

Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, Республика Башкортостан, Уфа 450008, ул. Ленина, 3

Контакты: Ильгиз Фанилевич Гареев ilgiz_gareev@mail.ru

МикроРНК представляют собой новый класс малых некодирующих РНК длиной 18–22 нуклеотида, которые играют решающую роль в качестве посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов. Из-за большого количества регулируемых генов микроРНК участвуют во многих клеточных процессах. Исследование нарушений экспрессии генов-мишеней микроРНК, часто связанных с изменениями важных биологических характеристик, дает представление о роли микроРНК в онкогенезе. Новые данные свидетельствуют о том, что aberrantная экспрессия микроРНК или дисрегуляция эндогенных микроРНК влияет на возникновение и развитие опухолей, в том числе аденом гипофиза. В настоящем обзоре оценена значимость некоторых микроРНК в патологии аденомы гипофиза, а также представлены данные, касающиеся изучения микроРНК в качестве терапевтических мишеней и новых биомаркеров.

Ключевые слова: микроРНК, гипофиз, аденома гипофиза

Для цитирования: Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(2):8–15.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-8-15

A study of the role of microRNA in pituitary adenoma

I. F. Gareev, O. A. Beylerli

Bashkortostan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Bashkortostan Republic, Russia

MicroRNAs are a new class of small non-coding RNAs, a length of 18–22 nucleotides that play a decisive role as posttranscriptional regulators of gene expression. Due to the large number of genes, regulated microRNAs, microRNAs are involved in many cellular processes. The study of the impairment of the expression of the target genes of microRNA, often associated with changes in important biological characteristics, provides a significant understanding of the role of microRNAs in oncogenesis. New evidence suggests that aberrant microRNA expression or dysregulation of endogenous microRNAs affects the onset and development of tumors, including adenomas of the pituitary gland. In this review, the significance of some microRNAs in the pathology of the pituitary adenoma will be assessed, as well as data on the study of microRNAs as therapeutic targets and new biomarkers.

Key words: microRNA, pituitary, pituitary adenoma

For citation: Gareev I. F., Beylerli O. A. A study of the role of microRNA in pituitary adenoma. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2018;5(2):8–15.

Введение

Опухоли гипофиза обычно доброкачественны, хотя могут иметь место случаи агрессивного роста [1]. Неопластическая трансформация каждого типа клеток гипофиза приводит к развитию определенного подтипа опухоли, который может быть как гормонально активным, так и неактивным. Несколько характерных признаков гипофизарной неоплазии указывают на уникальный характер роста, отличный от такового при других эндокринных и неэндокринных новообразованиях.

Аденома гипофиза — доброкачественное моноклональное новообразование, возникающее при трансформации клеток передней доли гипофиза (аденогипофиз), и, как правило, характеризуется небольшой

зоной поражения, медленным ростом и отсутствием вторичных очагов. Аденомы гипофиза являются 3-й по распространенности опухолью центральной нервной системы после менингиом и глиом, составляя до 15–20 % внутричерепных новообразований, и имеют общую распространенность клинических случаев 80–90 на 100 тыс. человек населения [2].

МикроРНК (miRNAs) — небольшие, размером приблизительно 18–22 нуклеотида, одноцепочечные некодирующие молекулы РНК. Они служат посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов путем связывания оснований с целевыми РНК-носителями (матричной РНК (мРНК)). Циркулирующие микроРНК, как свободные, так и в составе экзосом, служат средством межклеточной и межтканевой коммуникации,

а нарушение баланса их экспрессии может оказывать системное действие на весь организм.

Не вызывает сомнений тот факт, что микроРНК играют важную роль во многих биологических процессах, таких как контроль клеточного цикла, пролиферация, апоптоз, дифференцировка, и таким образом регулируют эмбриональное развитие, гемопоэз и т. д. [3]. Быстро растущая совокупность доказательств свидетельствует, что изменения спектра и уровня экспрессии микроРНК ассоциированы с возникновением, ростом и прогрессией опухолей. Некоторые микроРНК могут выступать в роли онкогенов (oncomiRs), в то время как другие микроРНК, как предполагается, являются опухолевыми супрессорами [4]. Однако следует отметить, что такое деление довольно условно, так как в зависимости от клеточного контекста и типа неоплазии одна и та же микроРНК может играть в трансформации и опухолевой прогрессии как провоцирующую, так и супрессирующую роль. Таким образом, единичные микроРНК и их панели могут быть полезны при диагностике и прогнозе онкологических заболеваний [5]. Наш обзор сосредоточен на исследованиях, посвященных вовлечению микроРНК в онкогенез гипофиза, развитию опухоли и использованию микроРНК в качестве биомаркеров и возможной терапии данной патологии.

МикроРНК и физиологические функции гипофиза

МикроРНК экспрессируются в тканях специфически, и их спектр меняется соответственно разным фазам клеточного цикла и стадиям тканевого роста, что обеспечивает дифференцировку клеток и тканей [6]. Недавно продемонстрировано участие микроРНК и в развитии гипофиза. Действительно, miR-26b регулирует экспрессию 2 основных факторов транскрипции — Lef-1 и Pit-1, которые контролируют начало дифференцировки клеток гипофиза [7].

