

Received: 06.07.2020
Accepted: 01.02.2021
Published: 29.06.2021

Potencjalne kliniczne zastosowanie cząsteczek miRNA w diagnostyce raka prostaty

Potential clinical use of miRNA molecules in the diagnosis of prostate cancer

Paweł Porzycki

Oddział Urologii Szpitala Miejskiego, Rzeszów

Streszczenie:

Rak gruczołu krokowego (PCa) jest najczęstszym rodzajem nowotworu wśród mężczyzn w Europie i dotyczy to niemal całego świata. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych oraz rozpoznania opierają się na pomiarach antygenu swoistego prostaty (PSA) i badaniu gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę (DRE). Obie metody diagnostyczne najczęściej wskazują na konieczność wykonania biopsji prostaty. Ograniczona specyfika testu PSA powoduje jednak potrzebę opracowania nowych i lepszych narzędzi diagnostycznych. W ciągu ostatnich kilku lat, nowe podejście diagnostyczne, zapewniają biomarkery molekularne, które jako alternatywa PSA, zostały wprowadzone do użytku klinicznego. Nowoczesne biomarkery umożliwiają wykorzystywanie ich nie tylko jako nieinwazyjne narzędzia diagnostyczne, ale także zapewniają śledzenie zmian na każdym etapie choroby oraz ocenę agresywności guza i monitorowanie procesu terapeutycznego. Najbardziej obiecującą grupą są markery molekularne, wśród których dużą nadzieję wiąże się z wykorzystaniem pozakomórkowych cząstek mikroRNA (miRNA, miR). miRNA tworzą klasę małych o długości około 22 nukleotydów, niekodujących cząsteczek RNA, które biorą udział w potranskrypcyjnej regulacji ekspresji licznych genów. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą roli miRNA w PCa, w tym dane dotyczące szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR signaling), cyklu komórkowego, procesu przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT), rakowych komórek macierzystych (CSC), a nawet rolę miRNA jako narzędzia terapeutycznego PCa. Znaleźnienie lepszych biomarkerów PCa, na bazie miRNA, zastępujących obecny pomiar PSA, jest bardzo potrzebne w nowoczesnej praktyce onkologicznej.

Słowa kluczowe:

biomarkery, diagnoza, mikroRNA, rokowanie, rak prostaty

Summary:

Prostate cancer (PCa) is the most common type of cancer among men in Europe and this applies to almost the whole world. Current recommendations for screening and diagnosis are based on prostate specific antigen (PSA) measurements and the digital rectal examination (DRE). Both of them trigger the prostate biopsy. Limited specificity of the PSA test brings, however, a need to develop new and better diagnostic tools. In the last few years, new approaches for providing significantly better biomarkers, an alternative to PSA, have been introduced. Modern biomarkers show improvement not only as a diagnostic procedure, but also for staging, evaluating aggressiveness and managing the therapeutic process. The most promising group are molecular markers; among them microRNAs (miRNAs, miRs) are most frequent. miRNAs represent a class of about 22 nucleotides long, small non-coding RNAs, which are involved in gene expression regulation at the post-transcriptional level. This article reports a revision about the role of miRNAs in PCa including data of Androgen Receptor (AR) signaling, cell cycle, epithelial mesenchymal transition (EMT) process, cancer stem cells (CSCs) regulation and even the role of miRNAs as PCa therapeutic tool. Finding better PCa biomarkers, replacing the current PSA measurement, is firmly needed in modern oncology practice.

Keywords:

biomarkers, diagnosis, microRNAs, prognosis, prostate cancer

GICID	01.3001.0015.0030
DOI:	10.5604/01.3001.0015.0030
Word count:	5 521
Tables:	2
Figures:	3
References:	61

Adres autora: lek. med. Paweł Porzycki, Oddział Urologii Szpitala Miejskiego w Rzeszowie, ul. Rycerska 4, 35-241 Rzeszów; ORCID ID 0000-0003-2280-3827; e-mail: pawel.porzycki@gmail.com

Wykaz skrótów: (↑) – nadprodukcja (over expressed); (↓) – zmniejszona produkcja (down-regulated); **AMO** – oligonukleotydy antymiRNA; **AR** – receptor androgenowy; **AR signaling** – szlak sygnałowy receptora androgenowego (androgen receptor signaling pathway); **AS** – aktywny nadzór (active surveillance); **AUC** – powierzchnia pod krzywą ROC (area under the ROC – the higher AUC, the better test performs); **BPH** – łagodny rozrost gruczołu krokowego (benign prostatic hyperplasia); **CRPC** – rak prostaty oporny na kastrację (castrate resistant prostate cancer); **csPCa** – rak istotny (agresywny) klinicznie (clinical significant prostate cancer); **CSCs** – nowotworowe komórki macierzyste (cancer stem cells); **DRE** – badanie palcem przez odbyt (digital rectal examination); **EAU** – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology); **EMT** – przejście epithelialno-mezenchymalne (epithelial-mesenchymal transition); **EV** – pęcherzyki pozakomórkowe (extracellular vesicles); **HDL** – lipoproteina o wysokiej gęstości (high density lipoprotein); mikroRNA (microRNA, miR, miRNA); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji; **NPV** – negatywna wartość predykcyjna (negative predictive value); **PCa** – rak prostaty (prostate cancer); **PCA3** – antygen raka prostaty 3 (prostate cancer antigen 3); **PHI** – prostate health index; **PPV** – pozytywna wartość predykcyjna (positive predictive value); **PSA** – swoisty antygen sterczowy (prostate specific antigen); **ROC** – krzywa ROC ze współczynnikami (czułość i specyficzność) pozwala rozróżnić i weryfikować jakość klasyfikacji obiektów (receiver operating characteristic curve); **RT-qPCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (reverse transcription polymerase chain reaction).

