

Профилактическая медицина
2021, Т. 24, №5, с. 51-59
<https://doi.org/10.17116/profmed20212405151>

The Russian Journal of Preventive Medicine
2021, vol. 24, no 5, pp. 51-59
<https://doi.org/10.17116/profmed20212405151>

Циркулирующие микроРНК как биомаркеры при опухолях головного мозга

© И.Ф. ГАРЕЕВ¹, О.А. БЕЙЛЕРЛИ¹, С.А. АБДУГАНИЕВ³, GUANG YANG², SHIGUANG ZHAO²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия;

²Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, Провинция Хэйлунцзян, Харбин;

³Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия

РЕЗЮМЕ

Опухоли головного мозга, особенно такие злокачественные формы, как мультиформная глиобластома, обычно трудно диагностируемы, а существующие методы лечения, как правило, не дают удовлетворительных результатов. Мониторинг пациентов с новообразованиями головного мозга является тяжелой задачей из-за сложности и риска проведения биопсии, а также низкой специфичности и чувствительности доступных на сегодняшний день малоинвазивных методов диагностики. Неопределенность в отношении диагностики или того, как отреагирует опухоль на лечение, может привести к задержке в принятии дальнейших решений, которые повлияют на исход заболевания. Следовательно, имеется острая необходимость в разработке и проверке надежных и малоинвазивных биомаркеров для диагностики и прогнозирования опухолей головного мозга, которые можно было бы использовать отдельно или в комбинации в современной клинической практике. Известно, что циркулирующие микроРНК находятся в стабильной форме и определяются в биологических жидкостях человека, таких как кровь, моча, спинномозговая жидкость (СМЖ) и слюна. В связи с этим циркулирующие микроРНК рассматриваются как новые биомаркеры, представляющие интерес при ряде заболеваний, включая опухоли головного мозга. Результаты многих исследований показали, что можно профилировать экспрессию циркулирующих микроРНК как в СМЖ, так и в крови пациентов с опухолями головного мозга. Некоторые определенные циркулирующие микроРНК по-разному экспрессируются в СМЖ, а другие — в крови. Циркулирующие микроРНК, обнаруженные в крови, могут быть информативными при диагностике, прогнозировании и в отслеживании эффективности лечения для разных видов опухолей. Однако циркулирующие микроРНК в крови оказались неоптимальными для диагностики опухолей головного мозга, тогда как профиль циркулирующих микроРНК в СМЖ обещает более точную и специфическую оценку для опухолей головного мозга.

Ключевые слова: циркулирующие микроРНК, кровь, спинномозговая жидкость, экспрессия, биомаркеры, опухоль, головной мозг.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гареев И.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Бейлерли О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

Абдуганиев С.А. — e-mail: agamidli@mail.ru

Shiguang Zhao — <https://orcid.org/0000-0002-7443-5483>

Guang Yang — <https://orcid.org/0000-0002-7173-1914>

Автор, ответственный за переписку: Гареев И.Ф. — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Абдуганиев С.А., Yang Guang, Zhao Shiguang. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры при опухолях головного мозга. *Профилактическая медицина*. 2021;24(5):51–59. <https://doi.org/10.17116/profmed20212405151>

Circulating micro-RNAs as biomarkers in brain tumors

© I.F. GAREEV¹, O.A. BEYLERLI¹, S.A. ABDUGANIEV³, GUANG YANG², SHIGUANG ZHAO²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²First-Affiliated Hospital of Harbin Medical University, China, Heilongjiang Province, Harbin;

³The Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Brain tumors, especially malignant forms such as glioblastoma multi-form are usually difficult to diagnose and existing treatments are usually not satisfactory. Patients' monitoring with brain neoplasms is challenging due to the complexity and risk of biopsy, as well as the low specificity and sensitivity of currently available minimally invasive diagnostic methods. Uncertainty about diagnosis and the tumor's respond to treatment can delay further decisions that affect outcome. Therefore, there is an urgent need for the development and validation of reliable and minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of brain tumors that could be used alone or in combination in current clinical practice. It is known that circulating microRNAs are in a stable form and are detected in human biological fluids, such as blood, urine, cerebrospinal fluid (CSF), and saliva. In this regard, circulating microRNAs are considered as new biomarkers in a number of diseases including brain tumors. The results of many studies have shown that it is possible to profile the expression of circulating miRNAs both in the CSF and in the blood of patients with brain tumors. Some specific circulating miRNAs are expressed differently in CSF while others are expressed in blood. Circulating microRNAs found in the blood can be informative in diagnosing, predicting and tracking the effectiveness of treatment for different types

of tumors. However, circulating microRNAs in the blood turned out to be suboptimal for diagnosing brain tumors while the profile of circulating microRNAs in CSF promises a more accurate and specific assessment for brain tumors.

Keywords: circulating microRNAs, blood, cerebrospinal fluid, expression, biomarkers, tumor, brain.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gareev I.F. — <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Beylerli O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

Abduganiev S.A. — e-mail: agamidli@mail.ru

Shiguang Zhao — <https://orcid.org/0000-0002-7443-5483>

Guang Yang — <https://orcid.org/0000-0002-7173-1914>

Corresponding author: Gareev I.F. — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gareev IF, Beylerli OA, Abduganiev SA, Yang Guang, Zhao Shiguang. Circulating micro-RNAs as biomarkers in brain tumors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(5):51–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20212405151>

Введение

Первичные опухоли головного мозга при уровне заболеваемости около 22 случаев на 100 тыс. человек составляют менее 2% всех новообразований. Тем не менее злокачественные формы составляют около 33% первичных опухолей головного мозга, при этом предполагаемая 5-летняя выживаемость составляет 34,4%. Прогноз и выживаемость больных зависят от типа опухоли. Наиболее благоприятный прогноз связан с пилоцитарной астроцитомой (5-летняя выживаемость 94,2%), за которой следуют менингиома (65,2%) и лимфома центральной нервной системы (ЦНС) (29,2%). У пациентов с мультиформной глиобластомой (GBM, ВОЗ Grade IV) 5-летняя выживаемость составляет всего лишь 5,1% [1]. Кроме того, метастазы в головной мозг злокачественных опухолей других локализаций образуют еще одну большую группу опухолей, и, хотя выживаемость пациентов с метастазированием в головной мозг, как правило, низкая, прогноз складывается в индивидуальном порядке [2].

