *in vitro*. Дослідження показали, що ці дві мікроРНК більше експресують у ПА. miR-17-5p і miR-20a мають підвищену експресію при багатьох злоякісних пухлинах і асоціюються з прогресуванням пухлини. У більшості ПА і карцином miR20 має нижчу експресію, ніж у інтактній тканині слинних залоз. Залежно від специфічності типів клітин і позаклітинних факторів miR-20a

може функціонувати як супресор пухлини або як онкомікроРНК. У більшості аденом і карцином експресія miR21 була вищою, ніж у нормальній тканині слинних залоз, відповідно до спостережень інших щодо різних типів пухлин. Цинполат та ін. [24] повідомили про вищу експресію miR-21 у злоякісних пухлинах, ніж у доброякісних, але оцінювали різні типи пухлин, як порівняно SCC (плоскоклітинна карцинома), MEC (мукоепідермоїдна карцинома) і аденокарцинома в плеоморфній аденомі та пухлині Уортина. Експресія miR-29a була значно вище в плеоморфних аденомах, ніж при мукоепідермоїдних карциномах. При гепатоцелюлярній карциномі miR-29 може сприяти апоптозу через мітохондріальний шлях, що включає MCL1 і BCL2 (проапоптозні протеїни) білки. У більшості аденом і карцином miR-34a була активована, але це було статистично значущим лише в плеоморфних аденом. У відповідь на ушкодження ДНК, miR-34a як p53 цільовий ген (протоонкоген 53) мішень індукує зупинку клітинного циклу в G1, поряд із старінням і апоптозом. Взаємодія між зрілими мікроРНК і мішенню мікроРНК призводить до інгібування трансляції, дестабілізації та деградації цільових мікроРНК із подальшим зниженням рівня експресії кодованого білка. Досліджувані гени-мішені втягнуті в перебудову генів, що виникають при пухлинах слинних залоз. Понад половину мукоепідермоїдних карцином містить MECT1-MAML2 (протеїни, що кодується генами MECT1 та MAML2) поєднання t (11; 19) (q14-21; p12-13) і 70% плеоморфних аденом мають перебудову PLAG1 і HMGA2 (гени плеоморфної аденоми) генів [25]. PLAG1 і HMGA2 є цілями для miR-15a і miR-16, тоді як miR-17-5p і miR-29a – мішенню (ціллю) для PLAG1 і miR-34a націлена на HMGA2.

Отже, більшість досліджень різних науковців надає докази змін у експресії miR-15a, miR-16, miR-17-5p, miR-20a, miR-21, miR-29 і miR-34 при пухлинах слинних залоз, що свідчить про те, що вони можуть брати участь у пухлиногенезі слинних залоз. Окремі суперечливі результати, отримані різними дослідниками, можна пояснити тим, що деякі з цих генів можуть регулюватися більш ніж однією мікроРНК. Необхідні подальші дослідження *in vitro* для підтвердження ролі цих мікроРНК у пухлиногенезі слинних залоз.

Взаємозв'язок мікроРНК і цитокінової системи

Ціла низка науковців описують взаємозв'язок мікроРНК і цитокінової системи на прикладі підвищеної експресії miR-181b у ПА (плеоморфній аденомі). Моноклональне походження ПА свідчить про початкову трансформацию стовбурових клітини або залучення двосторонньої диференціації термінально диференційованих клітин. Остання, можливо, могла б передбачати трансдиференціацію, яка відбувається в пухлинах молочної залози, простати і підшлункової залози, і називається епітеліально-мезенхімальним переходом (EMT). Подальша підтримка цієї гіпо-

