

## Роль микроРНК в онкогенезе опухолей гипофиза и их практическая значимость

А.М. ЛАПШИНА, П.М. ХАНДАЕВА, Ж.Е. БЕЛАЯ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

МикроРибонуклеиновые кислоты (микроРНК) — класс некодирующих РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов. Эти молекулы являются регуляторами, контролирующими пролиферацию, метаболизм, апоптоз и дифференцировку. МикроРНК не подвержены разрушению РНКазами и их концентрация может быть измерена в различных биологических жидкостях, в том числе сыворотке крови. Экспрессия микроРНК в опухолях и здоровых тканях, в том числе в аденомах гипофиза, различна. Опухоли гипофиза встречаются у 22,5% населения и в ряде случаев могут протекать бессимптомно, но при их инвазивном росте и/или гормональной активности новообразования развиваются тяжелые многосимптомные заболевания, приводящие к инвалидности и смерти. Механизмы возникновения и прогрессирования опухолей гипофиза, маркеры ремиссии и рецидива не достаточно изучены. В настоящем обзоре литературы обсуждается биологическое значение микроРНК в опухолях гипофиза и потенциальное значение циркулирующих микроРНК как биологических маркеров.

*Ключевые слова:* микроРНК, опухоли гипофиза.

## Role of microRNA in oncogenesis of pituitary tumors and their practical significance

A.M. LAPSHINA, P.M. KHANDAEVA, Zh.E. BELAYA, L.Ya. ROZHINSKAYA, G.A. MELNICHENKO

Endocrine Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Microribonucleic acids (miRNAs) are a class of noncoding RNAs that regulate posttranscriptional gene expression. These molecules are regulators of cell proliferation, metabolism, apoptosis, and differentiation. MiRNAs are not degraded by RNAases and their concentrations can be measured in different body fluids, including serum. The expression of miRNAs varies in intact tissues and tumors, including pituitary adenomas. Pituitary tumors are encountered in 22.5% of the population and, in a number of cases, may be asymptomatic, but in case of invasion or/and hormone overproduction, their clinical presentation is severe with multiple symptoms leading to disability and even death. The mechanisms for the development and progression of pituitary tumors and the markers for remission and recurrence have not been adequately investigated. This literature review discusses the biological significance of miRNAs in pituitary tumors and the potential value of circulating miRNAs as biomarkers.

*Keywords:* MicroRNAs, pituitary tumors.

АКТГ — адrenокортикотропный гормон  
БИК — болезнь Иценко—Кушинга  
ГНО — гормонально-неактивные опухоли  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения

СТГ — соматотропный гормон  
IGFALS — белковый комплекс с нестабильной кислотной субъединицей, связывающей инсулиноподобный фактор роста  
IGFBP3 — белок 3-го типа, связывающий инсулиноподобный фактор роста

Аденомы гипофиза — наиболее часто встречающиеся внутричерепные опухоли. По данным аутопсий и исследований с применением различных методов визуализации, их распространенность достигает 22,5% [1]. Клинически значимые проявления по различным исследованиям варьируют от 7,76 на 10 000 населения до 1 на 1064 обследованных людей [2, 3]. Злокачественные опухоли гипофиза встречаются крайне редко, их агрессивность определяется избыточной гормональной секрецией с вторичны-

ми нарушениями метаболизма всех органов и систем и/или компрессией соседних структур, в том числе здоровых тканей гипофиза с развитием гипопитуитаризма, т.е. дефицита гормонов гипофиза с клиническими проявлениями гипогонадотропного гипогонадизма и бесплодия, вторичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности, а также из-за активного роста появляются множественные неврологические нарушения. Наиболее часто встречаются гормонально-неактивные опухоли (ГНО) и пролактиномы — пролактинсекретирующие опухоли (по 35%). На долю кортикотропином (опухоли, секретирующие адrenокортикотропный гормон — АКТГ) и соматотропином (опухоли, секретирующие соматотропный гормон — СТГ) приходится по 10—15% случаев, тиреотропином — менее 1% [4].

