

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologiaRola miRNA w raku endometrium
– ze szczególnym uwzględnieniem miRNA 205

The role of miRNA in endometrial cancer in the context of miRNA 205

Miłosz Wilczyński¹, Justyna Danielska², Monika Dzieńiecka³, Andrzej Malinowski¹¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska² Zakład Radioterapii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska³ Zakład Patomorfologii Klinicznej Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska

Streszczenie

MiRNA są niekodującymi cząsteczkami kwasu rybonukleinowego o długości zaledwie około 22 nukleotydów. Pełnią one ważną rolę w kontroli ekspresji genów i translacji białek poprzez regulatorowy wpływ na matrycowe RNA (mRNA). Biorąc udział w procesach kontroli cyklu komórkowego i apoptozy, miRNA mogą przyczyniać się do karcynogenezy. MiRNA charakteryzują się zmienioną ekspresją w tkankach raka endometrium, co może mieć związek z progresją nowotworu, inicjacją przerzutów oraz zwiększeniem inwazyjności raka endometrium.

Specyficzne dla raka endometrium miRNA mogą w przyszłości zostać wykorzystane jako markery choroby nowotworowej, czynniki prognostyczne lub zostać użyte w terapii onkologicznej.

Niniejsza praca ma na celu omówienie roli miRNA w raku endometrium, ze szczególnym uwzględnieniem miRNA 205.

Słowa kluczowe: **miRNA / rak endometrium / karcynogeneza /**

Adres do korespondencji:

Miłosz Wilczyński
Klinika Ginekologii Operacyjnej i Ginekologii Onkologicznej ICZMP w Łodzi
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Polska
tel./fax: +48 42 271 11 31
e-mail: jrwil@wp.pl

Otrzymano: 30.08.2014
Zaakceptowano do druku: 30.10.2014

Miłosz Wilczyński et al. Rola miRNA w raku endometrium – ze szczególnym uwzględnieniem miRNA 20.

Abstract

MiRNAs are small, non-coding molecules of ribonucleic acids of approximately 22 bp length, which serve as regulators of gene expression and protein translation due to interference with messenger RNA (mRNA). MiRNAs, which take part in the regulation of cell cycle and apoptosis, may be associated with carcinogenesis. Aberrant expression of miRNAs in endometrial cancer might contribute to the endometrial cancer initiation or progression, as well as metastasis formation, and may influence cancer invasiveness.

Specific miRNAs expressed in endometrial cancer tissues may serve as diagnostic markers of the disease, prognostic biomarkers, or play an important part in oncological therapy. We aimed to describe the role of miRNAs in endometrial cancer, with special consideration of miRNA 205.

Key words: **miRNAs / endometrial cancer / carcinogenesis /**

Wstęp

Rola ncRNA, kwasów rybonukleinowych niekodujących białek, w organizmie człowieka nie jest jeszcze całkowicie zbadana. Jednym z ważniejszych kroków ku poznaniu precyzyjnych mechanizmów kontroli translacji białek, poprzez wpływ na ekspresję genów, było odkrycie tzw. interferencyjnych RNA, do których zaliczane są siRNA i microRNA (miRNA, miR).

MiRNA to małe (długości około 22 nukleotydów) cząsteczki kwasu rybonukleinowego (RNA), które pełnią funkcje regulatorowe w stosunku do matrycowego RNA (mRNA) i procesu translacji białek, biorąc ponadto udział w epigenetycznych mechanizmach kontroli procesów komórkowych [1]. MiRNA są transkrybowane na podstawie genów rozrzuconych w całym ludzkim genomie. W przeciwieństwie do siRNA nie wykazują pełnej komplementarności do docelowego RNA, co powoduje, iż jedno miRNA może wpływać na ekspresję większej ilości genów [2]. Pierwsze miRNA zostało odkryte w 1993 roku podczas badań na nicieniu *Caenorhabditis elegans* [3]. Według corocznie aktualizowanych danych na stronie miRNAbase.org, dotychczas poznano strukturę aż 35828 końcowych sekwencji miRNA spotykanych u zwierząt i roślin, w tym występowanie 2558 cząsteczek potwierdzono u człowieka. Ze względu na swoje właściwości miRNA pełnią funkcje w kontroli wielu podstawowych procesów dla życia komórki, związanych z proliferacją, migracją, apoptozą czy różnicowaniem. MiRNA wpływając na ekspresję genów zajmują bardzo ważne miejsce wśród wielu molekularnych czynników odpowiedzialnych za śmierć i przetrwanie komórek w ludzkim organizmie. MiRNA są potencjalnie jednymi z ważniejszych cząsteczek wpływających na szlaki przekazywania informacji w komórkach, prawdopodobnie biorąc udział w wielu procesach, które nie są do końca poznane nauce. Rozregulowanie mechanizmów związanych z kontrolą miRNA, prowadzące do zmian ich ekspresji w tkankach, może prowadzić do procesu karcynogenezy [4].