Кроме того, в нескольких исследованиях продемонстрировано активное участие микроРНК в гормональной секреции переднего гипофиза. Экспрессию проопиомеланокортина, индуцируемого кортикотропином, отрицательно регулирует miR-375, тогда как miR-449 контролирует экспрессию генов, отвечающих за функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы в ответ на стресс [8]. Глюкокортикоиды увеличивают экспрессию miR-449, которая, в свою очередь, снижает уровень мРНК кортиколиберина [9]. Другим важным достижением является открытие регуляции экспрессии гонадотропина с помощью микроРНК. Действительно, miR-361-3p отрицательно регулирует секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тогда как miR-132 и miR-212 модулируют его экспрессию, индуцируемую гонадотропными клетками [10, 11]. Кроме того, нарушение процессинга микроРНК связано с гипофизарной дисфункцией и нейродегенерацией, что подчеркивает важность микроРНК в поддержании физиологических функций гипофиза [12]. Результаты недавнего

исследования Н. Wang и соавт. показали, что Dicer-зависимые микроРНК необходимы для контроля уровня продукции гонадотропина и фертильности у мышей [13]. Как известно, Dicer — член семейства РНКаз III нуклеазы, определяющей процессинг микроРНК. Замечено, что при удалении Dicer подавляются все микроРНК, мишенями которых являются субъединицы белков гонадотропина. Это приводит к изменению контроля уровня гормона, что вызывает репродуктивную дисфункцию и, как следствие, снижение фертильности [13]. Лютеинизирующий гормон (ЛГ), продуцируемый гонадотропными клетками, ингибируется miR-325-3p в культурах первичных клеток крысы [14]. МикроРНК также участвуют в физиологическом развитии гонадотропных клеток. Экспрессию проапоптотического белка прохитина в зрелых гонадотропах подавляет miR-27 и тем самым активирует апоптоз [15].

Недавно продемонстрировано также, что микроРНК регулируют секрецию гипофизарных гормонов задних отделов. Действительно, miR-24 идентифицирована как один из регуляторов окситоцина [16].

В исследованиях сыворотки крови в группе детей с комбинированным дефицитом гипофизарного гормона (CPHD) и тяжелым эндокринным расстройством показано, что уровень 2 микроРНК (miR-511 и miR-593), мишенью которых является PROP1 (Prop Paired-Like Homeobox 1), увеличен [17]. Мутации PROP1 — наиболее распространенная генетическая причина CPHD. Они индуцируют продукцию гормона роста (СТГ), тиреотропина и пролактина [18].

Поскольку целый ряд микроРНК необходим для нормального развития гипофиза, изменения в последовательности таких микроРНК или их экспрессии могут приводить к нарушениям физиологических функций гипофиза.

Роль микроРНК в онкогенезе аденомы гипофиза

Все большее число онкогенов (*GNAS*, *PI3KCA*, *PTTG*), генов-супрессоров опухолей (*GADD45γ*, *AIP*, *MEN1*, *PRKARIA*, *Reprimo*), структурных белков (Magmas) и эпигенетических модификаций нескольких генов (*FGFR2*, *MEGE-A*, *MEG3*) связывают с развитием и прогрессированием аденомы гипофиза [19]. Кроме того, с онкогенезом гипофиза ассоциированы изменения экспрессии белка циклина, ингибиторов циклинзависимой киназы, белка ретинобластомы (pRb) и протеинкиназы C типа дельта (PRKCD) [20, 21].

Недавно появились сообщения о фундаментальной роли микроРНК в опухолевом генезе гипофиза [19]. Ранее высказанное предположение о том, что микроРНК участвуют в развитии аденомы гипофиза, косвенно подтверждается наблюдением, что в клетках аденомы гипофиза часто обнаруживают делеции тех участков хромосомы 13, в которых локализируются miR-15a и miR-16 [22]. Результаты исследования А. Bottoni и соавт. показали, что уровень этих микроРНК

снижается в тканях аденомы по сравнению с нормальной тканью гипофиза, и что их экспрессия обратно коррелирует с диаметром опухоли [22]. Эти доказательства открыли дверь для дальнейших исследований относительно микроРНК при аденоме гипофиза. Хорошо известно, что каждый гистотип аденомы гипофиза имеет специфические биологические особенности. Вышеприведенные данные указывают на то, что профили микроРНК могут отличать аденому гипофиза от нормального гипофиза и в дальнейшем предсказать развитие того или иного гистотипа аденомы [23].

МикроРНК и ЛГ/ФСГ-секретирующая аденома гипофиза. Знания о роли микроРНК в ЛГ/ФСГ-секретирующих опухолях гипофиза все еще отсутствуют, вероятно, потому что патогенез этих новообразований менее известен по сравнению с другими формами аденомы гипофиза. Сообщалось, что уровни miR-374b, miR-548b-3p, miR-603, miR-570 и miR-663 снижаются в гонадотропных аденомах гипофиза по сравнению с нормальными тканями гипофиза [24]. Среди многих других микроРНК с aberrантной экспрессией, обнаруженных S. Liang и соавт., чаще всего наблюдаются изменения экспрессии miR-10b и miR-122. Авторы показали, что miR-10b и miR-503 являются наиболее дифференциально экспрессируемыми в ЛГ/ФСГ-секретирующих аденомах [25].