тези походить від знаходження клітин у ПА, що експресуються в клітинах проток, відомі як маркери Мес (міоепітеліальні клітини), підтримуючи проміжну стадію диференціації. Однак молекулярні шляхи, які ведуть до ЕМТ у ПА, вивчені ще недостатньо. Деякі епітеліальні клітини секретують інтерлейкін (IL-6), що модулює імуноендокринну систему і стимулює клітинну проліферацію. Цей проліферативний ефект важливий за втягування (IL-6) у патогенез раку грудей та простати, де також втягнутий ЕМТ. Janus kinase (JAKs) – це ензим із групи тирозинкінази, що активується під дією (IL-6) і впливає на патогенез раку грудей і простати. Серед родини цих ферментів виокремлюють - JAK1, JAK2, а також тирозинкіназу 2 (TYK2), активуються в різних пухлинних клітинах і впливають на передачу сигналу спеціальному протеїну STAT3 (перетворювач сигналу й активатор транскрипції протеїнів 3). Фосфорильований STAT3 (p-STAT3) відіграє важливу роль у різноманітних масивах клітинних реакцій, таких як ріст, виживаність, ЕМТ. СаexPA (карцинома в плеоморфній аденомі) експресує досить високий рівень STAT3, що відіграє важливу роль у патогенезі ПА. Отже, автор стверджує про певну залежність і роль (IL-6) у патогенезі ПА унаслідок впливу на протокові клітини епітелію ПА через аутоендокринні механізми. У протоковому епітелії (Пе) ПА - IL-6, JAK1, p-JAK1 і p-JAK2 секретуються в більшій кількості в порівнянні з Мес. STAT3 також значно підвищений і в Пе, і в Мес у порівнянні з НТСЗ (нормальною тканиною слинної залози), причому фосфорильована форма (активніша в порівнянні зі звичайною) більш експресована в Мес у порівнянні з Пе. Окрім 3-х описаних вище медіаторів, згідно з оглядом літератури інших науковців, додатково впливають на пухлиногенез ПА - bcl-2, cyclin D1 (апоптозний протеїн), FGF2 (фактор росту фібробластів) через пухлинні супресори SOCS3 (білок - супресор цитокінного сигналіngu) та p21 (протоонкоген 21). При цьому статистично достовірних результатів у експресії всіх цих факторів пухлиногенезу між різними типами клітин ПА - Пе і Мес не було виявлено. Лише було встановлено різницю в експресії IL-6, JAKs, STAT3, де перші два були більше експресовані в клітинах Пе, а 3-й – у клітинах Мес. [26].

Іншим доказом впливу мікроРНК на цитокінову регуляцію є наявність взаємозв'язку цих молекул, їх активацію при викиді в кров медіаторів TNF-а (фактори некрозу альфа) та IL-1. Так, зокрема рецептори смерті, що належать до надсімейства рецепторів TNF, індукують апоптоз двома різними шляхами, один із яких включає прями (або безпосередні) ефектори каспази (клітини I типу або мітохондріальна незалежна загибель), інший посилює сигнал смерті через мітохондріальний шлях (клітини II типу або мітохондріальна залежна загибель). TNF-асоційований апоптоз-індукований ліганд (TRAIL; відомий як Aро2L та TNFSF10) 2 тип трансмембранного протеїну, що є одним із важливих протипухлин-

них агентів, який індукує апоптоз у певних лініях пухлинних клітин, і дуже рідко в нормальних клітинах, за рахунок активації каспазів. Проте нині відомо, що більшість ракових клітин стійкі до впливу цього білка.

Нещодавні результати припускають, що різні мікроРНК активуються у відповідь на різні прозапальні медіатори, такі як TNF-а і IL-1; і навпаки, зв'язування цитокінів із рецепторами смерті, мабуть, викликають зміни в експресії мікроРНК, і, відповідно, експресія генів-мішеней бере участь у шляхах апоптозу або виживання. Як і очікувалося, кілька мікроРНК, які регулюють біологічну відповідь на рецептори смерті, націлені на ключові молекули апоптозу. Деякі мікроРНК, такі як miR-29b, miR-15-16, miR-196, miR-337 і miR-145, згідно з дослідженнями впливають тільки на апоптотичні шляхи, тоді як інші, включаючи miR-106b-25 і miR-17-92, можуть відігравати роль і в шляху апоптозу, і проліферації клітин. Також вважають, що порушення експресії мікроРНК може лежати в основі стійкості до хімотерапії. Незважаючи на відкриття в останні кілька років нових мішеней для мікроРНК, необхідно проводити дослідження, щоб розплутати мережу, яка б пов'язала запрограмовану загибель клітин із мікроРНК-регуляцією рецепторів смерті. Це, ми сподіваємося, приведе до нових терапевтичних методів лікування різних видів раку [27].

Роль мікроРНК у діагностиці пухлин слинних залоз

З метою діагностики ПСЗ (пухлини слинних залоз) за допомогою мікроРНК більшість дослідників використовувала різні біологічні рідини і матеріали – кров, слину, тканину інтактної залози, біоматеріал видаленої пухлини, парафінові блоки з видалених пухлин.