Rak endometrium przez ostatnie lata stał się jednym z poważniejszych problemów onkologii ginekologicznej, będąc coraz częstszym nowotworem złośliwym kobiet w krajach rozwiniętych. Na podstawie danych molekularnych, histopatologicznych oraz klinicznych wyróżnia się dwa typy raka endometrium. Typ 1, endometrioidalny, jest estrogeno-zależny i charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem klinicznym. Natomiast typ 2, do którego zalicza się nisko zróżnicowane raki jasnokomórkowe i surowicze, wykazuje agresywniejszy przebieg kliniczny i gorsze rokowanie [5].

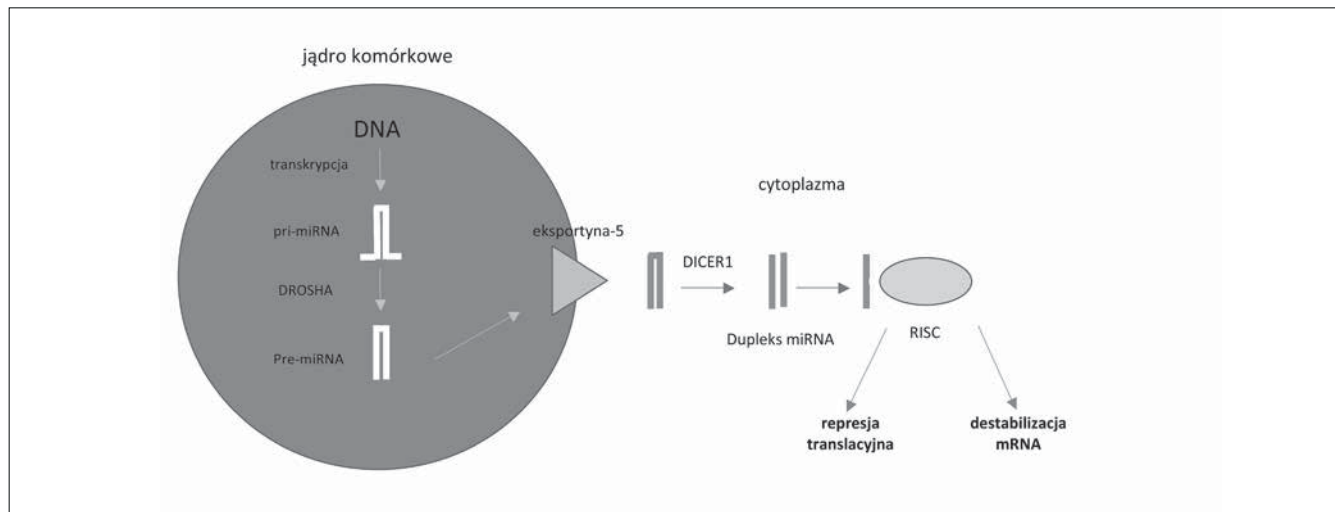
Przeżywalność w przypadku raka endometrium jest wysoka, szczególnie w niższych stadiach choroby i w typie I nowotworu. Jednakże w przypadku nawrotów czy bardziej zaawansowanego stadium klinicznego choroby odsetek przeżyć drastycznie spada [5,6]. Tym samym niezwykle istotnym wydaje się ciągle poszerzanie wiedzy dotyczącej patogenezy raka endometrium i wykorzystywanie jej w praktyce klinicznej. Przejawem takiej tendencji jest poznanie procesów i mechanizmów zaangażowanych w karcynogenezę raka endometrium w kontekście zmian ekspresji różnych typów miRNA.

MiRNA – biogeneza i podstawowe funkcje (Rycina 1)

MiRNA są transkrybowane przez RNA polimerazę II, na bazie własnych genów lub sekwencji zawartych w intronach. Na drodze transkrypcji powstają formy przejściowe nazywane pri-miRNA, które tworzą strukturę przestrzenną „spinki do włosów”. Następnie pri-miRNA jest poddawane rozkładowi poprzez endorybonukleazę nazywaną DROSHA (enzym typu RNazy III), która tworzy wraz z innymi proteinami kompleks służący pocięciu formy pri-miRNA i powstaniu pre-miRNA, o strukturze pętlowej. Powyższy proces zachodzi w obrębie jądra komórki. Powstałe pre-miRNA, po transporcie do cytoplazmy z udziałem eksportyny-5, zostaje pocięte przez kolejny enzym o typie RNazy III – DICER1, który pozbawia cząsteczkę pętli łączącej ramiona 3' i 5'. Powstaje wówczas forma dwuniciowa – miRNA: miRNA* dupleks, składająca się z miRNA -3p oraz miRNA-5p. Tylko jedna z nici jest funkcjonalna w danym momencie i zostaje selektywnie przyłączona do kompleksu białkowego RISC (RNA-induced silencing complex), który pełni główną rolę w wyciszaniu ekspresji poszczególnych genów w procesie interferencji RNA. Jednociowe miRNA łączy się zazwyczaj z regionem 3'-UTR docelowego mRNA, wywołując tym samym represję translacyjną lub destabilizację mRNA. W przypadku pełnej komplementarności z regionem 3'-UTR dochodzi do przecięcia cząsteczki mRNA. Niektóre miRNA mają zdolność hamowania translacji poprzez przyłączenie się do regionu 5'-UTR lub po prostu do fragmentu RNA stanowiącego otwartą ramkę odczytu [4, 7, 8, 9].