МикроРНК и СТГ-секретирующая аденома гипофиза. Известно, что некоторые микроРНК повышено экспрессируются в СТГ-секретирующих аденомах по сравнению с нормальным гипофизом, тогда как экспрессия других значительно снижается [22, 26]. На трансляцию HMGA2 непосредственно воздействуют miR-326, miR-432 и miR-570, на HMGA1 и HMGA2 — miR-34b и miR-548c-3p, а мишенью miR-326 и miR-603 является мРНК фактора транскрипции E2F1 [24]. Снижение экспрессии этих микроРНК приводит к повышению уровня продукции белков HMGA и E2F1, обычно наблюдаемых в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза. Сверхэкспрессия микроРНК, влияющих на продукцию HMGA и E2F1, уменьшает пролиферацию соматотропных клеток и отрицательно влияет на клеточный цикл опухолевой клетки [24, 26].

В качестве лекарственной терапии для СТГ-секретирующих аденом гипофиза обычно используются аналоги соматостатина пролонгированного действия. Некоторые пациенты демонстрируют устойчивость к фармакологическому лечению, что может быть связано с уменьшением чувствительности рецептора соматостатина 2-го подтипа (SSTR2). Показано, что сверхэкспрессия miR-185 ингибирует рост клеточной линии опухолевых клеток гипофиза крыс GH3 и активирует поздний апоптоз [27]. Эти результаты, даже при отсутствии прямых экспериментальных доказательств роли этой микроРНК в формировании лекарственной устойчивости, указывают на то, что miR-185 может участвовать в патогенезе данного заболевания.

Ранее было показано, что AIP действует как супрессор опухоли, а также экспрессируется в нормальной соматотропной клетке [28]. Соматотропная аденома демонстрирует высокие уровни miR-34a и miR-103 по сравнению с нормальной тканью гипофиза, и эти микроРНК способны снижать экспрессию белка AIP в модели *in vitro*, что указывает на то, что они потенциально могут быть связаны с опухолевым генезом аденомы гипофиза [29]. Что касается других микроРНК, то T. Palumbo и соавт. обнаружили, что одновременное применение ингибитора miR-26 (anti-miR-26) и аналога miR-128 (miRmimics-128) блокирует туморогенез и инвазивность клеток GH3 в соматотропной линии клеток гипофиза MtT/S [30].

МикроРНК и АКТГ-секретирующая аденома гипофиза. Современные данные свидетельствуют о том, что микроРНК являются важными элементами в патогенезе АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза. Замечено, что по сравнению с нормальным гипофизом в таких аденомах несколько микроРНК экспрессируются на низких уровнях (let-7a, miR-141, miR-143, miR-145, miR-15a, miR-150, miR-16, miR-21), тогда как другие (miR-122, miR-26a, miR-493) демонстрируют высокий уровень экспрессии [31–33].

Работ по исследованию биологических процессов и клинического значения изменений экспрессии микроРНК все еще недостаточно. На сегодняшний день обнаружено, что низкий уровень miR-141 в кортикотропных аденомах гипофиза ассоциирован с более высокой скоростью ремиссии у прооперированных пациентов [31]. Показано, что в регулировании кортикотропных клеток при аденоме гипофиза участвуют микроРНК семейства miR-26. Мишенью miR-26a является PRKCD известный регулятор многих физиологических процессов, таких как транскрипция, пролиферация, апоптоз и дифференцировка. Более того, одновременное снижение уровня miR-26b и увеличение уровня miR-128 ингибируют способность АКТГ-секретирующей линии клеток аденомы гипофиза мыши (AtT-20) к инвазии и образованию новых колоний, регулируя путь PTEN-АКТ [30]. Эти результаты показывают, что miR-26 может играть одну из ключевых ролей в контроле роста клеток и развитии клеточного цикла АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза.

МикроРНК и пролактинсекретирующая аденома гипофиза. Сообщалось, что экспрессия miR-493 и miR-432 положительно коррелирует с уровнями пролактина в сыворотке, тогда как экспрессия miR-342-3p положительно коррелирует с инвазивностью опухоли [34]. Экспрессия miR-16–1 отрицательно коррелирует с экспрессией аргинил-тРНК-синтазы (RARS) и непосредственно ассоциирована с секрецией тРНК-взаимодействующего фактора p43. Последний не только способен модулировать активность RARS, но представляет собой провоспалительный цитокин с важными противоопухолевыми функциями. Эти результаты показывают, что miR-16–1 контролирует некоторые

молекулярные компоненты, вовлеченные в рост лактотрофной опухоли гипофиза [23].