WPROWADZENIE

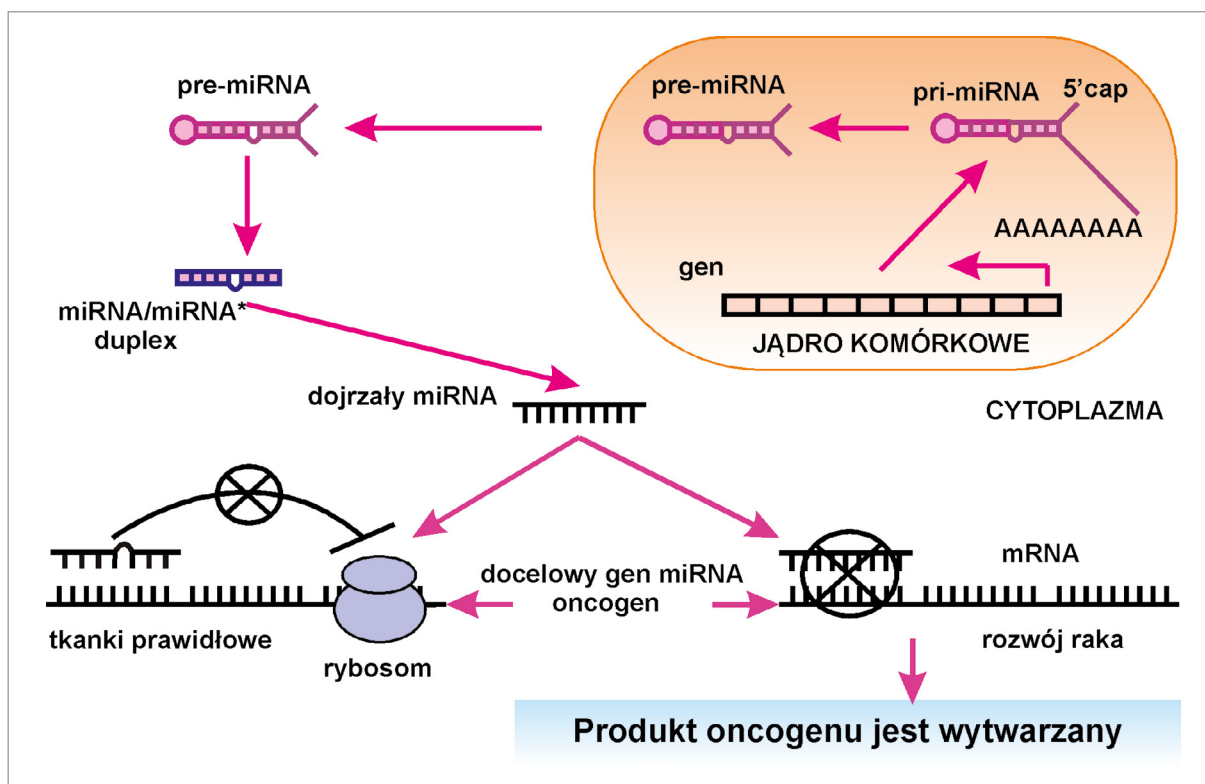
Występowanie raka prostaty (prostate cancer - PCa) ocenianego na świecie na ponad 3,6 mln to globalny problem medyczny [13]. Oszacowanie liczby PCa w USA w 2018 r. wykazało prawie 164 690 nowych przypadków i w przybliżeniu 29 430 zgonów z powodu PCa. Rak prostaty dotyka prawie 30% populacji mężczyzn w wieku powyżej 50 lat, ale tylko u 10% z nich zostanie rozpoznany rak istotny klinicznie (clinical significant prostate cancer - csPCa), wymagający leczenia [35]. Obecnie PCa jest rozpoznawany na podstawie badania DRE (digital rectal examination) palcem przed odbyt i stężenia PSA (prostate specific antigen), jako standardowego biomarkera w surowicy. Jednak DRE charakteryzuje się niską czułością, podczas gdy PSA jest narządowo-, a nie nowotworowo-swoisty i ma małą dodatnią wartość predykcyjną (30-35%). Oznaczenie PSA ma więc niewielką swoistość, ponieważ jest swoisty dla gruczołu krokowego, a nie dla raka gruczołu krokowego [49]. Prawidłowe rozpoznanie PCa opiera się na histopatologicznej weryfikacji przez wykonanie wielomiejscowej, rdzeniowej biopsji stercza. Od dłuższego czasu, wielomiejscowa, systematyczna biopsja stercza (10-12 – pobieranych próbek – rdzeni tkankowych) jest uznawana za referencyjną, najlepszą metodę diagnostyczną, mimo niskiej wykrywalności raka, na poziomie 20-30%. Poza tym, jest procedurą inwazyjną z możliwością wystąpienia istotnych powikłań, takich jak krwawienie, zatrzymanie moczu, zakażenie, a nawet posocznica. Natomiast niewielka swoistość PSA jest przyczyną wykonywania niepotrzebnych biopsji, a także roz-

poznać nowotworów o powolnym przebiegu, które nie wymagają radykalnego leczenia.

Testy z użyciem biomarkerów, stosowanych w diagnostyce raka prostaty, powinny być minimalnie inwazyjne. Na przykład, „płynna biopsja” (liquid biopsy), jako nowe narzędzie diagnostyczne, jest cennym źródłem biomarkerów (np. pozakomórkowe mikroRNA) i jest coraz częściej stosowana w praktyce klinicznej, jako alternatywa standardowych zabiegów inwazyjnych pozyskiwania tkanek/komórek nowotworu (biopsja). Dlatego istnieje pilna potrzeba opracowania nowych, nieinwazyjnych markerów umożliwiających:

- wczesne wykrycie agresywnych nowotworów (csPCa), zwłaszcza gdy PSA jest poniżej 4 ng/ml;
- unikanie wykonywania niepotrzebnych biopsji u mężczyzn z wysokim PSA spowodowanym np. łagodnym rozrostem gruczołu krokowego BPH (benign prostatic hyperplasia) lub zapaleniem stercza oraz
- identyfikację pacjentów będących w trakcie postępowania onkologicznego - aktywnego nadzoru AS (active surveillance), u których występuje rak prostaty nieistotny klinicznie [4].

Większość obiecujących biomarkerów PCa w moczu jest wykrywanych testami, np. ExoDx™ (Intelliscare, MA, USA), który wykorzystuje egzosomalny RNA, a mający zastosowanie w celu zmniejszania częstości wykonywania niepotrzebnych biopsji stercza. Test MiPS, wykrywa TMPRSS2:



Ryc. 1. Mechanizm działania genu supresorowego miRNA w powstawaniu PCa. Dojrzałe miRNA, które wiążą się z docelowymi mRNA z niedoskonałą komplementarnością blokują ekspresję genu docelowego na poziomie translacji białka. Zmniejszenie lub usunięcie dojrzałego miRNA, który działa jako supresor nowotworu, prowadzi do nieodpowiedniej ekspresji mRNA – docelowej onkoproteiny i ostatecznie do powstawania nowotworu

transkrypty fuzyjne genu ERG, które wydają się wskazywać na agresywność PCa po biopsji [50].

Test SelectMDx jest oparty na izolacji biomarkera mRNA w próbce moczu. Obecność mRNA *HOXC6* i *DLX1* umożliwia oszacowanie, zarówno obecności PCa w biopsji, jak i wystąpienie raka podwyższonego ryzyka (high risk PCa) [51]. Marker molekularny PCA3 (prostate cancer antigen 3) wykrywany w moczu (testem Progenisa), w połączeniu z danymi klinicznymi pacjenta jest obecnie zawarty w wytycznych EAU (European Association of Urology), jako czynnik wskazujący na ewentualną konieczność wykonania powtórnej biopsji stercza [54].