### Сведения об авторах:

*Хандаева Патимат Магомедовна* — н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

*Белая Жанна Евгеньевна* — д.м.н., г.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

*Рожинская Людмила Яковлевна* — д.м.н., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий

*Мельниченко Галина Афанасьевна* — директор института клинической эндокринологии, акад. РАН

### Контактная информация:

*Лапшина Анастасия Михайловна* — к.м.н., врач-патологоанатом отд. фундаментальной патоморфологии; e-mail: nottoforget@yandex.ru

Хирургическое лечение практически всех аденом гипофиза, за исключением пролактинсекретирующих, остается методом выбора. Однако при инвазивном росте аденомы (30—50% случаев) полное удаление опухоли не представляется возможным [5]. Кроме того, даже при достижении ремиссии сразу после операции у 30—40% пациентов в дальнейшем развиваются рецидивы заболевания. Отдельные сложности связаны с диагностикой и лечением гормонально-активных аденом гипофиза, которые не визуализируются при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе с контрастным усилением [6, 7]. Наиболее часто такими особенностями обладают АКТГ-секретирующие новообразования гипофиза (до 20%) — болезнь Иценко—Кушинга (БИК). Клиническую картину БИК необходимо дифференцировать от АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации — АКТГ-эктопии. Пятилетняя выживаемость пациентов с гиперкортицизмом без лечения составляет 50% [8]. Кроме того, гиперкортицизм сопряжен с целым рядом инвалидизирующих осложнений: артериальной гипертонией с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), инфекциями, нарушениями углеводного обмена, депрессией, остеопорозом и т.д. [9]. Гормонально-неактивные аденомы могут клинически не проявляться в течение длительного времени, но в случае инвазивного роста крайне сложно поддаются лечению. Отсутствие надежных биомаркеров затрудняет раннюю диагностику, оценку радикальности лечения, выявление рецидива. Кроме того, существует проблема дифференциальной диагностики ГНО гипофиза и пролактином. Это связано с небольшим повышением уровня пролактина при гормонально-неактивных аденомах гипофиза из-за «эффекта пересеченной ножки гипофиза», который развивается при сдавлении гипоталамуса и ножки гипофиза растущей опухолью, что приводит к нарушению транспорта дофамина — главного ингибитора секреции пролактина. Известны случаи, когда определяется нормальный уровень пролактина при истинных пролактиномах, что связано с ограничениями методов исследования пролактина в крови [10, 11].

Акромегалия — тяжелое заболевание, вызванное избыточной секрецией гормона роста (СТГ) опухолью гипофиза у лиц с законченным физиологическим ростом. Характеризуется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются ССО, нарушения функции органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и др. Симптомы акромегалии развиваются медленно, в среднем период от появления первых симптомов до установления диагноза составляет около 8 лет. На момент постановки диагноза у 88% пациентов с акромегалией выявляют макроаденому гипофиза (более 10 мм), что затрудняет ее радикальное удаление. Нерешенной проблемой, как и у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, является определение прогноза после нейрохирургического удаления опухоли и назначения аналогов соматостатина. Уровень ремиссии после аденомэктомии у пациентов с акромегалией снижается с увеличением промежутка времени после операции [10, 12].

Необходимо отметить, что затруднена оценка злокачественного потенциала опухолей гипофиза. Хотя 99% аденом гипофиза являются доброкачественными, в 55% случаев выявляется инвазивный рост в окружающие ткани (твердую мозговую оболочку, костные структуры), что с клинической точки зрения обуславливает агрессивное поведение (быстрый и частый рецидив, значительный рост или отсутствие должного эффекта от стандартной терапии). Однако, учитывая критерии классификации аденом гипофиза ВОЗ (версия 2004 г.: высокая митотическая активность, индекс метки Ki-67 более 3%, положительная экспрессия P53), проследить четкую корреляцию между их гистологическим строением, иммунофенотипом и биологическим поведением не всегда возможно, и типичные аденомы могут вести себя агрессивнее, чем атипичные или карциномы [13].

В последние годы проводятся исследования биомаркеров нового поколения — микроРНК, разработаны панели этих молекул, специфические для различных заболеваний. Активно изучается экспрессия этих маркеров в аденомах гипофиза. Особенно

ценным качеством микроРНК является стабильность, что позволяет исследовать их в периферической крови, а это значительно облегчает их изучение и применение в клинике.

Обозначенные проблемы в диагностике и лечении различных видов аденом гипофиза представляется возможным решить при помощи изучения микроРНК в тех случаях, когда бессильны уже разработанные и хорошо известные методы.

