

Analiza nivoa ekspresije odabranih mikroRNK i njihova korelacija sa kliničkim i patološkim karakteristikama karcinoma kolona

Ljiljana Vučković^{1,2,*}, Maša Ždravević¹, Janja Raonić^{1,2}, Miodrag Radunović^{1,2}, Nataša Popović¹, Batrić Vukčević^{1,2}, Isidora Rovčanin Dragović¹, Flaviana Marzano³, Nicoletta Guaragnella⁴, Sergio Giannattasio³, Apollonia Tullo³

¹ *Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Kruševac bb, 81000 Podgorica, Crna Gora.*

² *Klinički centar Crne Gore, Ljubljanska bb, 81000 Podgorica, Crna Gora.*

³ *Institut za biomembrane, bioenergetiku i molekularne biotehnologije, CNR, Via Amendola, 70126 Bari, Italija*

⁴ *Univerzitet u Bariju "Aldo Moro", Odsjek za bionauku, biotehnologije i biofarmaceutiku, Via Orabona 4, 70125 Bari, Italija*

**ljvuckovic@gmail.com*

Kolorektalni karcinom je treći najčešće dijagnostikovani maligni tumor u oba pola i jedan od vodećih uzroka smrtnosti među oboljelim od maligniteta na globalnom nivou. U prethodnih 10 godina uočen je i porast novooboljelih u životnoj dobi mlađoj od 50 godina. Najznačajniji danas poznati prognostički faktori su anatomska proširenost oboljenja određena TNM klasifikacijom, kao i status resekcionih margina. Pored dodatnih prognostičkih faktora, povezanih sa drugim histološkim i molekularnim karakteristikama tumora (vaskularna/limfna invazija, perineuralna infiltracija, gradus, tumorsko pupljenje, perforacija, *KRAS* i *BRAF* mutacije, mikrosatelitska nestabilnost), istraživanja novih pouzdanih biomarkera koji bi ukazali na razvoj tumora, njegovu progresiju, imali prognostičku vrijednost i bili od značaja u odabiru terapijskog modaliteta su neophodna.

MikroRNK (miRNK) su male nekodirajuće RNK, veličine od 20 do 22 nukleotida koje su povezane sa brojnim biološkim procesima s obzirom da regulišu ekspresiju više od 30% humanih gena. Aberantna ekspresija miRNK povezana je sa pojavom i progresijom velikog broja tumora, u kojima miRNK mogu imati ulogu i tumor supresora i onkogeni, uključujući tumore mozga, dojke, jetre, pluća, prostate i kolorektuma. U kolorektalnom karcinomu miRNK epigenetskim mehanizmima posttranslacione regulacije genske ekspresije utiču na procese proliferacije, razvoja metastaza, angiogeneze, autofagije, apoptoze, kao i na odgovor na hemio- i radioterapiju, što ih čini relevantnim potencijalnim biomarkerima i ciljanim terapijskim molekulima.

U našoj preliminarnoj prospektivnoj studiji obuhvatili smo 15 pacijenata sa dijagnozom karcinoma kolona kod kojih je nivo ekspresije odabranih miRNK na uzorcima tkiva fiksiranim u formalinu i kalupljenim u parafinske blokove, određivan tehnikom kvantitativne reakcije lančane polimerizacije u realnom vremenu (RT-qPCR). Nivoi ekspresije pet odabranih miRNK (miR-29a, miR-101, miR-125b, miR-146a i miR-155) određivani su u tumorskom i okolnom zdravom tkivu (na uzorku očuvanih dijelova zida

kolona) za svakog pacijenata ponaosob i korelirani sa kliničkim i patološkim karakteristikama tumora.

Značajna up-regulacija ekspresije miR-29a, miR-125b, miR-146a i miR-155 nađena je u tumorskom u odnosu na okolno zdravo tkivo, dok je miR-101 imao nižu ekspresiju u tumorskom u odnosu na okolno zdravo tkivo. Nije bilo statistički značajnih razlika u nivoima ekspresije nijedne od pet ispitivanih miRNK u odnosu na pol, dok je kada su u pitanju godine starosti nađena statistički značajna ($p=0.03$) pozitivna ($r=0.8107$) korelacija između nivoa mir-101 u tumorskom tkivu između mlađih (<66) i starijih pacijenata (≥ 66 god). Kada su u pitanju veličina tumora, lokalizacija tumora (lijevi ili desni kolon), histološki gradus, broj intratumorskih limfocita, broj limfocita oko tumora, kvantitet strome, nekroza, produkcija sluzi i prisustvo metastaza u limfnim čvorova, nijesu nađene statistički značajne razlike između nivoa ekspresije pet ispitivanih miRNK u tumorskom tkivu. Nasuprot tome, nađeni su značajno niži ($p=0.02$) nivoi miR-125b u uzorcima sa limfo-vaskularnom invazijom u odnosu na one bez limfo-vaskularne invazije.

Dodatne studije na većem broju uzoraka su neophodne kako bi se validirali ovi rezultati, kao i napravila korelacija nivoa ekspresije ispitivanih miRNK sa preživljavanjem i odgovorom na terapiju.

Ključne riječi: karcinom kolona, nivo ekspresije, mikroRNK

Literatura:

1. Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, Singh RK, Büsselberg D, Mishra AP, Coutinho HDM, Nigam M. Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell Signal* 2021;83:109995.
2. Zhang N, Hu X, Du Y, Du J. The role of miRNAs in colorectal cancer progression and chemoradiotherapy. *Biomed Pharmacother* 2021;134:111099.
3. Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(2):852.