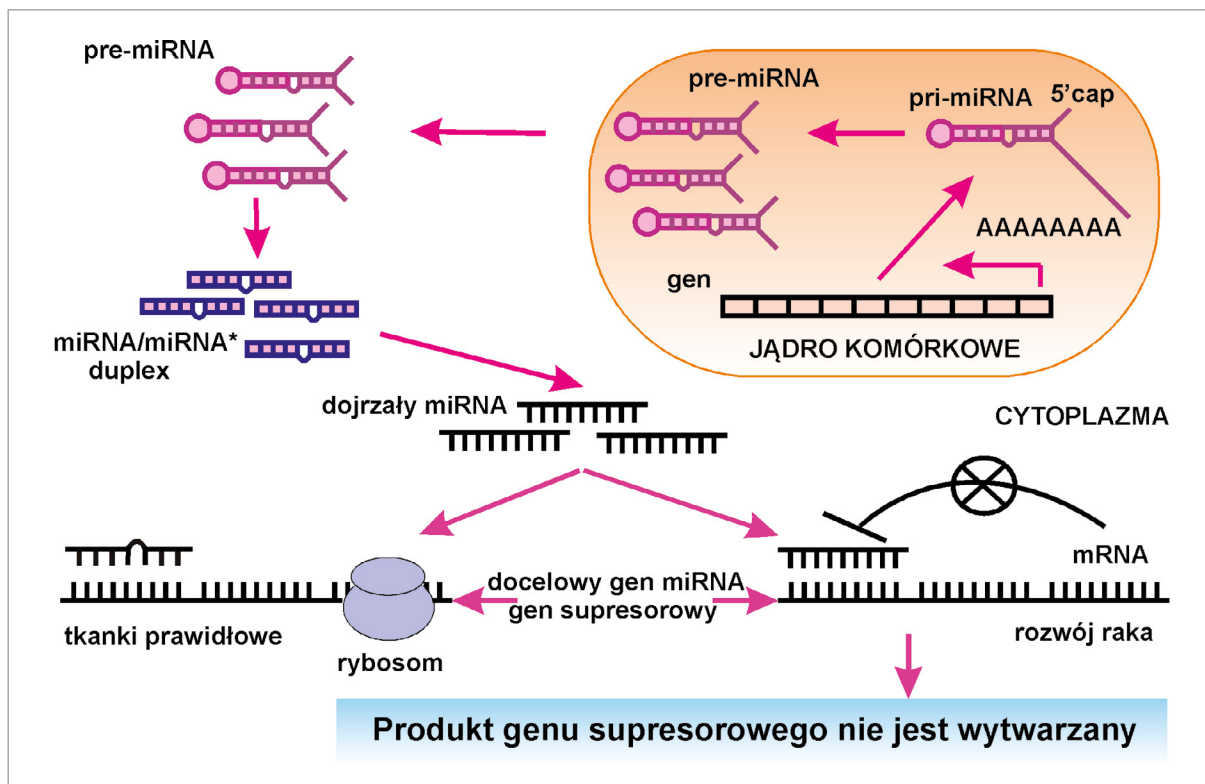
Istnieją również testy mierzące określony panel kallikrein w surowicy lub osoczu, które są obecnie komercyjnie dostępne, np. PHI (prostate health index), który łączy trzy odmiany PSA: wolny-, całkowity-PSA i [-2]pro-PSA, czy 4KScore, który łączy cztery odmiany PSA: wolny, nie-naruszony, całkowity i ludzką peptydazę 2[hK2]). Testy te są stosowane w celu zmniejszenia liczby zbędnych biopsji gruczołu krokowego u mężczyzn diagnozowanych za pomocą PSA [30].

Są również biomarkery wykrywane w tkankach za pomocą testów, takich jak: OncotypeDx (Genomic Health, Redwood, CA, USA), Prolaris® (Myriad Genetics Inc., UT, USA), czy ProMark® (METAMARK, MA, USA), które są przydatne do

monitorowania agresywności guza. Natomiast test Decipher® (GenomeDx, Vancouver, Kanada) ma zastosowanie w monitorowaniu przebiegu leczenia po operacji raka prostaty [2].

Głównym celem współczesnej medycyny jest więc opracowanie skutecznych i nieinwazyjnych nowych biomarkerów, zapewniających zarówno dokładną i wczesną diagnozę, jak i odróżniający postacie agresywne raka w celu zaplanowania zindywidualizowanej terapii [14].

W tym celu stosowane cząstki mikroRNA (miRNA, mRNA) mogą być najlepszymi biomarkerami, zwłaszcza ze względu na ich stabilność w płynach ustrojowych, wyjątkową odporność na działanie RNaz oraz trwałość w środowisku o skrajnych wartościach pH i temperatury. Cząsteczki miRNA to małe, niekodujące fragmenty RNA, które działają w wyciszaniu niektórych RNA, w mechanizmie potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów. miRNA odgrywają główną rolę w patogenezie PCa przez regulację genów zaangażowanych w głównych etapach nowotworzenia [28]. Molekuły miRNA związane z nowotworem biorą udział w międzykomórkowej komunikacji i rozprzestrzeniają się w płynach zewnątrzkomórkowych za pomocą egzosomów aby wpływać na inne, nieraz odległe komórki [3]. Niedawne badania wykazały, że większość ludzkich genów kodujących miRNA znajduje się w obszarach genomu, zwanych kruchymi miejscami (fragile sites), które są związane z onkogenizacją.



Ryc. 2. miRNA działający jako onkogen. Amplifikacja lub nadekspresja dojrzałego miRNA, który odgrywa rolę onkogeną, może spowodować powstanie nowotworu. W tej sytuacji zwiększone ilości dojrzałego miRNA, które mogą być wytwarzane w nieodpowiednim czasie cyklu komórkowego lub w niewłaściwych tkankach, hamuje ekspresję docelowego genu supresorowego, co prowadzi do powstawania i progresji raka

Ekspresja miRNA koreluje z różnymi nowotworami i uważa się, że geny te działają zarówno jako supresory nowotworów, jak i onkogeny. Wskazuje to, że cząstki miRNA mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju i progresji raka.

Z tych względów badacze skoncentrowali się na analizie profili ekspresji molekuł miRNA i zaproponowali ich zastosowanie jako potencjalne biomarkery wielu chorób, w tym również raka stercza [14]. Umożliwi to w przyszłości spersonalizowaną terapię, ukierunkowaną molekularnie u pacjentów z PCa. W artykule przedstawiono najważniejsze cząstki miRNA i ich rolę w opiece nad pacjentami z PCa.

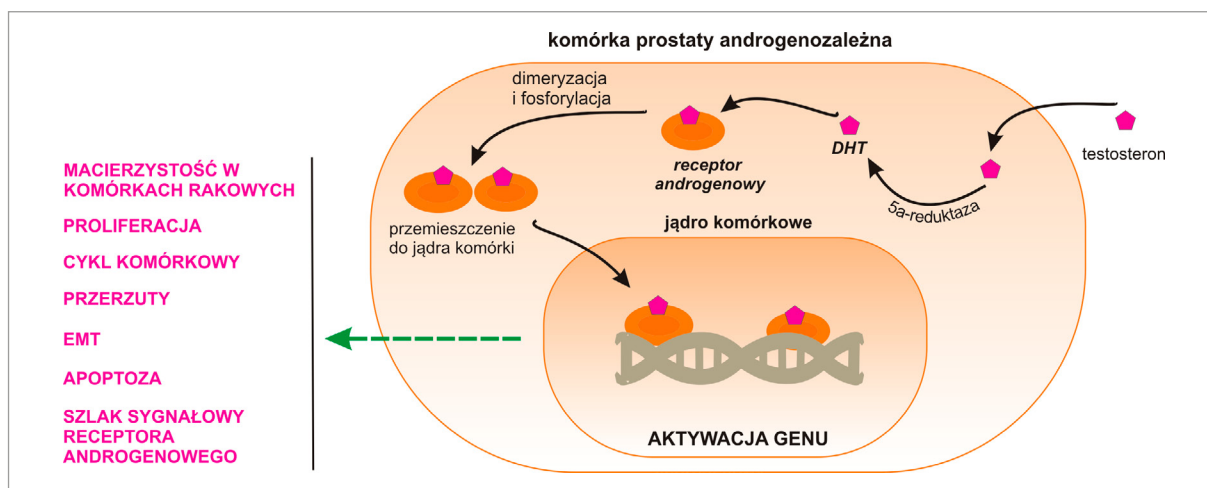
CZĄSTKI miRNA

miRNA są małymi cząstkami (o długości 18-22 nukleotydów), endogennymi, jednoniciowymi, niekodującymi RNA. Funkcjonują jako regulatory ekspresji ponad 60% ludzkich genów kodujących białka. Liczba nowo odkrytych i zidentyfikowanych ludzkich miRNA stale wzrasta, obecnie wynosi ponad 2,5 tys. sekwencji. Dlatego miRNA są uznawane za jedną z najliczniejszych klas regulatorów genowych. Regulują geny na poziomie potranslacyjnym, przez swoiste rozpoznawanie i oddziaływanie na matrycowe RNA (mRNA). Negatywnie regulują ludzkie geny na jeden z dwóch sposobów, w zależności od stopnia komplementarności miRNA i mRNA (genu docelowego):

- ich ujemny mechanizm regulacji, czyli proces wyciszania genów opiera się na niedoskonałym, niepełnym komplementarnym wiązaniu, z docelowymi cząstkami mRNA, do końca 3' nici mRNA w regionie nieulegającym translacji (3'UTR). W ten sposób miRNA hamują ekspresję genu;
- miRNA, które wiążą się z doskonałą lub prawie idealną komplementarnością z sekwencjami mRNA kodującymi białko, indukują rozszczepienie i degradację docelowych mRNA [45]. Ponieważ regulują ekspresję określonych genów docelowych, w tym genów supresorowych nowotworów i onkogenów (ryc. 1 i 2), ich rozregulowanie bierze udział w zmianie wielu procesów molekularnych w tkankach, prowadząc do złożoności i heterogeniczności nowotworów [37].