Автори дослідили можливу роль 95 мікроРНК у 20 пацієнтів із ПСЗ порівняно з 17 пацієнтами з непухлинними захворюваннями слинних залоз. 16 пухлин були доброякісними (сім плеоморфних аденом, дев'ять пухлин Уортіна), чотири з них були злоякісними (дві плоскоклітинні карциноми, одна мукоепідермоїдна карцинома високого ступеня, одна аденокарцинома). У результаті серед досліджених мікроРНК miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-223, miR-125b, miR-126, miR-146a, miR-30e була знижена регуляція (експресія) в групі із доброякісними пухлинами порівняно з контрольною групою в зразках сироватки крові (значення p становлять 0,04, 0,00005, 0,00005, 0,0022, 0,031, 0,00008, 0,044 і 0,0007 відповідно). Коли досліджували зразки тканин miR-21, miR-31, miR-199a-5p, miR-146b, miR345, була підвищена регуляція (експресія) в групі зі злоякісними пухлинами порівняно з доброякісною групою (значення p – 0,006, 0,02, 0,013, 0,013, 0,041 відповідно). MiR-30e продемонстрував статистично значущу регуляцію (підвищену експресію) у зразках плазми злоякісної групи пухлин порівняно з доброякісною групою (p = 0,034). Також не було статистично значущої різниці в зразках слини

між групами досліджуваних хворих, однак miR-21 і 30e мали важливу роль (підвищену експресію) в зразках тканин і сироватки крові. Їхня регуляція (експресія) була підвищена в злоякісних пухлинах і зменшена в доброякісних пухлинах. МікроРНК можуть поводитися або як онкогени, або як супресори пухлинних генів. Їхня підвищена або знижена регуляція (експресія) може відігравати важливу роль у канцерогенезі. Отже, можна зробити загальний висновок із більшості літературних джерел про те, що різні види мікроРНК можуть підвищуватися або знижуватись і при доброякісних, і при злоякісних пухлинах слинних залоз.

Значення експресії мікроРНК при доброякісних пухлинах СЗ (слинних залоз), зокрема ПА, також досліджуються. Чанг та ін. [28] указує на підвищену експресію 17 різноманітних мікроРНК у зразках пухлинних тканин при ПА, включаючи 21 мікроРНК. Дослідження інших авторів указують на протилежні результати, а саме на зменшення експресії 21 мікроРНК при ПА в зразках сироватки крові в порівнянні з контрольною групою. Автори пояснюють таку розбіжність двома факторами. По-перше, вони досліджували не лише ПА, а й пухлини Уортина і підраховували результати їх разом. По-друге, автори вивчали зразки сироватки крові замість зразків тканин [24].

Інші науковці використали зразки цільної слини пацієнтів зі злоякісними (n=38) і доброякісними (n=29) пухлинами привушної залози для обстеження. За допомогою профілю miRNA, 57 із 750 досліджуваних мікроРНК (дослідження було проведено на зразках слини) були по-різному експресовані, з них 54 показали вищу експресію miRNA в зразках пацієнтів зі злоякісними пухлинами, ніж у пацієнтів при доброякісних пухлинах. Перевірка експресії в незалежній вибірці з 9 мікроРНК справді виявила вищу експресію мікроРНК у злоякісних зразках порівняно з доброякісними пробами. Експресія 6 перевірених мікроРНК статистично достовірно відрізнялися між двома групами (P < 0,05). Комбінація з 4-х мікроРНК змогла розрізнити проби слини пацієнтів зі злоякісними пухлинами від пацієнтів із доброякісними пухлинами привушної залози (чутливість 69%, специфічність 95%) [29].

Отже, можна зробити висновок, що в діагностиці ПСЗ доцільно використовувати досить велику кількість молекул мікроРНК – від 22 до 95, що значно розширює діапазон верифікації ПСЗ і дає можливість створити різні групи лікарських засобів, впливаючи на різні ланки пухлинногенезу.

Висновок

Підсумовуючи отримані дані про вплив мікроРНК на життєво важливі біологічні процеси – контроль клітинного циклу, апоптоз, метаболізм, розвиток і диференціацію клітин, а також на розвиток різноманітних хвороб (невродегенеративні, метаболічні розлади, рак), можна достовірно

стверджувати, що генетичні дослідження є сучасним, перспективним напрямом у різних галузях медицини і потребують подальшого вивчення та впровадження отриманих результатів у клінічну практику.