Диагностика играет решающую роль в составлении прогноза и выборе наилучшей терапии для опухоли головного мозга. Несмотря на значительные недавние успехи в диагностике опухолей головного мозга с применением разных модификаций методов визуализации с последующим гистопатологическим исследованием, выявление опухоли все еще ограничено ее размером и локализацией, а также неоднородностью ее ткани [3]. В связи с этим необходимо разработать новые диагностические подходы, которые вместе с имеющимися методами позволят повысить точность диагностики. Многообещающим подходом для диагностики при многих опухолях является жидкостная биопсия, которая подразумевает нахождение и измерение уровня различных циркулирующих биомолекул в жидкостях организма человека, таких как кровь или спинномозговая жидкость (СМЖ) [4, 5].

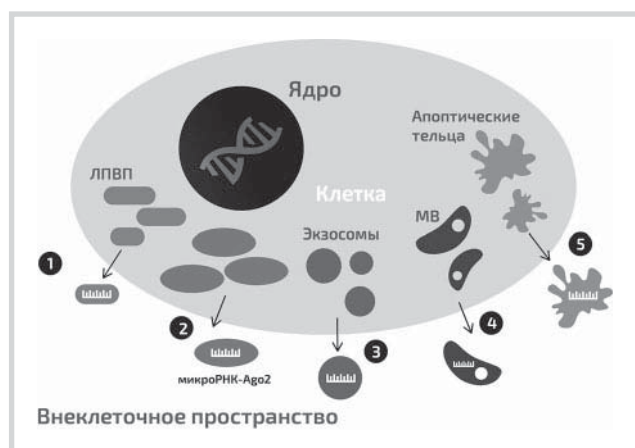
МикроРНК (miRNAs) — короткие, в среднем 18–22 нуклеотида, одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания со специфическими участками в пределах с 3'-нетранслируемой области (3'-НТО) матричных РНК (мРНК)-мишеней, что в итоге приводит к уменьшению экспрессии белка посредством блокады трансляции и/или способствует деградации мРНК-мишени. По оценкам, более 60% всех генов человека непосредственно регулируются микроРНК. Кроме того, определенная микроРНК

может связываться более чем с одной мРНК-мишенью, иногда как часть одного и того же сигнального пути. И наоборот, определенная мРНК может содержать несколько разных участков связывания микроРНК в пределах своего 3'-НТО, добавляя несколько уровней регуляции [6]. Таким образом, микроРНК представляют собой превосходных настраивающих моделей экспрессии генов в ответ на патологические стимулы. Большая часть микроРНК экспрессирована внутри самих клеток. Однако во многих биологических жидкостях организма человека, например, в крови или СМЖ, были обнаружены многочисленные микроРНК, называемые циркулирующими микроРНК [7]. Профиль экспрессии циркулирующих микроРНК значительно изменяется (абберация или дерегулирование) при разных заболеваниях человека, включая опухоли головного мозга [8]. Такие микроРНК устойчивы к воздействию нуклеаз, что обуславливает их привлекательность в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики, прогнозирования и мониторинга терапии [8].

В настоящей работе обсуждаются вопросы о возможном применении циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров при опухолях головного мозга.

Типы и пути секреции циркулирующих микроРНК

На сегодняшний день известно три пути секреции: 1) пассивная секреция из поврежденных клеток вследствие апоптоза или некроза; 2) активная секреция с помощью внеклеточных везикул (ВВ), включая экзосомы и микровезикулы (МВ); 3) активная секреция с использованием РНК-связывающего белокзависимого пути (комплекс микроРНК-Ago2) (рисунок) [7]. Ряд исследователей сообщили, что среди ВВ, обнаруживаемых в плазме или сыворотке, являются в основном МВ [9]. Содержимое МВ отличается разнообразием: МВ включают липиды, мРНК, микроРНК и белки. МВ способны специфически нацеливаться на клетки реципиента для транспорта микроРНК, чтобы инициировать процесс передачи сигналов [10–12]. Экзосомы — это небольшие мембранные везикулы эндосомального происхождения диаметром от 30 до 100 нм. Они секретируются разными типами клеток: нормальными или патологическими. Прежде экзосомы для клетки рассматривали как способ избавиться от ненужного «мусора», например «устаревших» белков [11]. Однако в настоящее



Высвобождение микроРНК во внеклеточную среду.

МикроРНК в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (1), связанные с РНК-связывающим белком Ago2 (микроРНК-Ago2) (2), в составе микрочастиц: экзосомы (3), МВ (4) и апоптотические тельца (5).

Release of microRNA into the extracellular environment.

MicroRNAs in high-density lipoproteins (HDL) (1), bound to RNA-binding protein Ago2 (microRNA-Ago2) (2), in micro-particles: exosomes (3), microvesicles (4), and apoptotic bodies (5).

время доказано, что эти везикулы представляют собой нечто большее, чем просто «мусорные ящики», и принимают значительное участие в межклеточной коммуникации. Экзосомы, таким образом, используются для передачи информации (мРНК, вирусы) и других материалов (белки, микроРНК) из одной клетки в другую. Опухолевые клетки играют особую важную роль в производстве экзосом. Экзосомы опухолевых клеток способны дистанционно участвовать в образовании предметастатических «ниш» [13]. Помимо везикулярных форм циркулирующих микроРНК, в биологических жидкостях можно обнаружить апоптотические тельца размером 1–4 нм, которые также содержат микроРНК [7].

МикроРНК также могут секретироваться вне везикул. Около 90% циркулирующих микроРНК находятся в невезикулярной форме, а именно связаны с белками Ago2 [14]. Было установлено, что невезикулярные циркулирующие микроРНК, а именно связанные с Ago2, активно высвобождаются из нейронов [14]. В частности, такие микроРНК секретировались из особой части клеточной фракции: концевой части аксона [7]. Сообщается, что помимо белка Ago2 липопротеины высокой плотности (ЛПВП) вовлечены в механизм межклеточной коммуникации и участвуют в транспорте и доставке микроРНК. Однако происхождение липопротеиновой фракции циркулирующих микроРНК пока не выяснено.

