УДК 616.441–006.6+575.174:577.21
DOI https://doi.org/10.32782/2415-8127.2026.74.7

Пасько Андрій Ярославович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри хірургічних хвороб,
Івано-Франківський національний медичний університет
apasko@ifnmu.edu.ua
http://orcid.org/0000-0002-6688-7666
м. Івано-Франківськ, Україна

Скрипко Василь Дмитрович,
доктор медичних наук,
професор кафедри хірургії післядипломної освіти та урології,
Івано-Франківський національний медичний університет
vskrypko@ifnmu.edu.ua
http://orcid.org/0000-0002-1555-2030
м. Івано-Франківськ, Україна

Молекулярний портрет тиреоїдних карцином: профіль мікро РНК та його прогностична цінність

Злоякісні новоутворення щитоподібної залози залишаються актуальною медичною проблемою у зв'язку зі зростанням їх поширеності та клінічною неоднорідністю. Незважаючи на загалом сприятливий прогноз диференційованих тиреоїдних карцином, у частини пацієнтів спостерігаються рецидивування захворювання, регіонарне та віддалене метастазування, а також прогресування пухлинного процесу. Це обумовлює необхідність пошуку нових молекулярних маркерів, здатних покращити стратифікацію ризику та прогнозування перебігу захворювання. Завдяки тканинній специфічності експресії, високій стабільності у біологічних рідинах та залученості до регуляції ключових клітинних процесів мікроРНК розглядаються як одні з найбільш перспективних біомаркерів для діагностики, прогнозування та персоналізації лікування тиреоїдних карцином.

Мета– ідентифікувати та охарактеризувати панель мікроРНК із диференційною експресією при тиреоїдних карциномах і визначити асоціації між рівнями їх експресії та основними клініко–патологічними характеристиками, включаючи вік пацієнтів, стадію захворювання, наявність регіонарних лімфогенних метастазів, гістологічний підтип пухлини та загальну виживаність.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне біоінформатичне дослідження типу in silico, метою якого було виявлення мікроРНК із диференційною експресією при тиреоїдних карциномах та оцінка їх клініко–прогностичного значення. Дослідження виконано у два послідовні аналітичні етапи.

На першому етапі здійснено скринінг кандидатних мікроРНК шляхом аналізу трьох незалежних наборів даних Gene Expression Omnibus (GEO): GSE104006, GSE191117 та GSE62054, які містили профілі експресії пухлинної та непухлинної тиреоїдної тканини.

На другому етапі проведено валідацію клінічних асоціацій і прогностичної значущості відібраних мікроРНК із використанням платформи UALCAN на основі даних проєкту The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Функціональну анотацію та аналіз генів–мішеней виконували із застосуванням бази даних TarBase v8.0. Для побудови мереж взаємодії «мікроРНК–ген–мішень» використовували платформу miRNet v2.0, тоді як аналіз сигнальних шляхів і біологічних процесів проводили за допомогою Diana Tools miRPath v3. Потенційний зв'язок виявлених генів–мішеней із патогенезом тиреоїдних карцином оцінювали за допомогою бази даних DisGeNET v7.0.

Результати та обговорення. За результатами інтегрованого аналізу сформовано панель із шести диференційно експресованих мікроРНК. У тканині тиреоїдних карцином порівняно з непухлинною тканиною встановлено статистично значуще підвищення експресії hsa–miR–15a–5p (у 1,40 разу), hsa–miR–146b–5p (у 63,39 разу), hsa–miR–221–5p (у 9,27 разу) та hsa–miR–222–3p (у 7,67 разу) ($p<0,0001$ для всіх порівнянь). Водночас експресія hsa–miR–199b–5p та hsa–miR–484 була достовірно зниженою (у 3,29 разу для кожної; $p<0,0001$).

Аналіз клініко–прогностичних асоціацій показав, що серед хворих на тиреоїдні карциноми відносно високий рівень експресії hsa–miR–199b–5p асоціювався зі зниженням 5–річної загальної виживаності на 35% ($p<0,0001$), що дозволяє розглядати цей показник як потенційний незалежний предиктор несприятливого прогнозу.

Висновки. За результатами інтегрованого біоінформатичного аналізу ідентифіковано панель із шести диференційно експресованих мікроРНК, асоційованих із розвитком та прогресуванням тиреоїдних карцином. Встановлено, що окремі компоненти панелі пов'язані з клініко–патологічними характеристиками пухлинного процесу та показниками загальної виживаності, що свідчить про їх потенційну діагностичну та прогностичну цінність. Отримані результати створюють наукове підґрунтя для подальшої розробки та клінічної валідації молекулярного тесту передопераційної диференційної діагностики вузлових утворень щитоподібної залози, зокрема у пацієнтів із невизначеними цитологічними категоріями Bethesda III–IV.

Ключові слова: мікроРНК, тиреоїдна карцинома, рак щитоподібної залози, диференційна експресія, молекулярні маркери, прогноз, загальна виживаність, молекулярна діагностика, Bethesda III–IV.