В тканях аденомы гипофиза на низком уровне по сравнению с нормальным гипофизом экспрессируются miR-300, miR-329, miR-381 и miR-655. Пониженная экспрессия этих микроРНК, мишенью которых является мРНК гена, кодирующего белок PTTG1, влияющий на жизнеспособность и пролиферацию гипофизарных клеток как *in vivo*, так и *in vitro*, снижает подвижность клеток и увеличивает программированную гибель клеток в 2 клеточных линиях аденомы крысы, клетках MMQ и GH [35].

МикроРНК и гормонально-неактивная аденома гипофиза. Н. Butz и соавт. провели крупное исследование, посвященное микроРНК в тканях нефункциональных аденом. Они сравнили уровни экспрессии 670 микроРНК у 10 пациентов с гормонально-неактивной аденомой гипофиза и у 10 здоровых доноров. Было показано, что экспрессия 92 микроРНК повышена, а 70 — снижена. Они идентифицировали miR-124, miR-515-5p и miR-872 только в опухолевых образцах, а miR-198, miR-299-5p, miR-497, miR-548c-3p и miR-622 только в нормальных тканях. Анализ показал, что специфическое подмножество этих микроРНК может быть связано с пониженным уровнем трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) и изменением экспрессии некоторых молекулярных компонентов сигнального пути TGF (Smad3, Smad6, Smad9, MEG и DLK1) [36].

Белок Wee1, митотический ингибитор, способный блокировать клеточный цикл в фазе G2, в нефункциональных аденомах гипофиза обычно характеризуется низким уровнем продукции по сравнению с нормой. Обнаружено, что 3 микроРНК (miR-128, miR-155 и miR-516a-3p), мишенью которых является мРНК Wee1, в нефункциональных аденомах высокоэкспрессированы. Проводилась и экспериментальная трансфекция экзогенных микроРНК. Индуцированная сверхэкспрессия miR-128, miR-155 и miR-516a-3p снижала уровень Wee1 и жизнеспособность клеток HeLa. Эти результаты позволяют предположить, что данные микроРНК участвуют в опухолевом генезе гипофиза [37].

Роль микроРНК в регуляции процессов роста и инвазии опухолевых клеток

В подгруппе гормонально-неактивных аденом профилирование экспрессии микроРНК успешно дифференцирует микроаденомы и макроаденомы [23]. Среди других дифференциально экспрессируемых микроРНК особое значение имеет повышенная регуляция miR-140 в макроаденомах. А.М. Cheng и соавт. ингибировали экспрессию многих микроРНК, включая miR-140, и именно в этом случае наблюдали снижение роста клеток [38]. Это говорит о том, что избыточная экспрессия miR-140 в нефункциональных аденомах гипофиза может привести к пролиферации клеток и способствовать развитию опухоли [23].

Другие микроРНК, экспрессируемые в аденомах гипофиза, также могут контролировать клеточную пролиферацию. Недавно опубликовано сообщение о снижении уровня miR-107 в спорадической ткани аденомы гипофиза по сравнению с нормой. Авторы исследовали влияние miR-107 на клеточную пролиферацию и образование колоний в клеточных линиях крысы и человека. Результаты привели их к выводу, что в клетках гипофиза miR-107 функционирует как супрессор опухолевого роста, что свидетельствует о ее потенциальной роли в патогенезе аденомы [39].

Следует заметить, что данные относительно взаимосвязи между экспрессией miR-15a и miR-16-1 и размером опухоли достаточно противоречивы. Продемонстрировано, что сниженная экспрессия этих микроРНК в СТГ- и пролактинсекретирующих макроаденомах коррелирует с большим диаметром опухоли, что свидетельствует о том, что они влияют на ее рост [22]. Это совпадает с тем фактом, что гены *miR-15a* и *miR-16-1* расположены в хромосомной области 13q14, часто делецируемой в клетках опухолей гипофиза [40]. Делеция 13q14 связана с агрессивным поведением аденом гипофиза и развитием карцином, что свидетельствует об участии генов данного локуса в прогрессии аденом [41]. В отличие от результатов А. Bottoni и соавт., F.C. Amaral и соавт. показали отсутствие связи низкой экспрессии miR-15a и miR-16-1 с размером опухоли в аденомах АКТГ [31]. В других работах среди микроРНК, дифференциально экспрессирующихся в клетках СТГ-секретирующих макро- и микроаденом, уменьшенная экспрессия miR-15a также обнаруживалась, но не коррелировала с размером опухоли [31]. Расхождение может быть связано с недостаточным размером выборки для статистического анализа. В совокупности эти данные касаются только уменьшения экспрессии miR-15a и miR-16-1 при аденоме гипофиза.