Преимущества циркулирующих микроРНК

Циркулирующие микроРНК как биомаркеры способны улучшить тактику ведения пациентов с опухолями головного мозга, их можно применять: для ранней диагностики опухолей; диагностики опухолей, которые не поддаются лечению; ранней идентификации рецидива опухоли; мониторинга ответа на хирургическое лечение, химио- и лучевую терапию; улучшения использования методов точной медицины.

Диагностика

Одним из основных факторов, определяющих тактику ведения пациентов с первичными или метастатическими опухолями ЦНС, является определение типа опухоли. Тип опухоли обычно выявляют на основе исследований ткани опухоли, проводимых во время хирургического вмешательства, и от результатов биопсии зависит последующее решение о типе лечения. Даже для тех пациентов, которым хирургическое лечение не показано (например, лимфома ЦНС), в настоящее время требуется биопсия ткани опухоли для установления точного диагноза и планирования дальнейшей помощи [15]. Способность отличать лимфому от диффузной глиомы путем анализа биомаркеров на основе жидкостной биопсии поможет избежать необходимости тканевой биопсии у некоторых пациентов. Кроме того, в современную эпоху использования молекулярных параметров в классификации опухолей ЦНС определенные циркулирующие микроРНК как биомаркеры с прогностической значимостью могут помочь в планировании операций, принятии решений во время операции и регистрации в клинических исследованиях.

Выявление рецидива опухоли

Мониторинг риска рецидива в ближайшие или в отдаленные сроки после лечения первичных или метастатических опухолей головного мозга является сложной задачей, поскольку изменения, вызванные вторичными эффектами лучевой терапии (псевдопрогрессия опухоли), невозможно надежно отличить от рецидива опухоли (истинная прогрессия) при визуализации [16]. Вследствие неспособности специалиста отличить псевдопрогрессию от рецидива с помощью методов нейровизуализации, ряд пациентов без истинного рецидива опухоли подвергаются потенциально ненужным хирургическим процедурам, таким как повторная тканевая биопсия, для подтверждения рецидива опухоли, которая (хирургическая манипуляция) может иметь высокую частоту ошибок выборки. Предполагается, что изменения уровня экспрессии циркулирующих микроРНК могут коррелировать с бременем опухоли. В этом сценарии разумно предположить, что прогрессирование опухоли приведет к увеличению уровня экспрессии определенных циркулирующих микроРНК у пациентов с опухолями головного мозга, а это будет способствовать различению истинной прогрессии от псевдопрогрессии [17]. Способность надежно отличать истинную прогрессию от псевдопрогрессии может избавить пациентов после лучевой терапии от дополнительных и ненужных хирургических вмешательств.

Мониторинг ответа на терапию

Методы визуальной диагностики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), перфузионная МРТ, компьютерная томография, МР-спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография, часто не дают убедительных доказательств, позволяющих пронаблюдать эффективность ответа на лечение опухоли [18]. Существует ряд биомаркеров, в частности Ki-67 и p53 для опухолей ЦНС, которые были исследованы для мониторинга ответа на лечение, однако ни для одного из них не были клинически доказаны чувствительность и специфичность. Отсутствие чувствительных и специфических биомаркеров для оценки

ответа на лечение у пациентов с опухолями головного мозга затрудняет разработку новых терапевтических средств. Будущие исследования должны быть нацелены на то, чтобы восполнить этот пробел в знаниях путем систематической оценки образцов СМЖ или крови для циркулирующих микроРНК и корреляции уровня экспрессии циркулирующих микроРНК с объемом опухоли, определенным с помощью методов визуализации.

Кровь или спинномозговая жидкость?

Кровь (плазма/сыворотка) является одной из доступных биологических жидкостей для профилирования экспрессии циркулирующих микроРНК у больных с опухолями головного мозга. Плазма крови оказалась информативной для профилирования экспрессии циркулирующих микроРНК с целью диагностики, прогнозирования, оценки ответа на терапию и рецидива опухоли, а также выявления возникающей резистентности к проводимой терапии при различных опухолях человека, в том числе раке мочевого пузыря, молочной железы, колоректального рака, желудочно-пищеводного, гепатоцеллюлярного, яичникового, поджелудочного рака и меланомы [19, 20]. Обнаружение циркулирующих микроРНК в образцах плазмы без измеримых циркулирующих опухолевых клеток позволяет предположить, что циркулирующие микроРНК в плазме могут предоставить полезную информацию об опухолях, независимо от присутствия циркулирующих опухолевых клеток. В нескольких исследованиях сообщалось о чувствительности циркулирующих опухолевых клеток в крови пациентов с GBM от 21 до 39%. Однако из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) кровь не представляет собой идеальную жидкость для точной оценки этих биомаркеров [21–23]. Кроме того, возможно, кровь не является подходящим кандидатом для выявления метастатических опухолей головного мозга. Результаты исследований убедительно показали, что ГЭБ может быть препятствием, мешающим циркулирующим опухолевым клеткам или циркулирующим микроРНК проникать в кровь. Однако, как в случае с опухолями головного мозга, происходит нарушение барьерной функции ГЭБ, что позволяет некоторым молекулам, в том числе и циркулирующим микроРНК, проникать из ЦНС в кровоток и, возможно, из общего кровотока в СМЖ. Так, S. Sorensen и соавт. [24] в исследовании по изменению профиля экспрессии циркулирующих микроРНК в СМЖ и крови у пациентов с ишемическим инсультом, продемонстрировали, что половина пациентов, перенесших инсульт, имела высокое значение Qalb. У 3 пациентов в контрольной группе с рассеянным склерозом также был отмечен отчетливо повышенный Qalb. Это указывает на то, что значительная часть пациентов в обеих группах имела изменения в барьерной функции ГЭБ, и, следовательно, представляется вероятным, что некоторые из циркулирующих микроРНК, обнаруженных в СМЖ этих пациентов, происходят из крови.