Z powyżej opisanymi etapami biogenezy i funkcjonowania miRNA wiążą się określone konsekwencje. Zmieniona ekspresja miRNA, zaburzenia funkcjonowania enzymów, mutacje genów kodujących endonukleazy (np. DICER1) mogą wpływać na proces ekspresji genów związanych z przeżyciem lub śmiercią komórki.

Mitosz Wilczyński et al. Rola miRNA w raku endometrium – ze szczególnym uwzględnieniem miRNA 20.



Rycina 1. Biogeneza miRNA. MiRNA biogenesis.

Zaburzenia tego typu mogą wpływać na deregulację precyzyjnych mechanizmów sterujących cyklem komórkowym i w rezultacie indukować proces karcynogenezy. W procesie biogenezy miRNA mogą powstawać również formy isomiRNA, będące dłuższymi od oryginalnej sekwencji danego miRNA o zaledwie pojedyncze nukleotydy, co może skutkować odmiennymi zdolnościami wiązania mRNA. Okazało się również, że zamiana nici miRNA-5p na miRNA-3p w kompleksie RISC może odmiennie wpływać na proces translacji białka. Powyższe procesy nie zostały jednak do końca poznane i ich ostateczny wpływ na zmiany ekspresji genów pozostaje niejasny [9, 10].

MiRNA w procesie karcynogenezy raka endometrium

Podczas badań molekularnych tkanek raka endometrium, w porównaniu do tkanek prawidłowego endometrium, wykryto odmienne ekspresje wielu miRNA [11]. Ponadto, okazało się, że typ I i II raka endometrium różnią się od siebie występowaniem określonych miRNA o charakterystycznej ekspresji. Pomimo prób, nie udało się jednak stworzyć panelu miRNA, który mógłby być pewnym markerem służącym różnicowaniu rodzajów histopatologicznych raka. Niektórzy autorzy sugerują, iż potwierdzenie występowania całego panelu określonych miRNA wraz z oceną ich ekspresji może rozróżnić tkanki raka endometrium od atypowego rozrostu lub zdrowego endometrium. Heejeong i wsp. stwierdzili, że panel oceniający ekspresję czterech miRNA (miR-182, 183, 200a, 200c), mierzonych w tkankach za pomocą PCR w czasie rzeczywistym (real-time PCR), charakteryzował się 95% czułością i 91% swoistością w odróżnianiu raka od atypowego rozrostu endometrium [12]. Fakty te świadczą o tym, iż patologiczne mechanizmy prowadzące do karcynogenezy muszą być powiązane z zaburzeniami ekspresji miRNA. Istnieją dane wskazujące na wpływ kobiecych hormonów płciowych na ekspresję miRNA w tkankach. Estrogeny potencjalnie mogą wpływać na proces biogenezy miRNA poprzez wpływ na enzymy DICER lub DROSHA. Ponadto, miRNA mogą oddziaływać z receptorami estrogenowymi, bezpośrednio lub za pomocą koreceptorów [13]. Kuokkanen i wsp. wykryli, że profil miRNA w endometrium jest zmienny w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego [14].