Исследования функций микроРНК дают некоторые представления о прогрессии гипофизарных опухолей, хотя инвазия и метастазы при новообразованиях гипофиза редки. Что касается исследований при других онкопатологиях, следует отметить, что значительная корреляция сверхпродукции белка HMGA2 с инвазией опухолевых клеток обнаружена при раке молочной железы и раке желудка [42]. При инвазивном росте опухоли устойчивое окрашивание HMGA2 и снижение экспрессии Е-кадгерина наблюдались в образцах плоскоклеточных карцином ротовой полости [43]. Результаты предыдущих исследований показали, что опухолеспецифическое подавление Е-кадгерина и N-кадгерина связано также и с инвазивностью аденомы гипофиза [44]. HMGA2 может быть вовлечен в инвазию опухолевых клеток из-за его участия в эпителиально-мезенхимальном переходе. Поскольку микроРНК группы let-7 регулирует экспрессию HMGA2 в аденомах гипофиза, let-7 также может играть роль в инвазии аденомы гипофиза. В исследовании F.C. Amaral и соавт., продемонстрировавшем отсутствие связи экспрессии

микроРНК с размером опухоли у пациентов с АКТГ-секретирующими гипофизарными опухолями со сниженной экспрессией miR-141, высказано предположение о том, что miR-141 может регулировать экспрессию генов гипофиза, вовлеченных в локальную инвазию [31]. Секурин (PTTG1) является мишенью как miR-126, так и miR-381, которые подавлены в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза [45]. PTTG1 сверхэкспрессируется в большинстве аденом гипофиза и участвует в инвазии опухолей [46]. Таким образом, miR-126 и miR-381 могут регулировать инвазию аденомы гипофиза, подавляя экспрессию PTTG1.

T. Palumbo и соавт. идентифицировали высокие уровни miR-26b и низкие уровни miR-128 в СТГ-секретирующих опухолях гипофиза [30]. Интересно, что ингибирование miR-26b и сверхэкспрессия miR-128 оказали синергетический эффект на подавление опухоленности и инвазивности опухолей гипофиза. Поскольку дерегулирование PTEN и BMI1 коррелирует с инвазивным и метастатическим фенотипом нескольких типов опухолей человека, возможно, что miR-26b и miR-128 регулируют инвазивность опухолевых клеток гипофиза напрямую через PTEN и BMI1 соответственно [47]. Поскольку метастатические карциномы гипофиза встречаются редко, эти данные свидетельствуют о том, что измененная экспрессия микроРНК может предоставлять диагностическую информацию для стратификации аденомы и карциномы гипофиза до начала метастазирования.

МикроРНК в качестве биомаркеров аденомы гипофиза

Гипофиз, как известно, хорошо васкуляризирован, и опухоли гипофиза имеют характерные микрососудистые сети, о чем свидетельствует компьютерный анализ на основе фракталов [1]. Хорошая васкуляризация гипофиза и опухоли указывает на большую вероятность обнаружения молекул в системном кровотоке пациентов. Секретируемые в кровоток гормоны гипофиза используются в качестве биомаркеров для диагностики или наблюдения. Аберрантные микроРНК также были предложены в качестве потенциальных биомаркеров рецидива опухоли гипофиза [22, 23, 48]. Идентификация таких биомаркеров будет иметь значение в первую очередь в случае гормонально неактивных аденом, которые в основном состоят из гонадотропных клеток, поскольку повышенный уровень циркулирующего гонадотропного гормона обычно не вызывает клинических симптомов у пациентов и не используется в качестве биологического маркера опухоли.

Существует мнение о том, что микроРНК могут выступать в качестве идеальных биомаркеров для раннего выявления, прогнозирования и диагностики опухолей. Биомаркеры опухолевого роста должны быть специфическими; уровень аберрантной экспрессии, обнаруженной в сыворотке, плазме, моче или других биологических жидкостях, должен соответствовать

степени развития опухоли [49]. МикроРНК активно высвобождаются опухолевыми клетками и могут служить в качестве неинвазивных маркеров для диагностики опухолей. Циркулирующие микроРНК могут быть связаны с тканевой экспрессией микроРНК, что подтверждает гипотезу о том, что спектр циркулирующих микроРНК, ассоциированных с возникновением неоплазий, может отражать состояние специфических опухолей. В настоящее время не проводятся исследования по профилированию циркулирующих микроРНК как биомаркеров для аденомы гипофиза. Тем не менее Q. Wang и соавт. исследовали уровни 3 микроРНК (miR-21, miR-128 и miR-342-3p), используемых в качестве контроля при идентификации биомаркеров для глиом, в плазме 10 пациентов с аденомами гипофиза. Авторы пришли к выводу, что эти микроРНК могут продуцироваться только клетками глиомы и, таким образом, специфичны для данной опухоли [50]. В недавнем исследовании B.N. Kelly и соавт. обнаружили, что 4 микроРНК дифференциально экспрессированы у индивидуумов, получающих терапевтические замещающие дозы рекомбинантного человеческого гормона роста по сравнению с лицами с естественным высоким уровнем гормона роста и нормальным контролем [51].