Как было описано выше, ВВ — это наночастицы, заключенные в мембраны, которые высвобождаются из живых опухолевых клеток либо в результате слияния эндосомы с плазматической мембраной (экзосомы), либо непосредственно из клеточной мембраны (МВ) [11]. ВВ являются носителями связи между различными компартментами опухоли и ее микроокружением, поскольку другие опухолевые клетки и нормальные клетки поглощают их [25]. Важно

отметить, что ВВ, которые могут быть выделены как из крови, так и из СМЖ, являются богатым источником опухолевых молекул, таких как ДНК, микроРНК, мРНК, белки, липиды и метаболиты, поскольку структура ВВ защищает их от нуклеаз и протеаз [26–28]. Вследствие того, что в крови содержится большое количество нуклеаз и протеаз, выделение микроРНК из ВВ может дать более высокую концентрацию РНК по сравнению с неvesicularными формами циркулирующих микроРНК из цельной крови, плазмы или сыворотки [29]. Кроме того, тромбоциты способны изолировать содержимое ВВ, и было выявлено, что специфичные для опухоли микроРНК могут быть выделены из тромбоцитов у пациентов с GBM [30]. Эти дополнительные источники циркулирующих микроРНК опухоли полезны для анализа их мишеней, а именно 3'-НТО мРНК онкогенов, включая EGFRvIII [30–32].

В отличие от крови, СМЖ находится в прямом контакте с ЦНС и является подходящим источником биомаркеров для опухолей головного мозга. Кроме того, СМЖ легче и безопаснее получить, чем опухолевую ткань при биопсии. В своей работе Y. Yagi и соавт. [33] продемонстрировали с помощью метода секвенирования следующего поколения (NGS) изменение экспрессии экзосомальных циркулирующих микроРНК в СМЖ здоровых людей. Они обнаружили, что профиль экспрессии циркулирующих микроРНК в СМЖ выявляется преимущественно для экзосомальной фракции. Кроме того, экзосомальная циркулирующая miR-1911, которая специфически сверхэкспрессирована в здоровой ткани головного мозга, была обнаружена в СМЖ, но не в сыворотке крови, что было подтверждено цифровой полимеразной цепной реакцией у 3 здоровых доноров. Это важное открытие явилось свидетельством того, что экзосомальные циркулирующие микроРНК в СМЖ могут отражать также патологию ЦНС. Интересно, что сообщаемая ранее экспрессия miR-1911 была снижена в образцах ткани глиом [34]. Возможно, эта микроРНК является супрессором онкогенов и вследствие ее инактивации может влиять на злокачественную трансформацию глиальных клеток. Все эти факты обуславливают необходимость проведения исследований, рассматривающих данную микроРНК как потенциальный биомаркер в СМЖ при глиальных опухолях.

Как известно, микроРНК содержатся в молекулах ЛПВП [7]. Сообщалось, что концентрация холестерина в СМЖ составляет менее 0,5% от концентрации в сыворотке крови, таким образом, низкое содержание циркулирующих микроРНК в супернатанте СМЖ может быть связано с относительно низкой концентрацией ЛПВП [35]. Кроме того, частицы ЛПВП в СМЖ отличаются от частиц ЛПВП в плазме крови тем, что основным компонентом в этом случае является аполипопротеин Е, а не аполипопротеин А1 (АпоА-I) [36]. Поскольку АпоА-I, по-видимому, участвует в транспорте микроРНК, это различие между молекулами ЛПВП СМЖ и молекулами ЛПВП в плазме также может влиять на взаимодействие этих молекул с микроРНК [37]. При этом, несмотря на то что происхождение микроРНК-Ago2 в СМЖ неизвестно, количество циркулирующих микроРНК, ассоциированных с комплексом Ago2, в СМЖ относительно низкое по сравнению с кровотоком.

Профиль экспрессии циркулирующих микроРНК в СМЖ может быть другим, чем в крови (сыворотка или плазма), однако циркулирующие микроРНК с повышенной экспрессией в СМЖ и крови отражают регулирование одной

и той же группы генов и имеют много общих сигнальных путей, связанных с опухоль-ассоциированным нейрово-спалением и нарушением функции ГЭБ.

Циркулирующие микроРНК как диагностические и прогностические биомаркеры

Исследование и разработка эффективных терапевтических средств при разных заболеваниях человека имеют уже давно установленные этапы и процессы (например, фазы клинических исследований). Однако эти же этапы и процессы нелегко адаптировать для исследований биомаркеров, особенно для ранней диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний. В конце XX века Национальный институт рака (NCI) и другие исследовательские группы начали разработку систематического процесса идентификации и валидации биомаркеров. В связи с тем, что выявление опухолей на ранних стадиях имеет огромное значение для общественного здравоохранения, NCI создала исследовательскую схему раннего обнаружения (EDRN) как для идентификации и валидации биомаркеров опухолей, так и для разработки систематического процесса выявления и проверки биомаркеров для скрининга и диагностики [38]. Эта схема включала применение пятифазного алгоритма для исследования и определения эффективных биомаркеров для раннего выявления опухоли и предопухолевых состояний (табл. 1). Этот поэтапный подход был широко принят сообществом исследователей биомаркеров. За последние годы достигнуты значительные успехи в применении биомаркеров для диагностики опухолей головного мозга в повседневной медицинской практике, например, метилирование промотора гена для белка Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза при глиомах [39]. Одним из широко изучаемых биомаркеров являются циркулирующие микроРНК и, несмотря на то что они в настоящее время не используются в клинической практике, достижения в этой области показывают, что эффективность циркулирующих микроРНК в диагностике и прогнозировании опухолей головного мозга может иметь решающее значение и заменить конкретные этапы в современной ди-