W 2007 r. Porkka i wsp. przyporządkowali określony profil ekspresji miRNA dla PCa [38]. Odtąd rozpoczęły się prace badawcze nad identyfikacją profili miRNA, dotyczących ich diagnostycznych, prognostycznych i predykcyjnych możliwości u pacjentów z rakiem prostaty [36].

Badania izolacji i charakterystyki miRNA opierają się na próbkach tkankowych lub płynach ustrojowych, ponieważ miRNA są wyjątkowo stabilne w surowicy, osoczu i moczu, co czyni je szczególnie przydatnymi w przypadku testów nieinwazyjnych. W płynach ustrojowych miRNA są chronione przed degradacją enzymatyczną przez połączenie



Ryc. 3. Patofizjologiczna rola miRNA w rozwoju raka prostaty

ich w kompleksy z białkiem Argonaute 2, czy lipoproteiną o dużej gęstości (HDL), a także przez ich włączenie do lipidowych pęcherzyków pozakomórkowych (EV) [37].

Cząstki miRNA odgrywają główną rolę w patogenezie PCa [10, 11] przez regulację ekspresji genów zaangażowanych w szlak sygnałowy receptora androgenowego AR, cykl komórkowy, apoptozę, proces EMT (epithelial mesenchymal transition), w kontrolowanie macierzystości w komórkach raka (CSCs) oraz w powstawanie przerzutów (metastases) (ryc. 3). Są istotnymi obiektami do badań diagnostycznych i monitorowania progresji guza, w różnych jego stadiach zaawansowania.

CZĄSTKI miRNA JAKO DIAGNOSTYCZNE I PROGNOSTYCZNE BIOMARKERY W PCa

W dostępnym piśmiennictwie [1, 10] autorzy wykazują, że określone cząstki miRNA są powiązane ze specyficznymi etapami patogenezy PCa, co przedstawiono w tab. 1 i 2.

W 2008 r. Mitchell i wsp. po raz pierwszy wykazali, że określone cząstki miRNA są obecne we krwi pacjentów z PCa. Istniejące w surowicy cząsteczki miR-141 umożliwiają odróżnienie pacjentów z PCa od zdrowych osób z dokładnością AUC = 0,907 z czułością 60% i przy 100% swoistości, w grupie 25 osób z PCa i 25 zdrowych osobników [36]. Od tego czasu w następnych badaniach wykazano możliwość odróżniania cząstek miRNA krążących we krwi pacjentów z PCa od pacjentów z innymi patologiami prostaty, a nawet do przewidywania agresywności PCa. Wśród wielu rodzajów miRNA, cząstki miR-21, miR-141 i miR-375 są najczęściej powtarzającymi się krążącymi miRNA stosowanymi w badaniach PCa [14].

Na podstawie wyników badań [39], autorzy stwierdzili, że połączenie miR-141, miR-21 i miR-375 odróżnia pacjentów z PCa (średnia PSA 21,3 ng/ml) od zdrowych mężczyzn przy wartości AUC=0,864, i czułości 93% przy swoistości 63%. Jednak grupy były małe (20 pacjentów z PCa vs. osiem osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną),

co wymagałoby dalszej weryfikacji, liczniejszej grupy pacjentów.

Rak gruczołu krokowego jest androgenozależny, dlatego szlak sygnałowy receptora androgenowego (AR - signaling) jest bezpośrednio zaangażowany w proces nowotworzenia i progresji choroby. miRNA biorą udział w sygnalizacji AR, która jest istotna zwłaszcza w progresji nowotworu do stadium raka prostaty opornego na kastrację CRPC (castrate resistant prostate cancer). W raku gruczołu krokowego często występuje nadekspresja miR-21, który jest nadmiernie wytwarzany. miR-21 sprzyja proliferacji i inwazji nowotworowej przez zahamowania ekspresji genów *PTEN* i *PDCD4* [57]. Podobnie miR-32 jest związany ze szlakiem receptora androgenowego, który działa jako onkogen poprzez represję genu *BTG2*. *BTG2* kontroluje cykl komórkowy i proces apoptozy.

Cząstki miRNA odgrywają również istotną rolę w patogenezie PCa przez wpływ na przejście epitelialno-mezenchymalne EMT. Podczas procesu EMT, komórki nabłonkowe tracą właściwości komórek nabłonkowych (np. adhezji komórkowej i polaryzacji), a nabywają cechy komórek mezenchymalnych, które ułatwiają proces inwazji i powstawanie przerzutów. Rozregulowanie mechanizmu EMT jest jednym z najważniejszych procesów leżących u podstaw przerzutowego PCa. E-kadheryny to białka powierzchniowe komórki, przeznaczone do ustalenia i utrzymywania komórek - interakcji komórek i są uważane za wyznaczniki stanu nabłonka. W badaniach PCa wykazano, że nieprawidłowy przebieg procesu EMT jest związany z utraconą lub zmniejszoną ekspresją E-kadheryn. Niektóre miRNA biorą udział w regulacji EMT, działając jako gen supresorowy (family miR-200) lub onkogen (oncomiR - np. miR-34b) (tabela 2).

CSCs są małym podzbiorem populacji macierzystych komórek nowotworowych – wykazujących zdolność regeneracji, różnicowania, a nawet oporności na leczenie. Są zaangażowane w progresję nowotworu i powstawanie przerzutów. Przykładem miRNA regulującego CSCs w nowotworach prostaty jest miR-35 [26].

Tabela 1. Nieprawidłowe poziomy miRNA w poszczególnych etapach patogenezy PCa

Etapy patogenezy PCa	miRNA o nieprawidłowych poziomach
SZLAK SYGNAŁOWY AR	miR-21, 31, 221/222, 125b, 141, 331-3p
APOPTOZA	miR-15a, 19a-3p, 20a, 21, 24, 26a, let-7, 27b-3p, 30c-2, 31, 32, 34a, 34c, 92, 96, 99a, 101, 135, 143, 144-3p, 182, 185, 204, 205, 320a, 330, 338-3p, 548a, 548b, 548c-5p, 548c-3p, 766, 1266, 1305, 3190, 4286, 4647, 5194
EMT	miR-19a, 23b, 29b, 30a, 33a, 34a, 100, 132/212, 139, 141, 143, 145, 200, 203, 205, 214, 301, 375, 409, 410, 449, 486, 652, 875, 3622a
PROGNOZOWANIE	miR-21, 331-3p, 141, 146a, 125b, 16, 1, 143, 145, 34a, 301, 205, 222, 31, 200 family, 10, 100, 30C, 224, 182, 187
PRZERZUTY	miR-15, 16, 19a-3p, 21, 141, 145, 375, 940
CYKL KOMÓRKOWY	miR-1-3p, 96, 139, 193a-3p, 302a, 501-3p, 487a-3p, 1307
PROLIFERACJA	miR-1, 7, 22, 25, 100, 101, 107, 125, 136, 139, 143, 182, 192, 202, 211, 223, 296, 301a, 500