Применение микроРНК в терапевтических целях

Шанс, что микроРНК могут представлять собой инновационное терапевтическое средство — одна из главных захватывающих идей предыдущего десятилетия. Гипотеза, которая по-прежнему существует сегодня, имеет ряд проблем для практического осуществления. Тем не менее разработаны технологии для управления функциями микроРНК *in vivo*. Существуют 3 подхода в подавлении функции микроРНК: генерация генетических модификаций у животных, применение губок микроРНК (miRNA sponges) и олигонуклеотидов, представляющих собой последовательности anti-miR. Существуют также подходы к увеличению экспрессии отдельных микроРНК: генерация трансгенных животных с системными или органоспецифическими особенностями, трансфекция экзогенных аналогов микроРНК (miRNAmimics) и регуляция микроРНК на векторной основе [52, 53]. На сегодняшний день эффективность терапии на основе микроРНК продемонстрирована в отношении новообразований у животных моделей. Высказывалось предположение о том, что «супрессия» онкогенной miR-21 может представлять собой терапевтическую стратегию и при новообразованиях гипофиза [48].

Способность микроРНК регулировать множество генов делает их подходящими для инновационной терапевтической стратегии. Однако в то время как эта способность, с одной стороны, дает определенные преимущества для контроля некоторых сигнальных путей, с другой — она может увеличить количество нежелательных побочных эффектов, что затрудняет терапевтическое использование микроРНК [54].

Заключение

МикроРНК являются ключевыми регуляторами экспрессии генов и выполняют важные физиологические функции во многих тканях, включая гипофиз. Сегодня известно, что микроРНК участвуют также в генезе аденомы гипофиза. Научное сообщество достигло большого успеха, идентифицируя ряд микроРНК с измененной экспрессией в опухолях гипофиза. Поскольку опухоли передней доли гипофиза проявляют различное поведение в зависимости от гистотипа, было бы целесообразно классифицировать микроРНК, относящиеся к определенному классу опухолей. Действительно, их экспрессия специфична в отношении различных гистотипов и мо-

жет коррелировать с размером опухоли и другими клиничко-патологическими особенностями. Несмотря на наличие достоверных доказательств того, что микроРНК задействованы в гипофизарном неопластическом процессе, конкретные механизмы их участия малоизвестны. Современные молекулярно-биологические исследования направлены на определение мишеней отдельных микроРНК и их кластеров, что, безусловно, позволит в дальнейшем добиться тонкой регуляции сигнальных путей, нарушения которых ассоциированы с той или иной патологией. Эти достижения дадут нам возможность манипулировать функциями микроРНК для использования в терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Di Ieva A., Rotondo F., Syro L.V. et al. Aggressive pituitary adenomas — diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(7):423–35. DOI: 10.1038/nrendo.2014.64. PMID: 24821329.
- Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014;117(3):379–94. DOI: 10.1007/s11060-013-1354-5. PMID: 24481996.
- Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004;431(7006):350–5. DOI: 10.1038/nature02871. PMID: 15372042.
- Gartel A.L., Kandel E.S. MiRNAs: little known mediators of oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 2008;18(2):103–10. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.01.008. PMID: 18295504.
- Zhang J.X., Song W., Chen Z.H. et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1295–306. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70491-1. PMID: 24239208.
- Wienholds E., Kloosterman W.P., Miska E. et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005;309(5732):310–1. DOI: 10.1126/science.1114519. PMID: 15919954.
- Zhang Z., Florez S., Gutierrez-Hartmann A. et al. MicroRNAs regulate pituitary development, and microRNA 26b specifically targets lymphoid enhancer factor 1 (Lef-1), which modulates pituitary transcription factor 1 (Pit-1) expression. *J Biol Chem* 2010;285(45):34718–28. DOI: 10.1074/jbc.M110.126441. PMID: 20807761.
- Zhang N., Lin J.K., Chen J. et al. MicroRNA 375 mediates the signaling pathway of corticotropin-releasing factor (CRF) regulating pro-opiomelanocortin (POMC) expression by targeting mitogen-activated protein kinase 8. *J Biol Chem* 2013;288(15):10361–73. DOI: 10.1074/jbc.M112.425504. PMID: 23430746.
- Nemoto T., Mano A., Shibasaki T. MiR-449a contributes to glucocorticoid-induced CRF-R1 downregulation in the pituitary during stress. *Mol Endocrinol* 2013;27(10):1593–602. DOI: 10.1210/me.2012-1357. PMID: 23893957.
- Ye R.S., Xi Q.Y., Qi Q. et al. Differentially expressed miRNAs after GnRH treatment and their potential roles in FSH regulation in porcine anterior pituitary cell. *PLoS One* 2013;8(2):57–156. DOI: 10.1371/journal.pone.0057156. PMID: 23451171.
- Godoy J., Nishimura M., Webster N.J. Gonadotropin-releasing hormone induces miR-132 and miR-212 to regulate cellular morphology and migration in immortalized LbetaT2 pituitary gonadotrope cells. *Mol Endocrinol* 2011;25(5):810–20. DOI: 10.1210/me.2010-0352. PMID: 21372146.
- Schneeberger M., Altirriba J., García A. et al. Deletion of miRNA processing enzyme Dicer in POMC-expressing cells leads to pituitary dysfunction, neurodegeneration and development of obesity. *Mol Metab* 2012;2(2):74–85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.10.001. PMID: 24199146.
- Wang H., Graham I., Hastings R. et al. Gonadotrope-specific deletion of Dicer results in severely suppressed gonadotropins and fertility defects. *J Biol Chem* 2015;290(5):2699–714. DOI: 10.1074/jbc.M114.621565. PMID: 25525274.
- Hsueh S.Y., Hsueh A.J. Human stresscopin and stresscopin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor. *Nat Med* 2001;7(5):605–11. DOI: 10.1038/87936. PMID: 11329063.
- Savulescu D., Feng J., Ping Y.S. et al. Gonadotropin-releasing hormone-regulated prohibitin mediates apoptosis of the gonadotrope cells. *Mol Endocrinol* 2013;27(11):1856–70. DOI: 10.1210/me.2013-1210. PMID: 24085822.
- Choi J.W., Kang S.M., Lee Y. et al. MicroRNA profiling in the mouse hypothalamus reveals oxytocin-regulating microRNA. *J Neurochem* 2013;126(3):331–37. DOI: 10.1111/jnc.12308. PMID: 23682839.
- Hu Y., Wang Q., Wang Z. et al. Circulating microRNA profiles and the identification of miR-593 and miR-511 which directly target the PROP1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *Int J Mol Med* 2015;35(2):358–66. DOI: 10.3892/ijmm.2014.2016. PMID: 25434367.
- Deladoey J., Fluck C., Buyukgebiz A. et al. “Hot spot” in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1645–50. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5681. PMID: 10323394.
- Jiang X., Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: an update. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28(4):245–54. DOI: 10.3803/EnM.2013.28.4.245. PMID: 24396688.
- Quereda V., Malumbres M. Cell cycle control of pituitary development and disease. *J Mol Endocrinol* 2009;42(2):75–86. DOI: 10.1677/JME-08-0146. PMID: 18987159.
- Gentilin E., Di Pasquale C., Gagliano T. et al. Protein Kinase C Delta restrains growth in ACTH-secreting pituitary adenoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 2016;419:252–8. DOI: 10.1016/j.beem.2016.10.002. PMID: 26522132.
- Bottoni A., Piccin D., Tagliati F. et al. MiR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*