агностической практике (табл. 2) [40–50]. Например, замена традиционной биопсии тканей на так называемую «жидкостную биопсию» позволит исключить диагностические хирургические вмешательства, что минимизирует риск возможных осложнений. Так, J. Wang и соавт. [40] обнаружили, что уровень экспрессии циркулирующей miR-214 в сыворотке крови заметно увеличивался у групп пациентов с глиомами степени злокачественности Grade I и Grade II по сравнению с контрольной группой. Однако при этом пациенты с глиомами Grade I показали более высокий уровень экспрессии циркулирующей miR-214, чем пациенты с глиомами Grade II. Кроме того, сверхэкспрессия циркулирующей miR-214 в сыворотке крови достоверно коррелировала с отсутствием мутации гена *IDH 1/2* и неметилированным промотором гена *MGMT*. Также был проведен анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC) для оценки диагностической эффективности этой циркулирующей miR-214, который показал чрезвычайно высокую площадь под кривой (AUC) — 0,885 (95% ДИ 0,833–0,926), полученную при сравнении пациентов с глиомами степени злокачественности Grade I и Grade II и контрольной группы. Авторы также выяснили, что сверхэкспрессия циркулирующей miR-214 у пациентов с глиомами связана с худшим прогнозом, и miR-214 может действовать как независимый прогностический предиктор общей выживаемости при глиомах, особенно при глиомах с более высокой степенью злокачественности (глиомы Grade II).

Исследование с использованием метода NGS показало, что 169 экзосомальных циркулирующих микроРНК по-разному экспрессируются в сыворотке крови у пациентов с соматотропным гормон(СТГ)-секретирующими аденомами гипофиза и в контрольной группе [44]. Среди 169 микроРНК экспрессия циркулирующей miR-423-5p была наиболее снижена в сыворотке в группе исследования, чем в образцах у контрольной группы, что было доказано с помощью анализа miRScan Panel Chip qPCR. Более того, в этом исследовании повышение экспрессии miR-423-5p индуцировало апоптоз опухолевых клеток, ингибировало их пролиферацию и миграцию, а также уменьшало высвобождение СТГ. Полученные результаты указывают на потенциальную роль miR-423-5p в патогенезе СТГ-секретирующих аденом гипофиза, при этом экзосомальная

Таблица 1. Фазы исследований по поиску биомаркеров

Table 1. Research phases for the biomarkers' search

Фаза	Дизайн	Описание
I	Доклинические исследования	Поиск включает в себя предварительное исследование для выявления потенциально полезных биомаркеров
II	Процесс разработки клинического анализа для заболевания	Подтверждение клинического анализа происходит, когда по изучаемому биомаркеру можно определить его способность различать наличие или отсутствие опухоли у пациента — исследование типа «случай—контроль»
III	Продольные (longitudinal) ретроспективные исследования	Определяет способность биомаркера обнаруживать на доклинических стадиях заболевание путем тестирования биомаркера на тканях, собранных в продольном ретроспективном исследовании у изучаемых групп. Уровень экспрессии биомаркера измеряется в образцах, взятых у пациентов до постановки диагноза, и сравнивается с уровнем экспрессии биомаркера в контрольных группах, соответствующих по возрасту
IV	Проспективные скрининговые исследования	Испытания должны определить, может ли биомаркер обнаруживать опухоль на ранней стадии развития. Пациентов с отсутствием симптомов обследуют, пациентов, у которых выявлен положительный результат, наблюдают с целью определения наличия опухоли
V	Контроль опухоли	Предполагает предпоследний период, в котором в крупномасштабных популяционных исследованиях оценивается как роль биомаркера для выявления опухоли, так и его способность проводить скрининг. Исследования предназначены для определения, приводит ли скрининг с биомаркером к снижению заболеваемости и смертности

циркулирующая miR-423-5p в сыворотке крови может рассматриваться в качестве неинвазивного биомаркера, однако это требует дальнейшего изучения.

Сообщается, что miR-330 действует как опухолевый супрессор при раке простаты [51, 52], а повышенная экспрессия miR-330 может подавлять пролиферацию клеток колоректального рака *in vivo* [53]. Однако функции и молекулярные механизмы, касающиеся miR-330 в регуляции рака легких, в настоящее время неизвестны. Используя количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени (qRT-PCR), L. Jiang и соавт. [49] изучили роль miR-330 в радиорезистентности и метастазировании рака легкого в головной мозг, а также потенциальное применение сывороточной циркулирующей miR-330 в качестве биомаркера. Авторы выявили, что экспрессия циркулирующей miR-330 снижена у радиочувствительных пациентов с метастазированием в головной мозг и эта экспрессия ассоциируется с более низким средним временем выживания. Эти результаты предполагают, что подавление экспрессии miR-330 было обусловлено воздействием лучевой терапии и коррелировало с плохим прогнозом у пациентов с метастазами. Следовательно, циркулирующая miR-330 может

представлять собой новый предиктор радиационной чувствительности и в прогнозировании пациентов с метастазами рака легкого в головном мозге.

Мнение авторов

Несмотря на то что предпринимаются многочисленные попытки улучшения исхода заболевания у пациентов с опухолями головного мозга, общая выживаемость остается на прежнем уровне. Внедрение прогресса, достигнутого в биологии опухолей, в клиническую практику при опухолях головного мозга является пока неудовлетворенной потребностью, поскольку недавние клинические испытания, оценивающие таргетную терапию, не смогли продемонстрировать ее эффективность в общей популяции зарегистрированных пациентов с опухолями головного мозга. Некоторые особенности опухолей этой локализации могут объяснить неудачи. Во-первых, опухоли головного мозга, в частности глиальные опухоли, обладают чрезвычайно сложной биологией, которая не позволяет понимать внутриопухолевую гетерогенность и динамику клональной и субклональной структуры опухоли во время

Таблица 2. Достоверность потенциального применения циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования разных типов опухолей головного мозга

Table 2. Significance of the potential use of circulating microRNAs as biomarkers for the diagnosis and prognosis of various types of brain tumors