К микроРНК относятся не кодирующие РНК-молекулы, состоящие из 18—28 нуклеотидов. В настоящее время у человека известны около 940 видов микроРНК. По различным данным микроРНК регулируют экспрессию от 10—30% [14, 15] до 30—50% [16] генов, кодирующих белки. Этот процесс осуществляется двумя путями. Один путь заключается в связывании микроРНК с совершенно комплементарными парами на таргетной мРНК. Другой путь регуляции — в несовершенном связывании микроРНК с частично комплементарными сайтами на нетранслируемых участках таргетной мРНК, что приводит к частичной деградации микроРНК и угнетению трансляции белка.

Главная функция микроРНК заключается в посттранскрипционной регуляции экспрессии белков. Одна микроРНК способна воздействовать на несколько генов и регулировать экспрессию нескольких белков. При этом множество микроРНК могут модулировать экспрессию одних и тех же генов и взаимодействовать друг с другом [17]. МикроРНК контролируют такие биологические процессы в клетках, как рост, дифференцировку, апоптоз, адгезию, метаболизм, миграцию, нейрогенез, стресс, устойчивость к различным воздействиям, гемопоэз.

Биогенез микроРНК проходит несколько стадий и происходит в ядрах и цитоплазме клеток. В результате транскрипции микроРНК возникает первичный предшественник при воздействии рибонуклеазы 2-го типа. Затем при помощи экспортина-5 происходит перемещение предшественника микроРНК из ядра в цитоплазму. В цитоплазме при воздействии эндонуклеаз образуется материнская двойная микроРНК, состоящая из 18—25 нуклеотидов. Двойная микроРНК внедряется в белковый комплекс, в котором одна из цепей становится матричной микроРНК, другая — ликвидируется.

МикроРНК являются соединениями, устойчивыми к воздействию рибонуклеазы, в отличие от РНК. Поэтому микроРНК возможно обнаружить в различных средах человека (кровь, моча, ликвор, слюна, грудное молоко, слезная и перитонеальная жидкость). МикроРНК способны проникать через клеточные мембраны или захватываться другими клетками, где они будут выполнять свою функцию через активацию генов, кодирующие белки. После экспорта за пределы клетки, микроРНК располагаются в микровезикулах, которые защищают их от действия циркулирующих рибонуклеаз. Кроме того, микроРНК могут связываться с транспортными белками (аргонавт — AGO) [18] или с липопротеинами высокой плотности [19]. Известно, что микровезикулы секретируются такими клетками, как нервные, стволовые, эпителиальные, дендритные, лимфоциты, тромбоциты в результате их жизнедеятельности или после смерти клетки [20]. Микровезикулы, специфичные происхождению клеток, которые их вырабатывают, кроме микроРНК, содержат мРНК, белки, цитокины, различные рецепторы на поверхности [21]. Таким образом, нахождение микроРНК внутри микровезикул или в составе белковых комплексов обеспечивает им сохранность от неблагоприятных воздействий ферментов, температуры (замораживания и оттаивания), изменения pH. В работе E. Hergenreider [22] описано перемещение микроРНК в составе микровезикул от клетки к клетке между различными клеточными популяциями через сосудистую стенку. В. Laffont показал распространение микроРНК в составе белкового комплекса AGO между тромбоцитами и эндотелиальными клетками сосудов [23].

Обращает внимание функция микровезикул, которая заключается в взаимодействии клеток между собой подобно гормонам. L. Zitvogel и соавт. [24] показали, что микровезикулы, которые секретируются дендритными клетками и несут антигены, способные запускать иммунный ответ. Промонстрировано, что в злокачественных новообразованиях опухолевые клетки могут воздействовать на свое окружение при помощи секреции микровезикул, которые оказывают паракринное влияние и таким