Ze względu na wpływ na karynogenezę miRNA można podzielić na dwa typy: o charakterze onkogennym oraz supresyjnym. Do miRNA funkcjonujących jako protoonkogeny należą miR-222-3p, którego tłumiące działanie w stosunku do receptora estrogenowego α (ER α) zostało wykryte w ER α -negatywnych komórkach raka endometrium. Nadekspresja powyższego miRNA wiązała się z nasileniem proliferacji, zdolności inwazyjnych komórek, przejściem z fazy G1 do S cyklu komórkowego. Zhang i wsp. [15] opisali wpływ estrogenów na zachwianie równowagi układu BCL2/BAX, odpowiedzialnego za indukcję apoptozy komórkowej. Na podstawie doświadczeń *in vitro* dowiedli, iż zwiększenie ekspresji miRNA z rodziny hsa-let7 oraz miRNA-27a jest związane z aktywacją receptora estrogenowego i wyłumieniem aktywności proteiny BAX, co może prowadzić do niekontrolowanej proliferacji komórek endometrium. Przykładem miRNA funkcjonującym jako cząsteczka supresorowa jest miR-30c. Podczas badań nad komórkami raka endometrium typu Ishikawa (posiadającymi receptory estrogenowe) i HEC-1-B (pozbawionymi receptorów estrogenowych wykazano, iż powyższe miRNA posiada cechy hamujące wzrost komórek, ich zdolności migracyjne i inwazyjne, wpływając na ekspresję genu *MTA1*. Proteina MTA1 (*metastasis-associated protein*) należy do kompleksu NuRD, biorącego udział w procesach deacetylacji histonów. Powyższy gen charakteryzuje się zwiększoną ekspresją w komórkach raka endometrium [16].

Kolejnym przykładem opisywanego w piśmiennictwie miRNA o funkcjach supresorowych jest miR-503, którego wysoka ekspresja w przypadku raka endometrium jest pozytywnym czynnikiem prognostycznym przeżycia pacjentek. Genem docelowym, którego ekspresja jest negatywnie regulowana przez powyższe miRNA, jest gen *CCND1* kodujący cyklinę D1. Nieprawidłowa ekspresja miR-503 prowadzi do nadaktywności cykliny D1, co związane jest z promocją karcynogenezy i proliferacji komórek raka endometrium [17].

W raku endometrium II typu częste są mutacje genu *p53*, który pełni funkcje hamujące rozwój nowotworów. Również w tym przypadku miRNA wpływają na ekspresję tego genu. MiR-125b, którego ekspresja jest zwiększona w raku endometrium II typu, negatywnie reguluje funkcje białka p53 [18]. Ponadto, p53

wpływa na regulację rodziny miRNA-34, związanej z regulowaniem apoptozy.

Somatyczne mutacje genu *PTEN* występują w 37-61% przypadków raka endometrium typu I. Utrata funkcji *PTEN* prowadzi do aktywacji szlaku 3-kinazy fosfatidyloinozytolu (PIK3/Akt), regulującej cykl komórkowy. W procesach molekularnych związanych z powyższą kaskadą, na jej dalszych etapach, biorą udział dwie istotne proteiny: FOXO (*Forkhead box class O*) oraz kinaza mTOR (*mammalian target of rapamycin*). MiRNA mogą wpływać na wszystkie etapy szlaku PIK3/Akt [19]. Qin i wsp. wykazali w swojej pracy, iż miRNA-21 wpływa na ekspresję genu *PTEN* [20]. Nadekspresja miRNA-21 może doprowadzić do negatywnej regulacji *PTEN*, tym samym promując proliferację komórek raka endometrium. Wyniki powyższych autorów nie zostały jednak potwierdzone przez innych badaczy. W warunkach prawidłowych *PTEN*, poprzez hamujący wpływ na szlak PIK3/Akt, pośrednio wpływa na zwiększenie aktywności proapoptotycznej proteiny FOXO1. Jednakże, zmieniona ekspresja niektórych miRNA może potencjalnie wpływać deregulując na proteiny z grupy FOXO, tym samym odpowiadając za zaburzenia cyklu komórkowego. Mozos i wsp. badając rolę miRNA-27 w raku endometrium, doszli do wniosków, iż nadekspresja powyższego miRNA, z czym wiąże się następcze antagonizowanie roli FOXO1, może być związane ze zwiększeniem naciekania mięśnia macicy w przebiegu raka endometrium [21]. Dysfunkcja *PTEN* prowadząca do aktywacji szlaku PIK3/AKT prowadzi do nadaktywności kinazy mTOR, co przyczynia się do proliferacji komórek. Torres i wsp. wykazali, że zwiększona aktywność mTOR jest związana ze spadkiem ekspresji następujących miRNA: miR-99a, miR-100 i miR-199b [22].

Warto wspomnieć, iż promotory wielu miRNA są poddawane regulacji epigenetycznej. Zaburzenia ekspresji miRNA powstałe na tej podstawie mogą prowadzić do wieloczynnikowej inicjacji procesów karcynogenezy. Przykładem powyższego procesu może być miRNA-34b, będące cząsteczką o typie supresyjnym. Hiroki i wsp. stwierdzili, iż w przypadku raków srurowiczych, hypermetylacja promotora powyższego miRNA powoduje negatywną regulację jego aktywności. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku miRNA-152, kolejnego miRNA o charakterze supresyjnym, którego promotor również jest poddawany dodatkowej metylacji i tym samym wyciszany [23, 24].