микроРНК	Тип опухоли	Образец	Экспрессия	Группа исследования/контрольная группа, абс.	Чувств., %	Спец., %	AUC	Лит.
miR-214	Глиома (Grade I—II)	Сыворотка	Повышена	100/100	83,3	92,6	0,885	40
miR-106a-5p, miR-219-5p, miR-375, miR-409/и miR-197, miR-224	Менингиома	Сыворотка	Повышена/Снижена	230/230	Ком. 72,4	Ком. 84,2	Ком. 0,778	41
miR-100	Глиобластома	Сыворотка	Снижена	95/60	83,33	77,89	0,839	42
Экзосомальная miR-21	GBM/астроцитомы и эпендимома	СМЖ	Повышена/Снижена	45 и 25/25	68,1/81,7	82,1/92,7	0,751/0,872	43
Экзосомальная miR-423	СТГ-аденома гипофиза	Сыворотка	Снижена	6/6	—	—	—	44
miR-143	ФСГ/ЛГ-аденома гипофиза	Плазма	Повышена	45/104	81,8	72,3	0,79	45
miR-451, miR-711, miR-223, miR-125b; miR-1290, miR-125a, miR-125b, miR-1298	Медуллобластома	СМЖ	Повышена	3/14, 2/3	—	—	—	46, 47
miR-4428, miR-4480	Метастатическая опухоль (рак молочной железы)	Сыворотка	Повышена	51/28	82,4, 76,5	64,3, 71,4	0,779, 0,781	48
miR-330	Метастатическая опухоль (рак легкого)	Сыворотка	Снижена	131/127	71,7	90,1	0,898	49
miR-26a-5p	Ювенильная пилоцитарная астроцитомы	Сыворотка	Повышена	3/5	—	—	0,751	50

Примечание. В таблице приведены данные из последних опубликованных работ. СТГ — соматотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; Чувств. — чувствительность; Спец. — специфичность; Лит. — литература; СМЖ — спинномозговая жидкость; Ком. — комбинированный. AUC ≥ 0,75 считается диагностически значимой для биомаркера.

Note. The table shows data from the latest published works. GH — growth hormone; FSH — follicle-stimulating hormone; LH — luteinizing hormone; Sens. — sensitivity; Spec. — specificity; Lit. — literature; CSF — cerebrospinal fluid; Com. — combined. AUC ≥ 0.75 is considered diagnostically significant for a biomarker

прогрессирования заболевания и предотвращать адаптацию опухоли и лекарственную устойчивость. Во-вторых, на сегодняшний день отсутствуют неинвазивные инструменты для более точного мониторинга прогрессирования опухоли. В-третьих, терапия опухолей ЦНС — это особая проблема, связанная с трудностями доставки лекарств из-за ГЭБ. Циркулирующие микроРНК могут помочь клиницистам преодолеть некоторые из вышеупомянутых проблем. С точки зрения онколога или нейрохирурга, циркулирующие микроРНК имеют основное преимущество в предоставлении молекулярной информации в режиме реального времени без оперативного вмешательства на головном мозге, особенно когда происходит рецидив опухоли. Интеграция данных, собранных из методов нейровизуализации, например данных МРТ головного мозга, с клинической оценкой и измерением уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в биологических жидкостях, несомненно, будет иметь решающее значение в будущем для характеристики специфических опухолевых процессов (например, различать прогрессирование опухоли и псевдопрогрессию) в рамках клинических испытаний или ежедневного рутинного ведения пациентов.

Одним из ключевых вопросов в области исследований циркулирующих микроРНК как биомаркеров является выбор приоритетной биологической жидкости (СМЖ или кровь), и он должен быть решен, чтобы максимизировать потенциал циркулирующих микроРНК для диагностики, прогнозирования и разработки терапии при опухолях головного мозга. Венепункция — это простая и менее инвазивная процедура по сравнению с люмбальной пункцией, в связи с чем изучение и нахождение биомаркеров в крови представляют большой интерес. Однако вследствие того, что опухолевая ткань отделена от системы кровоснабжения ГЭБ, а СМЖ находится в прямом контакте с опухолевой тканью, мы предполагаем, что циркулирующие микроРНК, полученные из СМЖ, могут служить более достоверными биомаркерами опухолей головного мозга. Использование циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров для опухолей головного мозга будет идеальным, когда методы профилирования экспрессии циркулирующих микроРНК станут достаточно чувствительными и специфичными для количественного анализа с малыми объемами образцов. Несмотря на достижения в технологии профилирования экспрессии циркулирующих микроРНК,

использование их в качестве биомаркеров имеет некоторые ограничения. Одними из них является отсутствие надлежащих протоколов для обработки и хранения образцов в клинических условиях. Ограниченные знания о факторах окружающей среды, которые могут влиять на экспрессию циркулирующих микроРНК у пациентов с опухолями головного мозга, также могут ограничивать клиническое использование.

Заключение

МикроРНК регулируют экспрессию $1/3$ человеческого генома, пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, миграцию, инвазию, ангиогенез, воздействуя на многочисленные гены-мишени. МикроРНК также участвуют в регуляции малигнизации опухолей головного мозга и дифференцировки, показывая тем самым, что дерегулирование некоторых микроРНК коррелирует с клиническим прогнозом. По данным многих исследований, диагностический и прогностический анализ может быть установлен на основе профиля экспрессии циркулирующих микроРНК в таких биологических жидкостях человека, как СМЖ и кровь, при разных заболеваниях ЦНС, включая опухоли головного мозга. Профилирование экспрессии циркулирующих микроРНК потенциально может также использоваться для оценки рецидива, последующего наблюдения и изучения эффективности химио- и лучевой терапии при опухолях головного мозга. Кроме того, изменение профиля экспрессии циркулирующих микроРНК в СМЖ и в крови у одного и того же пациента с опухолью головного мозга является уникальным, поскольку СМЖ, вероятно, отражает локальные события поврежденной мозговой ткани по сравнению с кровотоком. К тому же определенная панель из циркулирующих микроРНК в СМЖ может помочь отличить опухоль головного мозга от других воспалительных, дегенеративных и травматических повреждений ЦНС.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕН в рамках научного проекта №21-515-53017. The reported study was funded by RFBR and NSFC, project number 21-515-53017.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aldape K, Brindle KM, Chesler L, Chopra R, Gajjar A, Gilbert MR, Gotfardo N, Gutmann DH, Hargrave D, Holland EC, Jones DTW, Joyce JA, Kearns P, Kieran MW, Mellingshoff IK, Merchant M, Pfister SM, Pollard SM, Ramaswamy V, Rich JN, Robinson GW, Rowitch DH, Sampson JH, Taylor MD, Workman P, Gilbertson RJ. Challenges to curing primary brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(8):509-520. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0177-5>
2. Lowery FJ, Yu D. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1867(1):49-57. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.12.001>
3. Nandu H, Wen PY, Huang RY. Imaging in neuro-oncology. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418759865. <https://doi.org/10.1177/1756286418759865>
4. Nevel KS, Wilcox JA, Robell LJ, Umemura Y. The Utility of Liquid Biopsy in Central Nervous System Malignancies. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(8):60. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0706-x>
5. Shen F, Zhang Y, Yao Y, Hua W, Zhang HS, Wu JS, Zhong P, Zhou LF. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid: toward the identification of biomarkers for gliomas. *Neurosurg Rev*. 2014;37(3):367-380. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0539-5>
6. Khan Z, Suthanthiran M, Muthukumar T. MicroRNAs and Transplantation. *Clin Lab Med*. 2019;39(1):125-143. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.10.003>
7. Terrinoni A, Calabrese C, Basso D, Aita A, Caporali S, Plebani M, Bernardini S. The circulating miRNAs as diagnostic and prognostic markers. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(7):932-953. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0838>
8. Rizzo FM, Meyer T. Liquid Biopsies for Neuroendocrine Tumors: Circulating Tumor Cells, DNA, and MicroRNAs. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):471-483. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.002>