## Пути регуляции и гены, на которые воздействуют микроРНК в процессах онкогенеза опухолей гипофиза

микроРНК	Пути регуляции, виды аденом	Функция	Целевые гены
miR-15a, miR-16a	Гипоэкспрессия в сомато- и пролактиномах	Индукцирует апоптоз и ингибирует опухолевую прогрессию	BCL-2, WT1, RAB9B, MAGE83, WNT3A, CCND1, MCL1
miR-24	Гиперэкспрессия в ГНО	Участвует в клеточном росте и пролиферации	CDX2, VEGFR-1, PIM-1, VAV1, TGF-зависимый ген
miR-26a	Гиперэкспрессия в ГНО, гипоэкспрессия в пролактиномах	Участвует в клеточном росте и апоптозе	Нох-A5, PLAG1
miR-26b	Гипоэкспрессия в сомато- и пролактиномах, гиперэкспрессия в ГНО	Индукцирует апоптоз и ингибирует опухолевую прогрессию	TGF-зависимый ген
Let-7	Гипоэкспрессия в кортикотропинах	Индукцирует апоптоз и ингибирует опухолевую прогрессию	RAS, MYC, HMGA2
miR-143, miR-145	Гипоэкспрессия в кортикотропинах	Потенциальный противоопухолевый фактор на предопухолевых стадиях	RARS ген, MAPK
miR-23a, miR-23b, miR-24-2	Гиперэкспрессия сомато- и пролактиномах, гипоэкспрессия в кортикотропинах и ГНО	Рост и локализация гемопоэтических клеток-предшественников, развитие нейронов	SDF-1
miR-30a, miR-30b, miR-30c, miR-30d	Гиперэкспрессия в кортикотропинах, гипоэкспрессия с пролактиномах	Ранняя детерминация кортикотрофов при цитодифференцировке гипофиза	Не известно
miR-148	Гиперэкспрессия в ГНО	Индукцирует апоптоз	Не известно

образом запускают процессы ангиогенеза, распространения метастазов, пролиферации за счет подавления иммунного ответа [25]. В последних исследованиях показано, что клетки злокачественных опухолей желудка и поджелудочной железы способны вырабатывать микровезикулы, которые поддерживают онкогенез в метастазах и угнетают проапоптотические эффекты, и элиминируют микроРНК, подавляющие рост опухоли [26, 27].

Для определения и подсчета уровня экспрессии микроРНК в различных средах используются следующие методы. Традиционно применяют нозерн-блоттинг, который является «золотым стандартом», однако в связи с ограничением метода чаще всего используют количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В дополнении к указанным методам возможно использовать гибридазацию *in situ* и микрочиповые исследования [28, 29].

Таким образом, учитывая секрецию микровезикул, содержащих микроРНК, стабильность этих молекул, предлагается исследовать эти соединения не только в тканях, но и в сыворотке или плазме крови [15]. В последнее время приобретает большое значение исследование микроРНК именно в крови, так как это простой и безопасный способ получения материала, а также разработаны протоколы и имеются коммерческие наборы для определения этих молекул.

Известно, что микроРНК в норме участвуют в развитии различных органов и тканей. Нарушение регуляции микроРНК связано с возникновением многих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и различные нейродегенеративные заболевания [30].

Особую роль в развитии опухолей играет дисрегуляция микроРНК, которая заключается в нарушении метилирования. Ряд исследований показывают, что нарушение регуляции и синтеза микроРНК может проходить в двух направлениях: микроРНК с высоким уровнем экспрессии могут функционировать в качестве онкогенов, тогда как микроРНК с низким уровнем экспрессии являются супрессорами развития опухолей [31]. Более того, во многих опухолях гены микроРНК определяются в регионах генома, вовлеченные в хромосомные нарушения [32]. МикроРНК являются ключевыми участниками на всех этапах онкогенеза: инициация, прогрессия, распространение метастазов. Кроме того, предполагается, что имеющиеся ДНК-метилирующие препараты, возможно, способны приводить в норму процессы метилирования и регулировать уровень экспрессии микроРНК.

Для большинства опухолей (рак молочной железы [33], яичников [34], простаты [35], колоректальный рак [36], рак желудка

[37], печени [38], поджелудочной железы [39], легких [40], почек [41], лимфомы центральной нервной системы [42]) изучены специфические для них профили микроРНК. Таким образом, известные специфические микроРНК помогают решать ряд важных задач у пациентов с опухолями различной локализации: дифференцировать виды опухолей, их гистогенез, при наличии метастазов определить локализацию первичного очага, отличить опухолеподобные изменения от опухолей.