Powyżej podano jedynie niektóre przykłady potencjalnego wpływu zmiany ekspresji miRNA na szlaki przekazywania informacji w komórce, proliferacji i przebiegu cyklu komórkowego. Wiele patogenetycznych dróg karcynogenezy związanych z rolą miRNA nie zostało jeszcze odkrytych. Nie wiadomo również, jak poszczególne miRNA i ich docelowe mRNA wpływają na siebie wzajemnie w skomplikowanej sieci zależności prowadzącej do rozchwiania precyzyjnych mechanizmów nadzoru komórkowego [25].

MiRNA – 205

MiRNA-205 ma konserwatywny charakter, można je spotkać wśród wielu gatunków zwierząt. Jego występowanie w ludzkim genomie zostało potwierdzone w 2007 przez Landgraf i wsp. [26]. Gen dla miRNA-205 znajduje się na chromosomie 1, locus LOC642587. W piśmiennictwie powtarzają się prace, które wykazują zmienioną ekspresję różnych miRNA w preparatach histopatologicznych raka endometrium. Jednym z częściej wymienianych

miRNA o zwiększonej ekspresji w raku endometrium jest miRNA-205.

MiRNA-205 bierze ważny udział w morfogenezie nabłonków podczas embriogenezy. Stwierdzono jego ekspresję w tkankach pochodzenia ekto- i endodermalnego [27]. Przejawem roli powyższego miRNA w procesach związanych z utrzymaniem charakteru nabłonkowego komórek jest jego udział w procesie EMT (przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej). Przemiana ta polega na utracie polarności i zdolności przylegania komórek nabłonka, dzięki czemu komórki te zyskują potencjał migracyjny i inwazyjny. Proces EMT jest nie tylko podstawą wielu przemian w embriogenezie, gojeniu ran czy implantacji zapłodnionej komórki jajowej, lecz również bierze udział w progresji nowotworów. Komórki raka przechodząc metamorfozę za sprawą procesu EMT tracą właściwości kohezyjne, obserwuje się spadek ekspresji E-kadheryny i pojawienie się cech fenotypowych komórek mezenchymalnych, takich jak obecność fibronektyny czy N-kadheryny. Proces EMT zatem może być podstawą występowania przerzutów i zwiększenia miejscowej inwazyjności komórek raka endometrium. Docelowym genem, na którego ekspresję wpływa miRNA-205, jest *ZEB2* (*zinc finger E-box binding homeobox 2*). Proteina *ZEB2* stanowi transkrypcyjny represor E-kadheryny. Zmniejszenie ekspresji miRNA - 205 prowadzi do utraty właściwości nabłonkowych komórki, utraty ekspresji E-kadheryny i tym samym do wystąpienia przemiany EMT [27].

Podobną funkcję jak miRNA-205 pełnią również cząsteczki z rodziny miRNA-200, które również wpływają na ekspresję represorów transkrypcji – protein *ZEB1* i *ZEB2*. Niektórzy autorzy twierdzą, iż utrata ekspresji miRNA odpowiedzialnych za utrzymanie właściwości nabłonkowych komórek może wiązać się z większym zaawansowaniem nowotworu i częstością występowania przerzutów. Warto jednak zauważyć, że zarówno miRNA-205, jak i miRNA-200, charakteryzują się zwiększoną ekspresją w komórkach raka endometrium, bez względu na stopień zaawansowania. Karaayvaz i wsp. oceniali prognostyczne znaczenie miRNA-205 wśród pacjentek operowanych z powodu raka endometrium I i II typu. Na podstawie wpływu miRNA-205 na proces EMT można by się spodziewać, iż wyższe poziomy ekspresji powyższego miRNA sprzyjają lepszemu rokowaniu. Oceniając miRNA-205 w tym świetle, można wnioskować, iż jest ono markerem wczesnych postaci raka endometrium, a jego ekspresja zanika wraz z progresją choroby. Karaayvaz i wsp. doszli jednak do odmiennych wniosków. Mianowicie, w ich pracy zwiększona ekspresja miRNA-205 korelowała z niskim odsetkiem całkowitej przeżywalności. Fakt ten świadczy o tym, że miRNA-205 może wpływać nie tylko na przemianę EMT, lecz również na inne mechanizmy molekularne, prowadzące do znacznej progresji raka i gorszego rokowania u pacjentek [28, 29].

Istotnym problemem w interpretacji znaczenia miRNA-205 w procesie karcynogenezy jest to, że jego ekspresja w przypadku raków o odmiennej lokalizacji anatomicznej jest zróżnicowana. Może to mieć związek z wpływem powyższego miRNA na szereg wielu różnych mRNA, i tym samym kodujących je genów. W histologicznie odmiennych tkankach mogą dochodzić do głosu inne procesy prowadzące do karcynogenezy lub progresji raka [29]. Pewnym jest to, że rak endometrium charakteryzuje się podwyższonymi wartościami ekspresji miRNA-205 w porównaniu do zdrowych tkanek błony śluzowej macicy. Niektórzy

autorzy twierdzą nawet, że ma to związek głębokością naciekania mięśniówki macicy i stopniem zaawansowania raka [30].