9. Lianidou E, Pantel K. Liquid biopsies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019; 58(4):219-232. <https://doi.org/10.1002/gcc.22695>
10. Sibikova M, Zivny J, Janota J. Cell Membrane-Derived Microvesicles in Systemic Inflammatory Response. *Folia Biol (Praha)*. 2018;64(4):113-124.
11. Wortzel I, Dror S, Kenific CM, Lyden D. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev Cell*. 2019;49(3):347-360. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.011>
12. Wilhelm EN, Mourot L, Rakobowchuk M. Exercise-Derived Microvesicles: A Review of the Literature. *Sports Med*. 2018;48(9):2025-2039. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0943-z>
13. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Tian L. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers. *J Transl Med*. 2016;14(1):297. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1056-9>
14. Sheu-Gruttadauria J, Xiao Y, Gebert LF, MacRae JJ. Beyond the seed: structural basis for supplementary microRNA targeting by human Argonaute2. *EMBO J*. 2019;pii:e101153. <https://doi.org/10.15252/emboj.2018101153>
15. Hirose T. Brain tumor pathology. Preface to special issue. *Brain Tumor Pathol*. 2015;32(1):1-2. <https://doi.org/10.1007/s10014-014-0209-x>
16. Dietrich J, Winter SF, Klein JP. Neuroimaging of Brain Tumors: Pseudoprogression, Pseudoreponse, and Delayed Effects of Chemotherapy and Radiation. *Semin Neurol*. 2017;37(5):589-596. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608657>
17. Reardon DA, Weller M. Pseudoprogression: fact or wishful thinking in neuro-oncology? *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1561-1563. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30654-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30654-5)
18. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery*. 2017;81(3):397-415. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx103>
19. Wang H., Peng R., Wang J. Qin Z, Xue L. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. *Clin Epigenetics*. 2018;10:59. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0492-1>
20. Hamam R, Hamam D, Alsaleh KA. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis*. 2017;8(9):e3045. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.440>
21. Chmielewska N, Szyndler J, Makowska K, Wojtyna D, Maciejak P, Płażnik A. Looking for novel, brain-derived, peripheral biomarkers of neurological disorders. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(3):318-325. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.02.002>
22. Yan J, Li X, Peng L, Shen X, Dang Y, Zhang G. MicroRNA-150 as a Potential Biomarker in Diagnosis of Cancer: a Meta-Analysis. *Clin Lab*. 2017;63(7):1187-1197. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170522>
23. Ma C, Nguyen HPT, Luwor RB, Styli SS, Gogos A, Paradiso L, Kaye AH, Morokoff AP. A comprehensive meta-analysis of circulation miRNAs in glioma as potential diagnostic biomarker. *PLoS One*. 2018;13(2):e0189452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189452>
24. Sorensen SS, Nygaard AB, Nielsen MY, Jensen K, Christensen T. MiRNA Expression Profiles in Cerebrospinal Fluid and Blood of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2014;5(6):711-718. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0364-8>
25. Gargiulo E, Paggetti J, Moussay E. Hematological Malignancy-Derived Small Extracellular Vesicles and Tumor Microenvironment: The Art of Turning Foes into Friends. *Cells*. 2019;8(5):E511. <https://doi.org/10.3390/cells8050511>
26. Manek R, Moghieb A, Yang Z, Kumar D, Kobeissy F, Sarkis GA, Raghavan V, Wang KKW. Protein Biomarkers and Neuroproteomics Characterization of Microvesicles/Exosomes from Human Cerebrospinal Fluid Following Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):6112-6128. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0821-y>
27. Teunissen CE, Verheul C, Willemse EAJ. The use of cerebrospinal fluid in biomarker studies. *Handb Clin Neurol*. 2017;146:3-20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804279-3.00001-0>
28. Fernando MR, Jiang C, Krzyzanowski GD. New evidence that a large proportion of human blood plasma cell-free DNA is localized in exosomes. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183915>
29. Kusuma GD, Barabadi M, Tan JL. To Protect and to Preserve: Novel Preservation Strategies for Extracellular Vesicles. *Front Pharmacol*. 2018;9:1199. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01199>
30. Nilsson RJ, Balaj L, Hulleman E, van Rijn S, Pegtel DM, Walraven M, Widmark A, Gerritsen WR, Verheul HM, Vandertop WP, Noske DP, Skog J, Würdinger T. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers. *Blood*. 2011;118(13): 3680-3683.
31. Best MG, Sol N, Zijl S, Reijneveld JC, Wesseling P, Wurdinger T. Liquid biopsies in patients with diffuse glioma. *Acta Neuropathol*. 2015;129(6):849-865. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1399-y>
32. Shao H, Chung J, Lee K, Balaj L, Min C, Carter BS. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun*. 2015;6:6999. <https://doi.org/10.1038/ncomms7999>
33. Yagi Y, Ohkubo T, Kawaji H, Machida A, Miyata H, Goda S, Roy S, Hayashizaki Y, Suzuki H, Yokota T. Next-generation sequencing-based small RNA profiling of cerebrospinal fluid exosomes. *Neurosci Lett*. 2017;636:48-57. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.042>
34. Yang H, Wang Y. Five miRNAs considered as molecular targets for predicting neuroglioma. *Tumour Biol*. 2016;37(1):1051-1059. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3898-9>
35. Miida T, Yamada T, Seino U, Ito M, Fueki Y, Takahashi A, Kosuge K, Soda S, Hanyu O, Obayashi K, Miyazaki O, Okada M. Serum amyloid A (SAA)-induced remodeling of CSF-HDL. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(4):424-433. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2006.03.013>
36. Hirsch-Reinshagen V, Donkin J, Stukas S, Chan J, Wilkinson A, Fan J, Parks JS, Kuivenhoven JA, Lütjohann D, Pritchard H, Wellington CL. LCAT synthesized by primary astrocytes esterifies cholesterol on glia-derived lipoproteins. *J Lipid Res*. 2009;50:885-893. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800584-JLR200>
37. Lv YC, Tang YY, Peng J, Zhao GJ, Yang J, Yao F, Ouyang XP, He PP, Xie W, Tan YL, Zhang M, Liu D, Tang DP, Cayabyab FS, Zheng XL, Zhang DW, Tian GP, Tang CK. MicroRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter A1. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):215-226. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.005>
38. Dunn BK, Wagner PD, Anderson D, Greenwald P. Molecular Markers for Early Detection. *Semin Oncol*. 2010;37(3):224-242. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.05.007>
39. Rao AM, Qudusi A, Shamim MS. The significance of MGMT methylation in Glioblastoma Multiforme prognosis. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(7):1137-1139.
40. Wang J, Che F, Zhang J, Zhang M, Xiao S, Liu Y, Zhou L, Su Q, You C, Lu Y, Heng X. Diagnostic and Prognostic Potential of Serum Cell-Free microRNA-214 in Glioma. *World Neurosurg*. 2019;125:1217-1225. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.009>
41. Zhi F, Shao N, Li B, Xue L, Deng D, Xu Y, Lan Q, Peng Y, Yang Y. A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma. *Sci Rep*. 2016;6:32067. <https://doi.org/10.1038/srep32067>
42. Zhang H, Wang J, Wang Z, Ruan C, Wang L, Guo H. Serum miR-100 is a potential biomarker for detection and outcome prediction of glioblastoma patients. *Cancer Biomark*. 2019;24(1):43-49. <https://doi.org/10.3233/CBM-181416>
43. Shi R, Wang PY, Li XY, Chen JX, Li Y, Zhang XZ, Zhang CG, Jiang T, Li WB, Ding W, Cheng SJ. Exosomal levels of miRNA-21 from cerebrospinal fluids associated with poor prognosis and tumor recurrence of glioma patients. *Oncotarget*. 2015;6(29):26971-26981. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4699>
44. Zhi F, Shao N, Li B, Xue L, Deng D, Xu Y, Lan Q, Peng Y, Yang Y. Identification of Serum miRNA-423-5p Expression Signature in Somatotroph Adenomas. *Sci Rep*. 2016;6:32067. <https://doi.org/10.1038/srep32067>
45. Németh K, Darvasi O, Likó I, Szűcs N, Cziráj S, Reiniger L, Szabó B, Krokker L, Pállinger É, Igaz P, Patócs A, Butz H. Comprehensive analysis of circulating microRNAs in plasma of patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;pii:jc.2018-02479. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02479>
46. Drusco A, Bottoni A, Laganà A, Acunzo M, Fassan M, Cascione L, Antenucci A, Kumchala P, Vicentini C, Gardiman MP, Alder H, Carosi MA, Ammirati M, Gherardi S, Luscri M, Carapella C, Zanesi N, Croce CM. A differentially expressed set of microRNAs in cerebrospinal fluid (CSF) can diagnose CNS malignancies. *Oncotarget*. 2015;6(25):20829-39. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4096>
47. Roberts TS, Coenen-Stass AML, Corinne AB, Wood MJA. Detection and quantification of extracellular microRNAs in medulloblastoma. *Biol Proced Online*. 2014;16:5. <https://doi.org/10.1186/1480-9222-16-5>