В последние годы накапливаются данные о роли микроРНК в опухолях гипофиза. При помощи микрочиповых исследований изучены специфические панели микроРНК, по которым возможно определить вид аденомы гипофиза. СТГ- и ПРЛ-секретирующие опухоли имели сходные панели с гиперэкспрессией miR-23a, miR-23b, miR24-2 и гипоэкспрессией miR-26b [43]. Такое сходство объясняется происхождением указанных опухолей из общих предшественников (соматотрофные стволовые клетки). Гиперэкспрессия микроРНК из семейства miR-30 характерна для АКТГ-секретирующих аденом. Экспрессия такого специфического профиля связана с ранней детерминацией кортикотрофов при цитодифференцировке гипофиза. Для гормонально-неактивных аденом характерна более разнообразная панель микроРНК (см. таблицу), так как они имеют гетерогенное происхождение (гормонально-неактивные гонадотропиномы, кортикотропиномы, нуль-клеточные опухоли, онкоцитомы гипофиза).

В аденомах гипофиза также изучены профили микроРНК по отношению к размеру, росту и инвазивным свойствам. В исследовании А. Cheng [44] показана гиперэкспрессия miR-140 в гормонально-неактивных макроаденомах. В эксперименте угнетение экспрессии miR-140 приводит к уменьшению клеточного роста. В результате этого предположили, что избыточная экспрессия miR-140 стимулирует клеточную пролиферацию и способствует дальнейшему опухолевому росту.

В работе Н. Butz [45] представлен комплексный биоинформативный анализ, проведенный при помощи множественных алгоритмов, который доказал наличие отрицательной корреляции между размером ГНО и уровнем экспрессии ряда микроРНК: 6 микроРНК из 18 (miR-450b-5p, miR-424, miR-503, miR-542-3p, miR-629, miR-214) были значительно снижены, 1 микроРНК (miR-592) была с признаками гиперэкспрессии и 11 микроРНК не отличались от нормальной ткани гипофиза по уровню экспрессии в гормонально неактивных аденомах. Авторы предполагают, что miR-629 и miR-214 с низким уровнем экспрессии воз-

действуют на BCL-2, антиапоптотическую молекулу. Таким образом, эти микроРНК воздействуют на рост опухоли через нарушение регуляции апоптоза.

В исследовании Bottoni изучена экспрессия miR-15a, miR-16-1, которые локализируются в хромосоме 13q14. Известно, что указанный регион хромосомы подвергается делеции в опухолях гипофиза. В другой работе того же автора изучены 10 соматотропином и 10 пролактином с исследованием экспрессии miR-15a, miR-16-1 при помощи нозерн-блоттинга. В результате обнаружена гипоксепрессия указанных микроРНК в аденомах по сравнению с нормальной тканью гипофиза, а также выявлена обратная корреляция между этими микроРНК и размером опухолей [46].

При исследовании микроРНК в 14 кортикотропинах показана гипоксепрессия miR-145, miR-21, miR-141, miR-150, miR-15a, miR-16, miR-143 и let-7a по сравнению с нормальной тканью гипофиза. При анализе экспрессии указанных микроРНК и размеров опухолей не выявлена связь между этими показателями, однако обнаружена корреляция между низким уровнем экспрессии miR-141 и рецидивом БИК после аденомэктомии [47].

В другой работе сравнивали экспрессию микроРНК в АКТГ-секретирующих аденомах ( $n=8$ ) и карциномах ( $n=2$ ) гипофиза. Карциномы отличались повышенной экспрессией miR-122 и miR-493. Эти микроРНК взаимодействуют с лектин-галактозид-связывающим растворимым фактором 3 (lectin galactoside-binding soluble 3 — LGALS3) и фактором транскрипции (runt-related transcription factor 2 — RUNX2), гены которых вовлечены в клеточный рост гипофиза [48].

В таблице обобщены данные по наиболее значимым микроРНК, которые принимают участие в онкогенезе опухолей гипофиза.

В следующей работе А. Bottoni [43] проводился сравнительный анализ экспрессии микроРНК при помощи микрочиповых исследований в группах гормонально неактивных аденом, полученных после аденомэктомии у 3 пациентов, которым назначены агонисты дофамина до операции, и 13 без лечения указанным препаратом. В результате показана гиперэкспрессия miR-29b, miR-29c, miR-200a и гипоксепрессия miR-134, miR-148, miR-155 в опухолях у пациентов на фоне приема агонистов дофамина. Авторы высказали предположение, что данная терапия могла изменить экспрессию профиля микроРНК в аденомах гипофиза.