- 2005;204(1):280–5. DOI: 10.1002/jcp.20282. PMID: 15648093.
23. Bottoni A., Zatelli M.C., Ferracin M. et al. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol* 2007;210(2): 370–7. DOI: 10.1002/jcp.20832. PMID: 17111382.
24. D'Angelo D., Palmieri D., Mussnich P. et al. Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regulation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):1128–38. DOI: 10.1210/jc.2011–3482. PMID: 22564666.
25. Liang S., Chen L., Huang H., Zhi D. The experimental study of miRNA in pituitary adenomas. *Turk Neurosurg* 2013;23(6): 721–7. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.7425–12.1. PMID: 24310454.
26. Leone V., Langelia C., D'Angelo D. et al. Mir-23b and miR-130b expression is downregulated in pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol* 2014;390(1–2):1–7. DOI: 10.1016/j.mce.2014.03.002. PMID: 24681352.
27. Fan X., Mao Z., He D. et al. Expression of somatostatin receptor subtype 2 in growth hormonesecreting pituitary adenoma and the regulation of miR-185. *J Endocrinol Invest* 2015;38(10):1117–28. DOI: 10.1007/s40618-015-0306-7. PMID: 26036598.
28. Leontiou C.A., Gueorguiev M., van der Spuy J. et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2390–401. DOI: 10.1210/jc.2007–2611. PMID: 18381572.
29. Dénes J., Kasuki L., Trivellin G. et al. Regulation of arylhydrocarbon receptor interacting protein (AIP) protein expression by MiR-34a in sporadic somatotropinomas. *PLoS One* 2015;10:107–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0117107.
30. Palumbo T., Fauz F.R., Azevedo M. et al. Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatomammotrophic tumor growth through activation of the PTEN-AKT pathway. *Oncogene* 2013;32(13):1651–9. DOI: 10.1038/onc.2012.190. PMID: 22614013.
31. Amaral F.C., Torres N., Saggioro F. et al. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1): 320–3. DOI: 10.1210/jc.2008–1451. PMID: 18840638.
32. Stilling G., Sun Z., Zhang S. et al. MicroRNA expression in ACTH producing pituitary tumors: up-regulation of microRNA-122 and -493 in pituitary carcinomas. *Endocrine* 2010;38(1):67–75. DOI: 10.1007/s12020-010-9346-0. PMID: 20960104.
33. Gentilin E., Tagliati F., Filieri C. et al. MiR-26a plays an important role in cell cycle regulation in ACTH-secreting pituitary adenomas by modulating protein kinase Cδ. *Endocrinology* 2013;154(5): 1690–700. DOI: 10.1210/en.2012–2070. PMID: 23525216.
34. Chen Y.X., Li Q., Wang C.D. et al. Differential expression analysis of prolactinoma-related microRNAs. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92(5):320–3. PMID: 22490835.
35. Liang H.Q., Wang R.J., Diao C.F. et al. The PTTG1-targeting miRNAs miR-329, miR-300, miR-381, and miR-655 inhibit pituitary tumor cell tumorigenesis and are involved in a p53/PTTG1 regulation feedback loop. *Oncotarget* 2015;6(30):29413–27. DOI: 10.18632/oncotarget.5003. PMID: 26320179.
36. Butz H., Likó I., Czirják S. et al. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFβ pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2011;14(2):112–24. DOI: 10.1007/s11102-010-0268-x. PMID: 21063788.
37. Butz H., Likó I., Czirják S. et al. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):181–91. DOI: 10.1210/jc.2010–0581. PMID: 20668041.
38. Cheng A.M., Byrom M.W., Shelton J., Ford L.P. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2005;33(4):1290–7. DOI: 10.1093/nar/gki200. PMID: 15741182.
39. Trivellin G., Igreja S., Garcia E. et al. MiR-107 inhibits the expression of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) and is potentially involved in pituitary tumorigenesis. *Endocr Abstr* 2011;25. DOI: 10.1152/ajpendo.00546.2011.
40. Fan X., Paetau A., Aalto Y. et al. Gain of chromosome 3 and loss of 13q are frequent alterations in pituitary adenomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;128(2):97–103. DOI: 10.1016/S0165-4608(01)00398-3. PMID: 11463446.