Список літератури

1. Маланчук ВО. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. Київ: Логос; 2011.627 с.
2. Маланчук В.О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. Київ: Логос; 2011.606 с.
3. Acunzo M, Romano G, Wernicke D, Croce CM. MicroRNA and cancer—a brief overview. *Adv Biol Regul.* 2015; 57:1-9.
4. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15524-9.
5. Baranwal S, Alahari SK. miRNA control of tumor cell invasion and metastasis. *Int. J. Cancer.* 2010;126:1283-90.
6. Heinrich EM, Dimmeler S. MicroRNAs and stem cells control of pluripotency, reprogramming, and lineage commitment. *Circ Res* 2012;110:1014-22.
7. Adam L, Zhong M, Choi W, Qi W, Nicoloso M, Arora A, et al. miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res. Off J. Am. Assoc. Cancer. Res.* 2009;15:5060-72.
8. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA involvement in human cancer. *Carcinogenesis* 2012;33:1126-33.
9. Caramuta S, Egyhazi S, Rodolfo M, Witten D, Hansson J, Larsson C, et al. MicroRNA expression profiles associated with mutational status and survival in malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 2010;130:2062-70.
10. Rabinowits G, Gercel-Taylor C, Day JM, Taylor DD, Kloecker GH. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009;10:42-6.
11. Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, Rosenwald S, Spector Y, Zepeniuk M, et al. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 2008;26:462-9.
12. Png KJ, Halberg N, Yoshida M, Tavazoie SF. A microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells. *Nature* 2012;481:190-4.
13. Drusco A, Nuovo GJ, Zanesi N, Di Leva G, Pichiorri F, Volinia S, et al. MicroRNA profiles discriminate among colon cancer metastasis. *PLoS One* 2014;9:96670.
14. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:145-56.
15. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res* 2012;110:483-95.
16. Lagana A, Acunzo M, Romano G, Pulvirenti A, Veneziano D, Cascione L, et al. miR-Synth: a computational resource for the design of multi-site multi-target synthetic miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2014;42:5416-25.

17. Choi KY, Silvestre OF, Huang XL, Hida N, Liu G, Ho DN, et al. A nanoparticle formula for delivering siRNA or miRNAs to tumor cells in cell culture and in vivo. *Nat Protoc* 2014;9: 1900-15.
18. Toru H, Matthew PH. Exosomal microRNA communication between tissues during organogenesis. *RNA Biol.* 2017; 14(12): 1683–1689.
19. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26:239–257.
20. Reed JC. Apoptosis-based therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:111–121.
21. Jaffe R, Flugelman MY, Halon DA, Lewis BS. Ventricular remodeling: from bedside to molecule. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 430:257–266.
22. Xu C, Lu Y, Pan Z, Chu W, Luo X, Lin H, Xiao J, Shan H, Wang Z, Yang B. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2007;120:3045–3052.
23. Soini Y, Törmänen U, Pääkkö P. Apoptosis is inversely related to bcl-2 but not to bax expression in salivary gland tumours. *Histopathology.* 1998; 32:28–34.
24. Cinpolat O, Unal ZN, Ismi O, Gorur A, Unal M. Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study. *Braz J Otorhinolaryngol.*;2017 May - Jun;83(3):276-284.
25. Gupta R, Balasubramanian D, Clark JR. Salivary gland lesions: recent advances and evolving concepts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119(6):661–674.
26. Andreasen S, Therkildsen MH, Grauslund M, Friis-Hansen L, Wessel I, Homøe P. Activation of the interleukin-6/Janus kinase/STAT3 pathway in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *APMIS* 2015; 123:706–715.
27. Garofalo M, Condorelli GL, Croce CM, Condorelli G. MicroRNAs as regulators of death receptors signaling. *Cell Death Differ.* 2010;17(2):200-8.
28. Zhang X, Cairns M, Rose B, O'Brien C, Shannon K, Clark J, et al. Alterations in miRNA processing and expression in pleomorphic adenomas of the salivary gland. *Int J Cancer.* 2009;124: 2855-63.
29. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011;136:45–59.
5. Baranwal S, Alahari SK. miRNA control of tumor cell invasion and metastasis. *Int J Cancer* 2010;126:1283-90.
6. Heinrich EM, Dimmeler S. MicroRNAs and stem cells control of pluripotency, reprogramming, and lineage commitment. *Circ Res* 2012;110:1014-22.
7. Adam L, Zhong M, Choi W, Qi W, Nicoloso M, Arora A, et al. miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2009;15:5060-72.
8. Iorio MV, Croce CM. microRNA involvement in human cancer. *Carcinogenesis* 2012;33:1126-33.
9. Caramuta S, Egyhazi S, Rodolfo M, Witten D, Hansson J, Larsson C, et al. MicroRNA expression profiles associated with mutational status and survival in malignant melanoma. *J Investig Dermatol* 2010;130:2062-70.
10. Rabinowitz G, Gercel-Taylor C, Day JM, Taylor DD, Kloecker GH. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009;10:42-6.
11. Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, Rosenwald S, Spector Y, Zepeniuk M, et al. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 2008;26:462-9.
12. Png KJ, Halberg N, Yoshida M, Tavazoie SF. A microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells. *Nature* 2012;481:190-4.
13. Drusco A, Nuovo GJ, Zaneni N, Di Leva G, Pichiorri F, Volinia S, et al. MicroRNA profiles discriminate among colon cancer metastasis. *PLoS One* 2014;9:96670.
14. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:145-56.
15. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res* 2012;110:483-95.
16. Lagana A, Acunzo M, Romano G, Pulvirenti A, Veneziano D, Cascione L, et al. miR-Synth: a computational resource for the design of multi-site multi-target synthetic miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2014;42:5416-25.
17. Choi KY, Silvestre OF, Huang XL, Hida N, Liu G, Ho DN, et al. A nanoparticle formula for delivering siRNA or miRNAs to tumor cells in cell culture and in vivo. *Nat Protoc* 2014;9: 1900-15.
18. Toru H, Matthew PH. Exosomal microRNA communication between tissues during organogenesis. *RNA Biol.* 2017; 14(12): 1683–1689.
19. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26:239–257.
20. Reed JC. Apoptosis-based therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:111–121.
21. Jaffe R, Flugelman MY, Halon DA, Lewis BS. Ventricular remodeling: from bedside to molecule. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 430:257–266.
22. Xu C, Lu Y, Pan Z, Chu W, Luo X, Lin H, Xiao J, Shan H, Wang Z, Yang B. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing

References

1. Malanchuk VO. Hirurgichna stomatologija ta shhelepno-liceva hirurgija. Kiiv: Logos; 2011.627 s.
2. Malanchuk VO. Hirurgichna stomatologija ta shhelepno-liceva hirurgija. Kiiv: Logos; 2011.606 c.
3. Acunzo M, Romano G, Wernicke D, Croce CM. MicroRNA and cancer—a brief overview. *Adv Biol Regul.* 2015; 57:1-9.
4. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15524-9.

- effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2007;120:3045–3052.
23. Soini Y, Törmänen U, Pääkkö P. Apoptosis is inversely related to bcl-2 but not to bax expression in salivary gland tumours. *Histopathology.* 1998; 32:28–34.
 24. Cinpolat O, Unal ZN, Ismi O, Gorur A, Unal M. Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; Jun;83(3):276-284
 25. Gupta R, Balasubramanian D, Clark JR. Salivary gland lesions: recent advances and evolving concepts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119(6):661–674.
 26. Andreasen S, Therkildsen MH, Grauslund M, Friis-Hansen L, Wessel I, Homøe P. Activation of the interleukin-6/Janus kinase/STAT3 pathway in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *APMIS* 2015; 123:706–715.
 27. Garofalo M, Condorelli GL, Croce CM, Condorelli G. MicroRNAs as regulators of death receptors signaling. *Cell Death Differ.* 2010;17(2):200-8.
 28. Zhang X, Cairns M, Rose B, O'Brien C, Shannon K, Clark J, et al. Alterations in miRNA processing and expression in pleomorphic adenomas of the salivary gland. *Int J Cancer.* 2009;124: 2855-63.
 29. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011;136:45–59.

**Стаття надійшла:
19.10.2019 р.**

Резюме

Методів післяопераційної діагностики відомо кілька – патогістологічні, імуногістохімічні, генетичні. Останній користується достатньою популярністю. Одним із генетичних напрямів у діагностиці пухлин стало вивчення ролі молекул мікроРНК.

Мета роботи – виявити роль молекул мікроРНК у пухлиногенезі згідно з оглядом літератури.

Аналіз більшості літературних джерел показав, що молекули мікроРНК здатні впливати на важливі біологічні процеси – контроль клітинного циклу, апоптоз, метаболізм, розвиток і диференціацію клітин, а також на розвиток різноманітних хвороб (невродегенеративні, метаболічні розлади, рак). Використання їх у діагностиці новоутворень людини дозволило в наш час створити перспективний напрям у лікуванні злоякісних пухлин, який додатково з хіміотерапією продовжує тривалість життя онкохворих. А вивчення впливу мікроРНК на такі процеси як апоптоз і взаємодія з цитокінами дозволяє дізнатися про нові механізми патогенезу в розвитку більшості пухлин, зокрема пухлин слинних залоз (плеоморфні аденоми).