У пациентов с пролактиномами проводился анализ микроРНК на фоне лечения бромокриптином. В данной работе исследовали микроРНК в тканях удаленных опухолей 3 пациентов, которым назначался бромокриптин до операции, и в тканях опухолей 3 пациентов, которым проводилось только нейрохирургическое лечение. При помощи микрочипового анализа материала обнаружили 80 микроРНК с повышенным уровнем экспрессии и 71 микроРНК — с пониженным. Среди них miR-206, miR-516b, miR-550 значительно гиперэкспрессированы и miR-671-5p — гипоксепрессированы (при подтверждении методом ПЦР) у пациентов, принимавших бромокриптин перед операцией [Wang C, 2012]. На клеточных линиях почки человека (HEK293) и мозга мыши показана экспрессия рецепторов дофамина 1-го типа, который регулировался miR-504 и miR-142-3p соответственно [49, 50]. Однако в литературе не найдено данных по изучению регуляции микроРНК рецепторов дофамина 2-го подтипа в опухолях гипофиза, хотя логично предположить, что микроРНК также регулируют функцию рецепторов дофамина 2-го подтипа.

В исследовании Z. Mao [51] включены 3 группы пациентов с акромегалией. На образцах ткани удаленных соматотропином исследовали микроРНК при помощи микрочипового метода. Эффективность лечения оценивали после повторного введения ланреотида и констатировали как снижение уровня гормона роста более чем на 50%. Пациентам из одной группы назначали ланреотид аутогель перед аденомэктомией ( $n=15$ ), пациенты из другой группы подвергались только нейрохирургическому лече-

нию ( $n=6$ ). В результате обнаружено изменение уровня экспрессии miR-524-5p в зависимости от приема ланреотида или его отсутствия. Функция miR-524-5p ассоциирована с белком 3-го типа, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP3), и белковым комплексом с нестабильной кислотной субъединицей, связывающей инсулиноподобный фактор роста (IGFALS). Эти соединения участвуют в процессах связывания с рецепторами, клеточного взаимодействия и регуляции клеточного роста. Известно также, что действие IGFALS связано с регуляцией биодоступности инсулиноподобного фактора роста. miR-524-5p функционально сопряжена с матриксной металлопротеиназой-9, которая регулирует метаболизм внеклеточного матрикса опухоли.

В результате данного исследования показано, что уровень экспрессии miR-524-5p снижен у пациентов, отвечающих на лечение ланреотидом, по сравнению с пациентами, не получающими этот препарат. И наоборот, высокий уровень экспрессии обнаружен у пациентов, не отвечающих на введение ланреотида, по сравнению с теми, кому этот препарат не назначался. Таким образом, становится очевидным, что регуляция уровня экспрессии указанной микроРНК зависит от действия ланреотида. Хорошо известно, что эффект от лечения аналогами соматостатина зависит от наличия большого количества рецепторов соматостатина 1—5-го подтипов в опухолевых клетках, а снижение уровня секреции гормона роста опухолью после назначения ланреотида положительно коррелирует с уровнем экспрессии микроРНК рецептора соматостатина 2-го подтипа. Ланреотид является ингибитором ростовых факторов, поэтому предполагается, что miR-524-5p обратно коррелирует с уровнем ростовых факторов. Кроме того, существует гипотеза, что ростовые факторы сами подавляют экспрессию микроРНК. В отсутствие подавляющего воздействия ланреотида уровень экспрессии miR-524-5p увеличивается. Авторы данного исследования полагают, что при увеличении количества пациентов и сроков исследования с четко определенными критериями эффективности терапии ланреотидом, возможно определить роль микроРНК в механизме действия аналогов соматостатина. Эти данные позволяют использовать микроРНК в качестве предикторов эффективности лечения аналогами соматостатина.