MiRNA-205 może wpływać na ekspresję proteiny PTEN, co wykazały prace prowadzone na raku płuc czy raku nosogardła [31, 32]. Utrata funkcji PTEN prowadzi do aktywacji szlaku PIK3/Akt i proliferacji komórkowej. W pracy Karaayvaz i wsp. autorzy sugerują, iż miRNA-205 może wpływać na PTEN w sposób post-transkrypcyjny, albowiem ekspresja miRNA-205 w raku endometrium negatywnie koreluje tylko z ekspresją proteiny PTEN, pozostając jednak bez związku z mRNA [29].

Innym możliwym schematem działania miRNA-205 na komórki raka endometrium jest wpływ na receptor ESRRG (estrogen-related receptor- γ). Su i wsp. stwierdzili, że ekspresja powyższego miRNA jest znacznie zwiększona w komórkach raka endometrium, a docelowym obiektem jego wpływu jest właśnie ESRRG [33]. Autorzy dokonali transfekcji komórek typu Ishikawa i AN3CA za pomocą miRNA-205, dowodząc jego roli w regulacji zdolności migracyjnych, proliferacyjnych i inwazyjnych. Nadekspresja miRNA-205 została powiązana z nasileniem powyższych zdolności u komórek poddanych transfekcji. Natomiast spadek jego ekspresji działał supresyjnie w stosunku do zdolności proliferacyjnych komórek, przyczyniając się do utrzymania cech fenotypowych charakterystycznych dla komórek nabłonka. ESRRG należy do grupy receptorów zależnych od estrogenów. W przypadku raka piersi zwiększenie ekspresji ESRRG wpływało supresyjnie na rozwój raka, poprzez pozytywną regulację ilości E-kadheryny i utrzymanie nabłonkowych właściwości komórek [34]. Inhibicja miRNA-205 potencjalnie może wpływać na zwiększenie poziomu ekspresji ESRRG, tym samym zapobiegając przemianie EMT.

Na podstawie strony internetowej miRDB, służącej do przewidywania potencjalnych genów docelowych dla ludzkich miRNA, można wyszukać dziesiątki genów, na których ekspresję może wpływać miRNA-205. W pracach badawczych prowadzonych na tkankach nowotworów piersi czy prostaty wykazano wpływ miRNA-205 na szereg różnych czynników transkrypcyjnych z rodziny E2F, protein biorących udział w szlakach przekazywania informacji w komórkach (np. SHIP2 w szlaku kinazy Akt) czy receptorów błonowych związanych z czynnikami wzrostu (np. ErbB3, będący receptorem z rodziny EGFR – nabłonkowego czynnika wzrostu) [35]. Współdziałanie powyższych czynników molekularnych i miRNA-205 w patogenezie raka endometrium nie został jeszcze poznany. W przyszłości można się spodziewać licznych badań wpływu miRNA-205 na ekspresję dotychczas nieodkrytych potencjalnych genów docelowych, ich udziału w patogenezie raka endometrium i skomplikowanej sieci zależności molekularnych prowadzących do deregulacji równowagi komórkowej. Ciekawym aspektem badań nad rolą miRNA jest ich wzajemne współdziałanie na sobie i modulowanie zdolności wiązania regionu 3'-UTR określonych mRNA. Osobnym zagadnieniem, wymagającym naszej uwagi, jest ocena roli różnych miRNA, w tym miRNA-205, w kontekście aspektu klinicznego i ich znaczenia prognostycznego.

Znaczenie kliniczne miRNA

MiRNA ze względu na swoją rolę w procesie karcynogenezy i progresji raka endometrium mogą pełnić rolę markerów pomagających w diagnozie choroby lub wyselekcjonowaniu pacjentów z gorszym rokowaniem. MiRNA są cząsteczkami, które

wykazują się niezwykle stabilnością w tkankach i są łatwe do detekcji w surowicy pacjentek za pomocą technik opartych na ilościowych oznaczeniach PCR (qPCR). Oznaczenie pojedynczego miRNA w surowicy pacjenta może pomóc w odróżnieniu osoby zdrowej od chorej, jednak nieporównywalnie większą siłą prognostyczną charakteryzuje się panel kilku miRNA, których ekspresja jest zmieniona w przypadku raka endometrium. Panel czterech miRNA (miR-222, miR-223, miR-186 and miR-204) oznaczanych w surowicy pacjentów wykazał 87,5% swoistości i 91,7% czułości w detekcji raka endometrium [36].