Nieprawidłowa regulacja cyklu komórkowego jest cechą nowotworu, często skorelowaną z dysfunkcją miRNA, które kontrolują określone geny biorące udział w cyklu komórkowym. Główną rolę w regulacji cyklu komórkowego, odgrywa gen *CCND1*, co podkreślono w licznych badaniach dotyczących miRNA, które bezpośrednio lub pośrednio regulują jego ekspresję. Najczęściej występują w postaci klaster-miR. Najbardziej reprezentatywne klaster-miR to: miR-15/16; miR-221/222; miR-let-7a, miR-24 i miR-31. Klaster miR-15a/16 jest często wyciszany w zaawansowanym PCa. Pełni funkcję tłumiacą w PCa związaną z wpływem na gen *CCND1*, który bierze udział w przejściu faz cyklu komórkowego G1/S. Ponadto miR-15a/16 hamuje ekspresję genów *WNT3A* i *BCL2*, które uczestniczą w proliferacji komórek i oporności na apoptozę [5]. Klaster miR-221/222 działa jako onkogen i promuje postęp cyklu komórkowego i proliferację komórek PC3 agresywnych, przez represję kinazy zależnej inhibitora p27Kip1. Jednak dane dotyczące ekspresji miR-221/222 są zmienne. Funkcja ich może być również hamowana, jak wykazano, w niektórych analizach klinicznych PCa [16].

Inną, ważną sygnaturą miRNA, biorącą udział w cyklu komórkowym, jest rodziny let-7. let-7a należy do rodziny supresorów nowotworowych i ulega represji w tkankach i liniach komórkowych PCa. Dong i wsp. udowodnili, że let-7a reguluje negatywnie E2F2 i *CCND2*, a to zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G1/S w komórkach PC3 i LNCaP [12].

Tinay i wsp. stwierdzili istotną nadekspresję miR-9-3p, miR-330-3p-3p i miR-345-5p u pacjentów z PCa (n=25) w porównaniu do zdrowych mężczyzn (n=20). Dalszej analizie poddano miR-345-5p ze względu na bezpośrednie ukierunkowanie działania na *CDKN1A* - inhibitor kinazy p21 [48]. Wang i wsp. badali rozregulowanie miR-487a-3p w PCa. Testy *in vitro* i *in vivo* umożliwiły zrozumienie, że miR-487a-3p hamuje wzrost guza przez działanie bezpośrednio na *CCND1* [52].

Opisano również profile miRNA związane z proliferacją komórek PCa, powodujące złośliwy rozwój i progresję choroby. Ogólnie rolę miRNA w proliferacji komórek PCa badano w tkankach prostaty i/lub w linii komórek raka prostaty. Istnieje kilka sygnatur miRNA ulegających wyciszaniu i działających jak geny supresorowe, np.: miR-139 [47], miR-202 [59] i miR-211 [20]. Zhang i wsp. wykazali, że miR-202 był istotnie mniej wytwarzany. Natomiast nadmierna ekspresja miR-202 przeniesionego na linie komórek PCa znacząco hamuje proliferację komórek przez wyciszenie docelowego genu *PIK3CA* [59].

W moczu wzorce miRNA swoiste dla PCa można wykryć w egzosomach za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i RT-qPCR (reverse transcription polymerase chain reaction). Na przykład stężenia miR-196a-5p i miR-501-3p były znacznie obniżone we wstępnym badaniu 28 pacjentów z PCa (GS > 7) w porównaniu z 19 zdrowymi mężczyznami [41].

W większym badaniu, obejmującym 215 pacjentów z PCa, 23 pacjentów z BPH i 62 bezobjawowych osób kontrolnych, Stuoopelyte i wsp. wykryli 100 z 754 skanowanych miRNA deregulowanych w PCa. miR-148a i miR-375 były najliczniejszymi miRNA w moczu i wykazywały dużą czułość i swoistość (odpowiednio 85,31 i 65,22%), z AUC=0,79 w różnicowaniu między pacjentami z PCa (n=72) i BPH (n=23). W połączeniu z PSA w surowicy, AUC wyniosło 0,85, z czułością 84,29% przy swoistości 76,19%. W szarej strefie PSA - 4 - 10 ng/ml, AUC wzrosło do 0,90 z wrażliwością 83,87% i przy swoistości 81,82% [46].

Brak jest jednak uznanych swoistych sekwencji miRNA zapewniających dużą korzystną wartość predykcyjną (PPV) do wykrywania raka stercza wysokiego ryzyka. Największa negatywna wartość predykcyjna (NPV) wynosząca 0,939 pozwala przewidzieć nieobecność raka wysokiego ryzyka w porównaniu do BPH, co raportowano dla panelu

Tabela 2. Charakterystyka niektórych miRNA w PCa

miRNA	Rozregulowanie w górę (↑) w dół (↓)	Przykładowe geny docelowe	Procesy biologiczne	Piśmiennictwo
miR-1	↓	SNAI2	Cykl komórkowy, EMT	[29]
Family let-7	↓	E2F2 CCND2	Cykl komórkowy, Prolifерacja	[12]
Kluster miR-15a/16	↓	CCND1 WNT3A BCL2	Prolifерacja, Apoptoza	[5]
miR-21	↑	PTEN, PDCD4	Prolifерacja, Przerzuty	[33]
miR-24	↑	CDKN1B, CDKN2A, FAF1	Cykl komórkowy, Apoptoza	[31]
miR-26a	↓	LIN28B, ZCCHC11	Przerzuty	[15]
miR-27b	↓	GOLM1	Prolifерacja, Przerzuty	[17]
miR-29b	↓	SNAI1	EMT, Przerzuty	[42]
miR-31	↓	AR, E2F1, E2F2, EXO1, FOXM1, MCM2	Szlak sygnałowy receptora androgenowego, Cykl komórkowy	[25]
miR-34a	↓	CD44	Macierzystość w komórkach rakowych, Przerzuty	[26]
miR-34b	↓	AKT	EMT, Przerzuty	[32]
miR-96	↑	FOXO1, MTSS1	Cykl komórkowy, Przerzuty	[56]
miR-124	↓	AR	Szlak sygnałowy receptora androgenowego	[44]
miR-136	↓	MAP2K4	Prolifерacja, Przerzuty	[61]
miR-141	↑	NROB2, CD44, EZH2	Szlak sygnałowy receptora androgenowego, Macierzystość w komórkach rakowych, Przerzuty	[27]
Kluster of miR-143/145	↓	GOLM1	Prolifерacja, Przerzuty	[23]
miR-182	↑	ARRDC3, FOXO1	Szlak sygnałowy receptora androgenowego, Przerzuty, Cykl komórkowy	[58]
Family miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c)	↑	ZEB1, ZEB2	Prolifерacja, EMT	[18]
miR-205	↓	BCL2, ZEB1, ZEB2	Apoptoza EMT	[18]
mir-212	↓	MAPK1	Prolifерacja, Przerzuty, Apoptoza	[22]
Kluster miR-221/222	↑	CDKN1B	Prolifерacja	[16]
miR-320	↓	CTNNB1	Macierzystość w komórkach rakowych	[21]
miR-375	↑	ZEB1 YAP1	Przerzuty	[43]

miRNA	Rozregulowanie w górę (↑) w dół (↓)	Przykładowe geny docelowe	Procesy biologiczne	Piśmiennictwo
miR-466	↓	RUNX2	Apoptoza, Przerzuty	[11]
miR-605	↓	EN2	Prolifерacja, Przerzuty	[60]
miR-940	↑	MEIN1	Przerzuty	[40]
miR-3622a	↓	ZEB1, SNAI2	EMT	[7]

14-miRNA: miR-24, 26b, 30c, 93, 100, 103, 106a, 107, 130b, 223, 146a, 451, 874 i let-7a [34]. Niemniej jednak zaobserwowano niewielką odtwarzalność podanych wyników. Tylko kilka badań obejmowało odkrycie biomarkerów, walidację i zastosowanie wyników w dużych niezależnych prospektywnych badaniach, starannie rozważając wszystkie etapy od pobrania próbki do przechowywania i analizy. Metody sekwencjonowania nowej generacji, które porównują poziomy miRNA w tkankach nowotworu z prawidłowymi tkankami, będą przydatne do identyfikacji nowych miRNA, które są zaangażowane w powstawanie i rozwój raka stercza. Duża liczba sygnatur miRNA jest rozregulowana w PCa, ale tylko niektóre panele mogą różnicować raki wysokiego od niskiego ryzyka. Problem należy rozpoznać za pomocą szczegółowych badań.