41. Zatelli M.C., degli Uberti EC. MicroRNAs and possible role in pituitary adenomas. *Semin Reprod Med* 2008;26(6):453–60. DOI: 10.1055/s-0028-1096125. PMID: 18951327.
42. Motoyama K., Inoue H., Nakamura Y. et al. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 microRNA family. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2334–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07–4667. PMID: 18413822.
43. Miyazawa J., Mito A., Kawashiri S. et al. Expression of mesenchyme-specific gene *HMGA2* in squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Cancer Res* 2004;64(6): 2024–9. DOI: 10.1158/0008-5472. PMID: 15026339.
44. Qian Z.R., Sano T., Yoshimoto K. et al. Tumor-specific downregulation and methylation of the CDH13 (H-cadherin) and CDH1 (E-cadherin) genes correlate with aggressiveness of human pituitary adenomas. *Mod Pathol* 2007;20(12):1269–77. DOI: 10.1038/modpathol.3800965. PMID: 17873891.
45. Mao Z.G., He D.S., Zhou J. et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas. *Diagn Pathol* 2010;5:79. DOI: 10.1186/1746-1596-5-79. PMID: 21138567.
46. Salehi F., Kovacs K., Scheithauer B.W. et al. Pituitary tumor-transforming gene in endocrine and other neoplasms: a review and update. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(3):721–43. DOI: 10.1677/ERC-08-0012. PMID: 18753362.
47. Guo B.H., Feng Y., Zhang R. et al. Bmi-1 promotes invasion and metastasis, and its elevated expression is correlated with an advanced stage of breast cancer. *Mol Cancer* 2011;10(1):10. DOI: 10.1186/1476-4598-10-10. PMID: 21276221.
48. Shi X., Tao B., He H. et al. MicroRNAs-based network: a novel therapeutic agent in pituitary adenoma. *Med Hypotheses* 2012;78(3):380–4. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.12.001. PMID: 22222153.
49. Zen K., Zhang C.Y. Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Med Res Rev* 2012;32(2):326–48. DOI: 10.1002/med.20215. PMID: 22383180.
50. Wang Q., Li P., Li A. et al. Plasma specific miRNAs as predictive biomarkers for diagnosis and prognosis of glioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31:97. DOI: 10.1186/1756-9966-31-97. PMID: 23174013.
51. Kelly B.N., Haverstick D.M., Lee J.K. et al. Circulating microRNA as a biomarker of human growth hormone administration to patients. *Drug Test Anal* 2014;6(3):234–8. DOI: 10.1002/dta.1469. PMID: 23495241.
52. Jordan S.D., Kruger M., Willmes D.M. et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol* 2011;13(4):434–46. DOI: 10.1038/ncb2211. PMID: 21441927.
53. Henry J.C., Azevedo-Pouly A.C., Schmittgen T.D. MicroRNA replacement therapy for cancer. *Pharm Res* 2011;28(12): 3030–42. DOI: 10.1007/s11095-011-054. PMID: 21879389.
54. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика канцерогенеза. Креативная хирургия и онкология 2017;7(3):60–7. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Epigenetics of carcinogenesis. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2017;7(3):60–7. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность рецензентам и сотрудникам научной редакции журнала «Успехи молекулярной онкологии» за проделанную ими работу по устранению недочетов данной статьи и предоставленную возможность ее публикации.

Acknowledgements. The authors sincerely thank the reviewers and editorial staff of the Advances of Molecular Oncology journal for their work on improving the shortcomings of this work and the opportunity to publish it.

Вклад авторов

И.Ф. Гареев: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи;

О.А. Бейлерли: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I. F. Gareev: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design, article writing, article editing;

O. A. Beylerli: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

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

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

ORCID of authors

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.04.2018. **Принята к публикации:** 15.05.2018

Article received: 02.04.2018. **Accepted for publication:** 15.05.2018