Таким образом, результаты многочисленных исследований в области микроРНК дают возможность расширить понимание процессов патогенеза, диагностики и терапии у пациентов с различными заболеваниями, в том числе с опухолями гипофиза. Достаточно простое определение в доступном биоматериале позволит расширить понимание процессов онкогенеза опухолей гипофиза, а также решить такие вопросы, как ранняя диагностика гормонально-неактивных аденом гипофиза, пролактином и соматотропином, дифференциальная диагностика между ГНО и пролактиномами, АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза и АКТГ-эктопическими опухолями, при помощи специфических для указанных видов опухолей гипофиза профилей микроРНК. Эти данные, вероятно, так же позволят точнее оценивать эффективность нейрохирургического лечения и прогнозировать дальнейшее течение ГНО, пролактином, БИК и акромегалии (прогностические факторы ремиссии, рецидива или продолженного роста опухолей). Подробное изучение роли микроРНК в механизмах действия аналогов соматостатина и агонистов дофамина даст возможность использовать эти маркеры в качестве прогностических факторов эффективного применения указанных препаратов. Детальное изучение путей регуляции микроРНК позволит создать принципиально новые группы препаратов для лечения опухолей гипофиза. Обобщая изложенное, можно сделать вывод, что микроРНК — это биомаркеры нового поколения, которые представляют собой крайне важное направление в медицине и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Финансирование: Российский Научный Фонд №15-15-30032

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ezzat S, Asa SL, Coldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-619.  
doi:10.1002/cncr.20412
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-4775.  
doi:10.1210/jc.2006-1668
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-382.  
doi:10.1016/s0084-3873(10)79801-1
- Monson JP. The epidemiology of endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2000;7(1):29-36.  
doi:10.1677/erc.0.0070029
- Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012;15(1):71-83.  
doi:10.1007/s11102-011-0347-7
- Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиляковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55:35-40.  
doi:10.14341/probl200955635-40
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58:35-41.  
doi:10.14341/probl201258435-41
- Plotz D, Knowlton AL, Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J Med*. 1952;13:597-614.
- Pivonello R, Melnichenko G, Zacharieva S, Gu F, Oscar B, Shah NS, Gaillard R, Colao A. *Endocrine abstracts*. 2011;26:32-35. Available at: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0026/AbstractBook.aspx>
- Клиническая нейроэндокринология*. Под ред. акад. РАН Дедова И.И. М.: Издательство УП-ПРИНТ; 2011.
- Wass JA, Karavitaki N. Nonfunctioning pituitary adenomas: the Oxford experiences. *Nature Rev Endocrinol*. 2009;5(9):519-522.  
doi:10.1038/nrendo.2009.147
- Kazunori A. Short and long term effects of transphenoidal surgery on growth hormone producing pituitary adenomas: based on the experiences with 290 patients. *Endocrine Journal. International Congress of Endocrinology*. 2010;57(2):280.
- Metz O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Brain Pathol J*. 2012;22(4):443-453.  
doi:10.1111/j.1750-3639.2012.00599.x
- Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenburg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*. 2008;9:102-104.  
doi:10.1038/nrg2290
- Sivapragasam M, Rotondo F, Ricardo VL, Scheithauer BW, Cusimano M, Syro LV, Kovacs K. MicroRNAs in the Human Pituitary. *Endocrine Pathology*. 2011;22:134-143.  
doi:10.1007/s12022-011-9167-6
- Di Ieva A, Butz H, Niamah M, Rotondo F, De Rosa, Sav A, Yousef GM, Kovacs K, Cusimano MD. MicroRNAs as Biomarkers in Pituitary Tumors. *Neurosurgery*. 2014;75:181-189.  
doi:10.1227/NEU.0000000000000369
- Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovascular Research*. 2012;93(4):555-562.  
doi:10.1093/cvr/cvr266
- Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Research*. 2011;39(16):7223-7233.  
doi:10.1093/nar/gkr254
- Wagner J, Riwanoto M, Besler C et al. Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoprotein-bound microRNAs. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(6):1392-1400.  
doi:10.1161/atvbaha.112.300741
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007;9(6):654-659.  
doi:10.1038/ncb1596
- Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(8):569-579.
- Hergenreider E, Heydt S, Treguer K et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nature Cell Biology*. 2012;14(3):249-256.  
doi:10.1038/ncb2441
- Laffont B, Corduan A, Plé H et al. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2 microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood*. 2013;122(2):253-261.  
doi:10.1182/blood-2013-03-492801
- Zitvogel L, Regnault A, Lozier A et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nature Medicine*. 1998;4(5):594-600.  
doi:10.1038/nm0598-594
- Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for premetastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Seminars in Cancer Biology*. 2011;21(2):139-146.  
doi:10.1016/j.semcancer.2011.01.002
- Ristorcelli E, Beraud E, Verrando P et al. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells. *FASEB Journal*. 2008;22(9):3358-3369.  
doi:10.1096/fj.07-102855
- Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A et al. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One*. 2010;5(10):e13247.  
doi:10.1371/journal.pone.0013247
- Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Research*. 2005;33:e179.  
doi:10.1093/nar/gni178
- Várallyay E, Burgyán J, Havelda Z. MicroRNA detection by northern blotting using locked nucleic acid probes. *Nature Protocols*. 2008;3:190-196.  
doi:10.1038/nprot.2007.528
- Erson AE, Petty EM. MicroRNAs in development and disease. *Clinical Genetics*. 2008;74:296-306.  
doi:10.1111/j.1399-0004.2008.01076.x

31. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Development Biology*. 2007;302:1-12.  
doi:10.1016/j.ydbio.2006.08.028
32. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101:2999-3004.  
doi:10.1073/pnas.0307323101
33. Zhu W, Qin W, Atasoy U, Sauter ER. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects. *BMC Research Notes*. 2009;2:89.  
doi:10.1186/1756-0500-2-89
34. Resnick KE, Alder H, Hagan JP, Richardson DL, Croce CM, Cohn DE. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecologic Oncology*. 2009;112(1):55-59.  
doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.036
35. Chen ZH, Zhang GL, Li HR et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. *The Prostate*. 2012;72(13):1443-1452.  
doi:10.1002/pros.22495
36. Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2009;127(1):118-126.  
doi:10.1002/ijc.25007
37. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *British Journal of Cancer*. 2010;102(7):1174-1179.  
doi:10.1038/sj.bjc.6605608
38. Yamamoto Y, Kosaka N, Tanaka M et al. MicroRNA-500 as a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Biomarkers*. 2009;14(7):529-538.  
doi:10.3109/13547500903150771
39. Ho AS, Huang X, Cao H et al. Circulating miR-210 as a novel hypoxia marker in pancreatic cancer. *Translational Oncology*. 2010;3(2):109-113.  
doi:10.1593/tlo.09256
40. Hu Z, Chen X, Zhao Y et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of nonsmall-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1721-1726.  
doi:10.1200/jco.2009.24.9342
41. Redova M, Poprach A, Nekvindova J et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10:55.  
doi:10.1186/1479-5876-10-55
42. Mao X, Sun Y, Tang J. Serum miR-21 is a diagnostic and prognostic marker of primary central nervous system lymphoma. *Neurological Sciences*. 2014;35(2):233-238.  
doi:10.1007/s10072-013-1491-9
43. Bottoni A, Zatelli-Ferracin M, Tagliati F, Piccin D, Vignali C et al. Identification of differentially expressed microRNAs by Microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *Journal of Cellular Physiology*. 2007;210:370-377.  
doi:10.1002/jcp.20832
44. Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Research*. 2005;33:1290-1297.  
doi:10.1093/nar/gki200
45. Butz H, Likó I, Czirják S, Igaz P, Korbonits M, Rácz K, Patócs A. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFβ pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2010;14:112-124.  
doi:10.1007/s11102-010-0268-x
46. Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, Luchin A, Zatelli MC, degli Uberti EC. miR-15a, miR-16-1 down regulation in pituitary adenomas. *Journal of Cellular Physiology*. 2005;204:280-285.  
doi:10.1002/jcp.20282
47. Amaral FC, Torres N, Saggioro F et al. miRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94:320-323.  
doi:10.1210/jc.2008-1451
48. Stilling G, Sun Z, Zhang S et al. MicroRNA differentially expression in ACTH-producing pituitary tumors: up-regulation of MicroRNA-122 and 493 in pituitary carcinomas. *Endocrine*. 2010;38:67-75.  
doi:10.1007/s12020-010-9346-0
49. Huang W, Li MD. Differential allelic expression of dopamine D1 receptors gene is modulated by microRNA-504. *Biological Psychiatry*. 2009;65:702-705.  
doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.024
50. Tabon KE, Chang D, Kuzhikandathil EV. MicroRNA 142-3p mediated posttranscriptional regulation of D1 dopamine receptor expression. *PLoS ONE*. 2012;7:e49288.  
doi:10.1371/journal.pone.0049288
51. Mao ZG, He DS, Zhou J et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas. *Diagnostic Pathology*. 2010;5:79.  
doi:10.1186/1746-1596-5-79

Поступила 03.08.2015