TERAPEUTYCZNE miRNA

Zrozumienie i poznanie roli miRNA w rozwoju raka gruczołu krokowego może doprowadzić do powstawania nowych sposobów leczenia opartych na technologii cząstek miRNA, jako leczenia ukierunkowanego molekularnie (targeted therapy). Główna terapia zastosowania molekuł miRNA obejmuje:

- miRNA naśladujące (miRmimic) - techniki z użyciem syntetycznych oligonukleotydów miRNA, które działają jako supresory onkogenów,
- antymiR (antagomiR) - podawanie syntetycznych oligonukleotydów, które kodują sekwencje komplementarne do dojrzałych onkogennych miRNA - zwanych oligonukleotydami antymiRNA (AMO),
- łączenie miRNA z istniejącymi lekami przeciwnowotworowymi.

Wstępne badania kliniczne wykazały potencjalne zastosowanie cząstek miRNA w chemioterapii (opartej na taxanach) i radioterapii PCa. Właściwości niektórych cząstek miRNA wykorzystywanych w radioterapii raka, to:

- miR-124 i miR-144 mogą zmniejszać hipoksję - wywołując proces autofagii, a dzięki temu zwiększyć czułość komórek PCa na promieniowanie przez zmniejszenie PIM1 [19],

- ektopowa ekspresja miR-205 hamuje autofagię i zmniejsza oporność radiową komórek PCa przez celowanie w TP53INP1 [53].

Niektóre, syntetyczne miRNA mogą zwiększać wrażliwość na paklitaksel w liniach komórkowych PCa przez celowanie w YES1, gen zaangażowany w proliferację komórek i oporność na apoptozę. Na przykład, miRNA - miR-199a [57], miR-217, miR-181b [58], miR-451 [59], zwiększają wrażliwość na paklitaksel, kabazytaksel w liniach PCa.

miR-34 może kontrolować kilka procesów biologicznych, takich jak cykl komórkowy, apoptozę, przerzuty i macierzystość raka. To jest powód, dla którego mimiczne oligonukleotydy miR-34 zostały opracowane i z powodzeniem zastosowane w ksenoprzeszczepach myszy jako terapeutyczne cząstki miRNA. Układowe dostarczanie mimicznych oligonukleotydów miR-34 było skuteczne w blokowaniu komórek raka do wzrostu w mysich modelach heteroprzeszczepu [26].

Podjęto wiele prób badawczych, na modelach zwierzęcych PCa, w których modulacja pojedynczych miRNA wpływała na proliferację i rozwój nowotworu. Wykazano, że zmniejszona ekspresja klastrow miR-15/16 i zwiększenie ekspresji miR-21 są krytycznymi zdarzeniami w powstawaniu przerzutów PCa [6]. let-7a i miR-200b hamują rozwój nowotworu prostaty *in vivo* [12, 18]. Inną rolę miR-221/222 w proliferacji komórek i kontroli wzrostu wykazano *in vitro* [55]. Dlatego let-7a, miR-15/16, miR-21, miR-141, miR-143, miR-145, miR-199a-3p, miR-200b, miR-221/222 można zaproponować jako potencjalne narzędzia teranostyczne w PCa.

WNIOSKI

Opracowanie nowej strategii stosowania biomarkerów w diagnostyce i rokowaniu PCa jest pilnie potrzebne ze względu na ograniczenia stosowanych metod diagnostycznych. Wczesne rozpoznanie raka i prognozowanie są ważnymi elementami w podjęciu decyzji terapeutycznej.

miRNA są liczną klasą negatywnych regulatorów genów, które, jak wykazano, kontrolują szeroki zakres funkcji biologicznych. Najnowsze dane sugerują, że cząsteczki miRNA mogą w najbliższej przyszłości stać się obiecującymi nieinwazyjnymi biomarkerami w diagnostyce PCa.

W artykule podsumowano najistotniejsze cząstki miRNA, które biorą udział w głównych etapach onkogenezy i progresji PCa. Ich potencjał do ujawniania istotnych klinicznych zmian już na bardzo wczesnym etapie rozwoju raka,

w porównaniu do zdrowych komórek, jest zachęcający do tworzenia nowych biomarkerów diagnostycznych i rokowniczych. Profilowanie ekspresji miRNA okazało się bardziej dokładnym sposobem klasyfikowania podtypów raka niż za pomocą profili ekspresji białka. Odpowiednie charakterystyki profili cząstek miRNA, w obrębie różnych podtypów nowotworu, ułatwiają tworzenie spersonalizowanej diagnostyki.

Ponadto, cząstki miRNA stanowią potencjalną opcję terapeutyczną w całej onkologii, stając się powoli postacią spersonalizowanej terapii. Podejścia terapeutyczne opierają się

na zastosowaniu miRmimic, w celu naśladowania aktywności endogennej miRNA, wytwarzanego w zbyt małej ilości lub antagomiR, w celu słumienia funkcji nadmiernie wytwarzanego oncomiRNA.