48. Sato J, Shimomura A, Kawauchi J, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Takizawa S, et al. Brain metastasis-related microRNAs in patients with advanced breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(10):e0221538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221538>
49. Jiang LP, Zhu ZT, Zhang Y, He CY. Downregulation of MicroRNA-330 Correlates with the Radiation Sensitivity and Prognosis of Patients with Brain Metastasis from Lung Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(6):2220-2229. <https://doi.org/10.1159/000479996>
50. Bookland M, Gillan E, Song X, Kolmakova A. Peripheral circulation miRNA expression of pediatric brain tumors and its relation to tumor miRNA expression levels. *J Neurosurg Pediatr (Online ahead of print)*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.3171/2020.2.PEDS19715>
51. Lee KH, Chen YL, Yeh SD, Hsiao M, Lin JT, Goan YG, Lu PJ. MicroRNA-330 acts as tumor suppressor and induces apoptosis of prostate cancer cells through E2F1-mediated suppression of Akt phosphorylation. *Oncogene*. 2009;28(38):3360-3370. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.192>
52. Pang Y, Young CY, Yuan H. MicroRNAs and prostate cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2010;42:363-369. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmq038>
53. Li Y, Zhu X, Xu W, Wang D, Yan J. miR-330 regulates the proliferation of colorectal cancer cells by targeting Cdc42. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;431:560-565. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.016>

Поступила 07.07.2020

Received 07.07.2020

Принята к печати 11.01.2021

Accepted 11.01.2021