Poziomy ekspresji miRNA w tkankach raka endometrium mogą mieć znaczenie prognostyczne i określać charakter rokowania u pacjentek. W pracy Zhai i wsp. wykazano, że zmniejszona ekspresja miRNA-194 może wpływać na pogorszenie rokowania. Powyższe miRNA reguluje proces EMT, wywierając wpływ na ekspresję onkogenu BMI-1 [37].

Istotnym kierunkiem w pracach nad poznaniem funkcji miRNA jest ocena ich przydatności w procesach terapeutycznych. Obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające przydatność leków modulujących aktywność szlaku PI3K/AKT/mTOR (np. *temsirolimus*, *everolimus*). MiRNA może być brane pod uwagę jako potencjalny modulator odpowiedzi na leki wpływające na powyższy wewnątrzkomórkowy szlak przekazu informacji. Transfekcja komórek raka endometrium za pomocą miRNA-199a-3p spowodowała inhibicję ich zdolności proliferacyjnych poprzez negatywną regulację ekspresji mTOR [38].

Istotnym aspektem terapii onkologicznej jest selekcjonowanie pacjentek, które nie skorzystają z określonych schematów terapeutycznych ze względu na oporność guza względem leków. Wu i wsp. stwierdzili, iż poziomy miR-200b, miR-200c and miR-429 są podwyższone w komórkach raka endometrium i wykazują pozytywną korelację z opornością na cisplatynę. Powyższe miRNA negatywnie regulują ekspresję genu supresyjnego *AP-2 α* [39].

Podsumowanie

MiRNA charakteryzują się zmienioną ekspresją w tkankach raka endometrium. Ich rola w karcynogenezie i progresji choroby nie została jeszcze zweryfikowana. MiRNA mogą pełnić nadrzędne role w kontroli cyklu komórkowego. Potencjalne znaczenie prognostyczne i terapeutyczne miRNA w raku endometrium zachęcają do dalszych badań służących zrozumieniu procesów prowadzących do inwazji komórek raka, powstawaniu przerzutów i wystąpieniu oporności na leczenie adjuwantowe. Jednym z istotniejszych czynników biorących udział w patogenezie choroby nowotworowej wydaje się być miRNA-205, które działając wielokierunkowo i różniczasowo może prowadzić zróżnicowanych efektów w tkankach raka endometrium.

Statutowe zadania badawcze Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Temat: Ocena ekspresji miR-205 w raku endometrium typu endometrioidalnego oraz jej znaczenie kliniczne i prognostyczne.
grant nr 2014/VII/26-SZB

Miłosz Wilczyński et al. Rola miRNA w raku endometrium – ze szczególnym uwzględnieniem miRNA 20.

Oświadczenie autorów:

1. Miłosz Wilczyński – autor koncepcji, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Justyna Danielska – przygotowanie piśmiennictwa.
3. Monika Dzieńka – przygotowanie piśmiennictwa.
4. Andrzej Malinowski – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, [et al.]. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001, 294, 853–858.
2. Rajewsky N, Succi ND. Computational identification of microRNA targets. *Dev Biol*. 2004, 267, 529–535.
3. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993, 75 (5), 843–854.
4. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004, 116, 281–297.
5. Suh DH, Kim JW, Kang S, [et al.]. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2013. *J Gynecol Oncol*. 2014, 25 (3), 236–248.
6. Lapińska-Szumczyk S, Supernat A, Żaczek AJ, [et al.]. Endometrial cancer in young women—clinical and molecular aspects. *Ginekol Pol*. 2014, 85 (10), 754–759.
7. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005, 6, 376–385.
8. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010, 11, 597–610.
9. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, [et al.]. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014, 11 (3), 145–156.
10. Starega-Roslan J, Krol J, Koscińska E, [et al.]. Structural basis of microRNA length variety. *Nucleic Acids Res*. 2011, 39 (1), 257–268.
11. Lee TS, Jeon HW, Kim YB, [et al.]. Aberrant MicroRNA Expression in Endometrial Carcinoma Using Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) Tissues. *PLoS One*. 2013 9, 8 (12), e81421.
12. Lee H, Choi HJ, Kang CS, [et al.]. Expression of miRNAs and PTEN in endometrial specimens ranging from histologically normal to hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Modern Pathol*. 2012, 25, 1508–1515.
13. Klinge CM. Miras and estrogen action. *Trends Endocrin Met*. 2012, 23, 223–233.
14. Kuokkanen S, Chen B, Ojalvo L, [et al.]. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. *Biol Reprod*. 2010, 82, 791–801.
15. Zhang R, He Y, Zhang X, et al. Estrogen receptor-regulated microRNAs contribute to the BCL2/BAX imbalance in endometrial adenocarcinoma and precancerous lesions. *Cancer Lett*. 2012, 314, 155–165.
16. Zhou H, Xu X, Xun Q, [et al.]. microRNA-30c negatively regulates endometrial cancer cells by targeting metastasis-associated gene-1. *Oncol Rep*. 2012, 27, 807–812.
17. Xu YY, Wu HJ, Ma HD, [et al.]. MicroRNA-503 suppresses proliferation and cell-cycle progression of endometrioid endometrial cancer by negatively regulating cyclin D1. *FEBS J*. 2013, 280, 3768–3779.
18. Jiang F, Liu T, He Y, [et al.]. Mir-125b promotes proliferation and migration of type II endometrial carcinoma cells through targeting tp53inp1 tumor suppressor in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2011, 11, 425.
19. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, [et al.]. Endometrial carcinoma: Molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene*. 2013, 32, 403–413.
20. Qin X, Yan L, Zhao X, [et al.]. MicroRNA-21 overexpression contributes to cell proliferation by targeting pten in endometrioid endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2012, 4, 1290–1296.
21. Mozos A, Catasús L, D'Angelo E, [et al.]. The FOXO1-miR27 tandem regulates myometrial invasion in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2014, 45, 942–951.
22. Torres A, Torres K, Pesci A, et al. Deregulation of mir-100, mir-99a and mir-199b in tissues and plasma coexists with increased expression of mtor kinase in endometrioid endometrial carcinoma. *BMC Cancer*. 2012, 12, 369.
23. Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A, [et al.]. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2011, 71, 6450–6462.
24. Hiroki E, Suzuki F, Akahira J, [et al.]. MicroRNA-34b functions as a potential tumor suppressor in endometrial serous adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2012, 131, 395–404.
25. Li S, Zhang J, Wan X. Role of miRNAs in endometrial cancer. *Histol Histopathol*. 2015, 30 (5), 539–548.
26. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, [et al.]. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*. 2007, 129, 1401–1414.
27. Darnell DK, Kaur S, Stanislaw S, [et al.]. MicroRNA expression during chick embryo development. *Dev Dyn*. 2006, 235, 3156–3165.
28. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, [et al.]. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol*. 2008, 10 (5), 593–601.
29. Karaayvaz M, Zhang C, Liang S, [et al.]. Prognostic Significance of miR-205 in Endometrial Cancer. *PLoS One*. 2012, 7 (4), 35158.
30. Chung TK, Cheung TH, Huen NY, [et al.]. Dysregulated microRNAs and their predicted targets associated with endometrioid endometrial adenocarcinoma in Hong Kong women. *Int J Cancer*. 2009, 124, 1358–1365.
31. Cai J, Fang L, Huang Y, [et al.]. Mir-205 targets pten and p16 to augment akt signaling and drive malignant phenotypes in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2013, 73, 5402–5415.
32. Qu C, Liang Z, Huang J, [et al.]. Mir-205 determines the radioresistance of human nasopharyngeal carcinoma by directly targeting pten. *Cell Cycle*. 2012, 11, 785–796.
33. Su N, Qiu H, Chen Y, [et al.]. Mir-205 promotes tumor proliferation and invasion through targeting esrrg in endometrial carcinoma. *Oncol Rep*. 2013, 29, 2297–2302.
34. Tiraby C, Hazen BC, Gantner ML, [et al.]. Estrogen-related receptor gamma promotes mesenchymal-to-epithelial transition and suppresses breast tumor growth. *Cancer Res*. 2011, 71, 2518–2528.
35. Gandellini P, Folini M, Longoni N, [et al.]. miR-205 Exerts Tumor-Suppressive Functions in Human Prostate through Down-regulation of Protein Kinase CE. *Cancer Res*. 2009, 69 (6), 2287–2295.
36. Jia W, Wu Y, Zhang Q, [et al.]. Identification of four serum microRNAs from a genome wide serum microRNA expression profile as potential non invasive biomarkers for endometrioid endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2013, 6, 261–267.
37. Zhai H, Karaayvaz M, Dong P, [et al.]. Prognostic significance of miR-194 in endometrial cancer. *Biomarker Res*. 2013, 1, pii, 12.
38. Wu D, Huang HJ, He CN, [et al.]. MicroRNA-199a-3p regulates endometrial cancer cell proliferation by targeting mammalian target of rapamycin(mTOR). *Int J Gynecol Cancer*. 2013, 23 (7), 1191–1197.
39. Wu Y, Xiao Y, Ding X, [et al.]. A miR-200b/200c/429-Binding Site Polymorphism in the 3' Untranslated Region of the AP-2α Gene Is Associated with Cisplatin Resistance. *PLoS One*. 2011, 6 (12), e29043.