Rosnąca liczba bardziej zaawansowanych badań, a także standaryzacja metod analizy, zapewne umożliwi pozyskanie nowych narzędzi diagnostycznych do rozpoznawania i prognozowania raka stercza. miRNA, odgrywające rolę w mechanizmach karcynogenezy, mogą być nową grupą biomarkerów, pomocnych w ocenie stanu choroby oraz skuteczności leczenia na różnych etapach jej zaawansowania.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aghdam S.G., Ebrazeh M., Hemmatzadeh M., Seyfizadeh N., Shabgah A.G., Azizi G., Ebrahimi N., Babaie F., Mohammadi H.: The role of microRNAs in prostate cancer migration, invasion and metastasis. *J. Cell. Physiol.*, 2019; 234: 9927–9942
- [2] Alford A.V., Brito J.M., Yadav K.K., Yadav S.S., Tewari A.K., Renzulli J.: The use of biomarkers in prostate cancer screening and treatment. *Rev. Urol.*, 2017; 19: 221–234
- [3] Bayraktar R., Van Roosbroeck K., Calin G.A.: Cell-to-cell communication: MicroRNAs as hormones. *Mol. Oncol.*, 2017; 11: 1673–1686
- [4] Boerrigter E., Groen L.N., Van Erp N.P., Verhaegh G.W., Schalken J.A.: Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2020; 20: 219–230
- [5] Bonci D., Coppola V., Musumeci M., Addario A., Giuffrida R., Memeo L., D'Urso L., Pagliuca A., Biffoni M., Labbaye C., Bartucci M., Muto G., Peschle C., De Maria R.: The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat. Med.*, 2008; 14: 1271–1277
- [6] Bonci D., Coppola V., Patrizii M., Addario A., Cannistraci A., Francescangeli F., Pecci R., Muto G., Collura D., Bedini R., Zeuner A., Valtieri M., Sentinelli S., Benassi M.S., Gallucci M. i wsp.: A microRNA code for prostate cancer metastasis. *Oncogene*, 2016; 35: 1180–1192
- [7] Bucay N., Bhagirath D., Sekhon K., Yang T., Fukuhara S., Majid S., Shahryari V., Tabatabai Z., Greene K.L., Hashimoto Y., Shiina M., Yamamura S., Tanaka Y., Deng G., Dahiya R., Saini S.: A novel microRNA regulator of prostate cancer epithelial-mesenchymal transition. *Cell Death Differ.*, 2017; 24: 1263–1274
- [8] Chen D.Q., Yu C., Zhang X.F., Liu Z.F., Wang R., Jiang M., Chen H., Yan F., Tao M., Chen L.B., Zhu H., Feng J.F.: HDAC3-mediated silencing of miR-451 decreases chemosensitivity of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by targeting NEDD9. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2018; 10: 1758835918783132
- [9] Chen L., Cao H., Feng Y.: MiR-199a suppresses prostate cancer paclitaxel resistance by targeting YES1. *World J. Urol.*, 2018; 36: 357–365
- [10] Cochetti G., Rossi de Vermandois J.A., Maulà V., Giulietti M., Cecati M., Del Zingaro M., Cagnani R., Suvieri C., Paladini A., Mearini E.: Role of miRNAs in prostate cancer: Do we really know everything? *Urol. Oncol.*, 2020; 38: 623–635
- [11] Colden M., Dar A.A., Saini S., Dahiya P.V., Shahryari V., Yamamura S., Tanaka Y., Stein G., Dahiya R., Majid S.: MicroRNA-466 inhibits tumor growth and bone metastasis in prostate cancer by direct regulation of osteogenic transcription factor RUNX2. *Cell Death Dis.*, 2018; 8: e2572
- [12] Dong Q., Meng P., Wang T., Qin W., Qin W., Wang F., Yuan J., Chen Z., Yang A., Wang H.: MicroRNA let-7a inhibits proliferation of human prostate cancer cells in vitro and in vivo by targeting E2F2 and CCND2. *PLoS One*, 2010; 5: e10147
- [13] Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F.: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*, 2019; 144: 1941–1953
- [14] Filella X., Fojl L.: miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017; 55: 715–736
- [15] Fu X., Meng Z., Liang W., Tian Y., Wang X., Han W., Lou G., Wang X., Lou F., Yen Y., Yu H., Jove R., Huang W.: miR-26 enhances miRNA biogenesis by targeting Lin28B and Zcchc11 to suppress tumor growth and metastasis. *Oncogene*, 2014; 33: 4296–4306
- [16] Galardi S., Mercatelli N., Giorda E., Massalini S., Frajese G.V., Ciafrè S.A., Farace M.G.: miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 23716–23724
- [17] Goto Y., Kojima S., Nishikawa R., Enokida H., Chiyomaru T., Kinoshita T., Nakagawa M., Naya Y., Ichikawa T., Seki N.: The microRNA-23b/27b/24-1 cluster is a disease progression marker and tumor suppressor in prostate cancer. *Oncotarget*, 2014; 5: 7748–7759
- [18] Gregory P.A., Bert A.G., Paterson E.L., Barry S.C., Tsykin A., Farshid G., Vadas M.A., Khew-Goodall Y., Goodall G.J.: The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat. Cell Biol.*, 2008; 10: 593–601
- [19] Gu H., Liu M., Ding C., Wang X., Wang R., Wu X., Fan R.: Hypoxia-responsive miR-124 and miR-144 reduce hypoxia-induced autophagy and enhance radiosensitivity of prostate cancer cells via suppressing PIM1. *Cancer Med.*, 2016; 5: 1174–1182
- [20] Hao P., Kang B., Yao G., Hao W., Ma F.: MicroRNA-211 suppresses prostate cancer proliferation by targeting SPARC. *Oncol. Lett.*, 2018; 15: 4323–4329
- [21] Hsieh I.S., Chang K.C., Tsai Y.T., Ke J.Y., Lu P.J., Lee K.H., Yeh S.D., Hong T.M., Chen Y.L.: MicroRNA-320 suppresses the stem cell-like characteristics of prostate cancer cells by downregulating the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Carcinogenesis*, 2013; 34: 530–538
- [22] Hu B., Jin X., Wang J.: MicroRNA-212 targets mitogen-activated protein kinase 1 to inhibit proliferation and invasion of prostate cancer cells. *Oncol. Res.*, 2018; 26: 1093–1102
- [23] Kojima S., Enokida H., Yoshino H., Itesako T., Chiyomaru T., Kinoshita T., Fuse M., Nishikawa R., Goto Y., Naya Y., Nakagawa M., Seki N.: The tumor-suppressive microRNA-143/145 cluster inhibits cell migration and invasion by targeting GOLM1 in prostate cancer. *J. Hum. Genet.*, 2014; 59: 78–87