Отже, генетичні методи дослідження пухлин (мікроРНК) – це сучасна технологія, яка дозволяє підвищувати ідентифікацію пухлин і впроваджувати новітні лікарські засоби.

Ключові слова: генетичні дослідження, мікроРНК, пухлини слинних залоз, плеоморфна аденома, цитокіни.

Резюме

Методов послеоперационной диагностики есть несколько – патогистологические, иммуногистохимические, генетические. Последний пользуется достаточной популярностью. Одним из генетических направлений в диагностике опухолей является изучение роли молекул микроРНК.

Цель работы – выявить роль молекул микроРНК в опухолегенезе по данным обзора литературы.

Анализ большинства литературных источников показал, что молекулы микроРНК способны влиять на важные биологические процессы – контроль клеточного цикла, апоптоз, метаболізм, развитие и дифференциацию клеток, а также на развитие различных болезней (невродегенеративные, метаболические расстройства, рак). Использование их в диагностике новообразований человека позволило в наше время создать перспективное направление в лечении злокачественных опухолей, которое дополнительно к химиотерапией продлевает продолжительность жизни онкобольных. А изучение воздействия микроРНК на такие процессы как апоптоз и взаимодействие с цитокинами позволяет узнать новые механизмы патогенеза в развитии большинства опухолей, в т. ч. опухолей слюнных желез (плеоморфная аденома).

Таким образом, генетические методы исследования опухолей (микроРНК) являются современной технологией, позволяющей повышать идентификацию опухолей и внедрять новейшие лекарственные средства.

Ключевые слова: генетические исследования, микроРНК, опухоли слюнных желез, плеоморфная аденома, цитокины.

UDC 616-006-02-07:577.21(048.8)

THE ROLE OF MIRNAS IN TYMORIGENESIS.LITERATURE REVIEW.

Brodetskyi I.S.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary

Introduction. There are many diagnostic techniques in modern medicine, that enable preoperative and postoperative human neoplasms verification (identification). There are a number of postoperative diagnostic techniques, namely his to pathological, immunohistochemical and genetic one. The last-mentioned is rather popular. One of the genetic approaches in tumor diagnostics is the examination of the role of microRNA molecules.

The aim of our work is to reveal the role of microRNA molecules on tumor genesis in accordance with the literature review.

Research findings. A microRNA is a small non-coding RNA consisting of approximately 22 nucleotides and it is found in all eukaryotic cells. Up to now, we know about 2588 microRNAs. The review of the majority of literature sources has shown, that microRNA molecules may impact on significant biological processes: cell cycle control, apoptosis, metabolism, cellular development and differentiation along with the development of the wide range of diseases: neurodegenerative, metabolic disorders and cancer. Furthermore, they may regulate carcinoma-dependent processes – proliferation, apoptosis, migration, invasion, play a crucial role in stem cells differentiation and control cancer stem cells formation and obtaining of the epithelial-to-mesenchymal transition phenotype, which is directly connected with drug resistance. Using of microRNA profiles we can differentiate sound and cancer tissues, identify the tissue's origin and distinguish different subtypes of certain cancer or even specific oncogenic deviations (abnormalities) and prognosticate the result or response to therapy.

Nowadays, its usage in human neoplasms diagnostics made it possible to create a promising area in malignant tumor treatment that in addition to chemotherapy extends lifespan of oncology patients. And the examination of the role of microRNA on such processes as apoptosis and interaction with cytokines makes it possible to know about new mechanisms of pathogenesis in the development of the majority of tumors and particularly salivary gland tumors (pleomorphic adenomas). The ability of the microRNA identification in various biological fluids (blood, saliva) allows us to receive further information regarding one or another pathology and the examination of tumor biopsy for the presence of these markers helps us to increase the probability of tumor verification. Treatment development with usage of exosomal microRNA for the regeneration of damaged organs of an adult offers new opportunities in the therapy of various diseases.

Conclusions. Thus, genetic tumor research methods (microRNA) are an advanced technology that allows us to increase tumor identification, to make an impact on different biological processes, to differentiate and classify the most of tumors of the body, and to adopt state-of-the-art medicines and prognosticate the result or response to therapy.

Key words: genetic research, miRNAs, tumor of salivary glands, pleomorphic adenoma, cytokines.