- [24] Lin H.M., Nikolic I., Yang J., Castillo L., Deng N., Chan C.L., Yeung N.K., Dodson E., Elsworth B., Spielman C., Lee B.Y., Boyer Z., Simpson K.L., Daly R.J., Horvath L.G., Swarbrick A.: MicroRNAs as potential therapeutics to enhance chemosensitivity in advanced prostate cancer. *Sci. Rep.*, 2018; 8: 7820
- [25] Lin P.C., Chiu Y.L., Banerjee S., Park K., Mosquera J.M., Giannopoulos E., Alves P., Tewari A.K., Gerstein M.B., Beltran H., Melnick A.M., Elemento O., Demichelis F., Rubin M.A.: Epigenetic repression of miR-31 disrupts androgen receptor homeostasis and contributes to prostate cancer progression. *Cancer Res.*, 2013; 73: 1232–1244
- [26] Liu C., Kelnar K., Liu B., Chen X., Calhoun-Davis T., Li H., Patrawala L., Yan H., Jeter C., Honorio S., Wiggins J.F., Bader A.G., Fagin R., Brown D., Tang D.G.: The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat. Med.*, 2011; 17: 211–215
- [27] Liu C., Liu R., Zhang D., Deng Q., Liu B., Chao H.P., Rycak K., Takata Y., Lin K., Lu Y., Zhong Y., Krolewski J., Shen J., Tang D.G.: MicroRNA-141 suppresses prostate cancer stem cells and metastasis by targeting a cohort of pro-metastasis genes. *Nat. Commun.*, 2017; 8: 14270
- [28] Liu R.S., Olkhov-Mitsel E., Jeyapala R., Zhao F., Comisso K., Klotz L., Loblaw A., Liu S.K., Vesprini D., Flesher N.E., Bapat B.: Assessment of serum microRNA biomarkers to predict reclassification of prostate cancer in patients on active surveillance. *J. Urol.*, 2018; 199: 1475–1481
- [29] Liu Y.N., Yin J.J., Abou-Kheir W., Hynes P.G., Casey O.M., Fang L., Yi M., Stephens R.M., Seng V., Sheppard-Tillman H., Martin P., Kelly K.: Mir-1 and miR-200 inhibit EMT via slug-dependent and tumorigenesis via slug-independent mechanisms. *Oncogene*, 2013; 32: 296–306
- [30] Loeb S., Catalona W.J.: The prostate health index: A new test for the detection of prostate cancer. *Ther. Adv. Urol.*, 2014; 6: 74–77
- [31] Lynch S.M., McKenna M.M., Walsh C.P., McKenna D.J.: miR-24 regulates CDKN1B/p27 expression in prostate cancer. *Prostate*, 2016; 76: 637–648
- [32] Majid S., Dar A.A., Saini S., Shahryari V., Arora S., Zaman M.S., Chang I., Yamamura S., Tanaka Y., Chiyomaru T., Deng G., Dahiya R.: miRNA-34b inhibits prostate cancer through demethylation, active chromatin modifications, and AKT pathways. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 73–84
- [33] Massillo C., Dalton G.N., Farré P.L., De Luca P., De Siervi A.: Implications of microRNA dysregulation in the development of prostate cancer. *Reproduction*, 2017; 154: R81–R97
- [34] Mihelich B.L., Maranville J.C., Nolley R., Peehl D.M., Nonn L.: Elevated serum microRNA levels associate with absence of high-grade prostate cancer in a retrospective cohort. *PLoS One*, 2015; 10: e0124245
- [35] Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., Rowland J.H., Yabroff K.R., Alfano C.A., Jemal A., Kramer J.L., Siegel R.L.: Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.*, 2019; 69: 363–385
- [36] Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosowa-Agadjanyan E.L., Peterson A., Noteboom J., O'Brian K.C., Allen A., Lin D.W., Urban N., Drescher C.W., Knudsen B.S., Stirewalt D.L. i wsp.: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 10513–10518
- [37] Ortiz-Quintero B.: Cell-free microRNAs in blood and other body fluids, as cancer biomarkers. *Cell Prolif.*, 2016; 49: 281–303
- [38] Porkka K.P., Pfeiffer M.J., Waltering K.K., Vessella R.L., Tammela T.L., Visakorpi T.: MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res.*, 2007; 67: 6130–6135
- [39] Porzycki P., Ciszkowicz E., Semik M., Tyrka M.: Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition. *Int. Urol. Nephrol.*, 2018; 50: 1619–1626
- [40] Rajendiran S., Parwani A.V., Hare R.J., Dasgupta S., Roby R.K., Vishwanatha J.K.: MicroRNA-940 suppresses prostate cancer migration and invasion by regulating MEIN1. *Mol. Cancer*, 2014; 13: 250
- [41] Rodríguez M., Bajo-Santos C., Hessvik N.P., Lorenz S., Fromm B., Berge V., Sandvig K., Linê A., Llorente A.: Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes. *Mol. Cancer*, 2017; 16: 156
- [42] Ru P., Steele R., Newhall P., Phillips N.J., Toth K., Ray R.B.: miRNA-29b suppresses prostate cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition signaling. *Mol. Cancer Ther.*, 2012; 11: 1166–1173
- [43] Selth L.A., Das R., Townley S.L., Coutinho I., Hanson A.R., Centenera M.M., Stylianou N., Sweeney K., Soekmadji C., Jovanovic L., Nelson C.C., Zoubeidi A., Butler L.M., Goodall G.J., Hollier B.G., Gregory P.A., Tilley W.D.: A ZEB1-miR-375-YAP1 pathway regulates epithelial plasticity in prostate cancer. *Oncogene*, 2017; 36: 24–34
- [44] Shi X.B., Xue L., Ma A.H., Tepper C.G., Gandour-Edwards R., Kung H.J., de Vere-White R.W.: Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells. *Oncogene*, 2013; 32: 4130–4138
- [45] Shi X.H., Li X., Zhang H., He R.Z., Zhao Y., Zhou M., Pan S.T., Zhao C.L., Feng Y.C., Wang M., Guo X.J., Qin R.Y.: A five microRNA signature for survival prognosis in pancreatic adenocarcinoma based on TCGA data. *Sci. Rep.*, 2018; 8: 7638
- [46] Stuopelyte K., Daniunaite K., Bakavicius A., Lazutka J.R., Jankavicius F., Jarmalaite S.: The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br. J. Cancer*, 2016; 115: 707–715
- [47] Sun Q., Weng D., Li K., Li S., Bai X., Fang C., Luo D., Wu P., Chen G., Wei J.: MicroRNA-139-5P inhibits human prostate cancer cell proliferation by targeting Notch1. *Oncol. Lett.*, 2018; 16: 793–800
- [48] Tinay I., Tan M., Gui B., Werner L., Kibel A.S., Jia L.: Functional roles and potential clinical application of miRNA-345-5p in prostate cancer. *Prostate*, 2018; 78: 927–937
- [49] Tokudome S., Ando R., Koda Y.: Discoveries and application of prostate specific antigen, and some proposals to optimize prostate cancer screening. *Cancer Manag. Res.*, 2016; 8: 45–47
- [50] Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J., Hovelson D.H., Siddiqui J., Kunju L.P., Dunn R.L., Meyer S., Hodge P., Grosskopf J., Wei J.T., Chinnaiyan A.M.: Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur. Urol.*, 2016; 70: 45–53
- [51] Van Neste L., Hendriks R.J., Dijkstra S., Trooskens G., Cornel E.B., Jannink S.A., de Jong H., Hessels D., Smit F.P., Melchers W.J., Leyten G.H., de Reijke T.M., Vergunst H., Kil P., Knipscheer B.C. i wsp.: Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur. Urol.*, 2016; 70: 740–748
- [52] Wang M., Yu W., Gao J., Ma W., Frentsch M., Thiel A., Liu M., Rahman N., Qin Z., Li X.: Micro-RNA-487a-3p functions as a new tumor suppressor in prostate cancer by targeting CCND1. *J. Cell Physiol.*, 2020; 235: 1588–1600
- [53] Wang W., Liu J., Wu Q.: MiR-205 suppresses autophagy and enhances radiosensitivity of prostate cancer cells by targeting TP53INP1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016; 20: 92–100
- [54] Wei J.T., Feng Z., Partin A.W., Brown E., Thompson I., Sokoll L., Chan D.W., Lotan Y., Kibel A.S., Busby J.E., Bidair M., Lin D.W., Taneja S.S., Viterbo R., Joon A.Y. i wsp.: Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32: 4066–4073

- [55] Williams L.V., Veliceasa D., Vinokour E., Volpert O.V.: miR-200b inhibits prostate cancer EMT, growth and metastasis. *PLoS One*, 2013; 8: e83991
- [56] Xu L., Zhong J., Guo B., Zhu Q., Liang H., Wen N., Yun W., Zhang L.: miR-96 promotes the growth of prostate carcinoma cells by suppressing MTSS1. *Tumour Biol.*, 2016; 37: 12023–12032
- [57] Yang Y., Guo J.X., Shao Z.Q.: miR-21 targets and inhibits tumor suppressor gene PTEN to promote prostate cancer cell proliferation and invasion: An experimental study. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2017; 10: 87–91
- [58] Yao J., Xu C., Fang Z., Li Y., Liu H., Wang Y., Xu C., Sun Y.: Androgen receptor regulated microRNA miR-182-5p promotes prostate cancer progression by targeting the AR/ITGB4 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016; 474: 213–219
- [59] Zhang S., Cai J., Xie W., Luo H., Yang F.: miR-202 suppresses prostate cancer growth and metastasis by targeting PIK3CA. *Exp. Ther. Med.*, 2018; 16: 1499–1504
- [60] Zhou Y.J., Yang H.Q., Xia W., Cui L., Xu R.F., Lu H., Xue Z., Zhang B., Tian Z.N., Cao Y.J., Xing Z.Y., Yin S., He X.Z.: Down-regulation of miR-605 promotes the proliferation and invasion of prostate cancer cells by up-regulating EN2. *Life Sci.*, 2017; 190: 7–14
- [61] Zhu Y., Shao S., Pan H., Cheng Z., Rui X.: MicroRNA-136 inhibits prostate cancer cell proliferation and invasion by directly targeting mitogen-activated protein kinase 4. *Mol. Med. Rep.*, 2018; 17: 4803–4810
-
- Autor deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.