Pasko Andrii Yaroslavovych, PhD in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, apasko@ifnmu.edu.ua, http://orcid.org/0000-0002-6688-7666, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Skrypko Vasyl Dmytrovych, Doctor of Science in Medicine, Professor at the Department of Postgraduate Surgery and Urology, Ivano-Frankivsk National Medical University, vskrypko@ifnmu.edu.ua, http://orcid.org/0000-0002-1555-2030, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Molecular portrait of thyroid carcinomas: microrna expression profile and its prognostic value

Thyroid malignancies remain an important clinical challenge due to their increasing incidence and marked biological heterogeneity. Although differentiated thyroid carcinomas generally have a favorable prognosis, a subset of patients develops recurrent disease, regional or distant metastases, and progressive tumor growth. These observations highlight the need for reliable molecular biomarkers capable of improving risk stratification and prognostic assessment. Owing to their tissue-specific expression patterns, remarkable stability in biological fluids, and involvement in the regulation of key cellular pathways, microRNAs have emerged as promising candidates for molecular diagnosis, prognostication, and personalized management of thyroid carcinomas.

Objective. To identify and characterise a panel of differentially expressed microRNAs in thyroid carcinomas and to evaluate their diagnostic and prognostic significance through analysis of associations with patient age, tumour stage, regional lymph node involvement, histological subtype, and overall survival.

Materials and Methods. A retrospective in silico bioinformatic study was conducted to identify differentially expressed microRNAs in thyroid carcinomas and evaluate their clinical and prognostic significance. The study consisted of two sequential analytical phases. During the first phase, candidate microRNAs were screened using three independent Gene Expression Omnibus (GEO) datasets (GSE104006, GSE191117, and GSE62054), containing expression profiles of malignant and non-malignant thyroid tissues. During the second phase, the clinical associations and prognostic relevance of the selected microRNAs were validated using the UALCAN web platform based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) dataset.

Functional annotation and target-gene analysis were performed using TarBase v8.0. MicroRNA–target interaction networks were constructed with miRNet v2.0, whereas pathway and biological process enrichment analyses were conducted using Diana Tools miRPath v3. Potential associations between identified target genes and thyroid carcinogenesis were evaluated using DisGeNET v7.0.

Results and Discussion. An integrated bioinformatic analysis identified a panel of six differentially expressed microRNAs associated with thyroid carcinomas. Compared with non-malignant thyroid tissue, significant overexpression of hsa-miR-15a-5p (1.40-fold), hsa-miR-146b-5p (63.39-fold), hsa-miR-221-5p (9.27-fold), and hsa-miR-222-3p (7.67-fold) was observed ($p<0.0001$ for all comparisons). In contrast, the expression levels of hsa-miR-199b-5p and hsa-miR-484 were significantly reduced (3.29-fold each; $p<0.0001$).

Analysis of clinical and prognostic associations demonstrated that relatively higher expression of hsa-miR-199b-5p within the carcinoma cohort was associated with a 35% reduction in 5-year overall survival ($p<0.0001$), identifying this microRNA as a potential independent predictor of adverse clinical outcome.

Conclusions. A panel of six differentially expressed microRNAs associated with thyroid carcinomas was identified through integrated bioinformatic analysis. Several panel components demonstrated significant associations with clinicopathological characteristics and overall survival, supporting their diagnostic and prognostic relevance. These findings provide a scientific basis for the development and subsequent clinical validation of a molecular test for the preoperative differential diagnosis of thyroid nodules, particularly in patients with indeterminate Bethesda III–IV cytology.

Key words: microRNA, thyroid carcinoma, differentially expressed microRNA, molecular biomarkers, prognostic value, overall survival, risk stratification, molecular diagnostics, Bethesda III–IV.

Вступ. Злоякісні новоутворення щитоподібної залози є найпоширенішими пухлинами ендокринної системи та становлять близько 3,4% від загальної онкологічної захворюваності у світі [1]. Глобальне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози при одночасному зниженні показників смертності пояснюють так званим «діагностичним парадоксом»: удосконалення методів ультразвукової візуалізації та морфологічної верифікації дозволило значно збільшити виявлення безсимптомних новоутворень без суттєвого впливу на частоту клінічно агресивних форм захворювання [2].

За гістологічною будовою переважають диференційовані тиреоїдні карциноми, насамперед папілярна (ПКЩЗ) та фолікулярна (ФКЩЗ), які разом становлять понад 90% усіх випадків раку щитоподібної залози. Незважаючи на загалом сприятливий прогноз, у частини пацієнтів спостерігаються рецидивування захворювання, регіонарне та віддалене метастазування, а також прогресування пухлинного процесу, що зумовлює необхідність удосконалення методів стратифікації ризику та прогнозування перебігу хвороби [3, 4].

Сучасні стандарти передопераційної діагностики включають ультразвукове дослідження (УЗД), тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) та цитологічну оцінку за системою Bethesda. Водночас категорії Bethesda III та IV залишаються однією з найбільш складних діагностичних проблем. За даними літератури, ризик злоякісності у цих категоріях становить 15–35%, що часто є підставою для хірургічного лікування [5]. Однак у значної частини пацієнтів остаточне патогістологічне дослідження виявляє доброякісний характер вузлового утворення, що свідчить про необхідність пошуку додаткових молекулярних маркерів для підвищення точності передопераційної діагностики [6].

МікроРНК являють собою клас малих некодуючих РНК довжиною близько 22 нуклеотидів, які здійснюють посттранскрипційну регуляцію експресії генів шляхом взаємодії з 3′UTR-ділянками мРНК-мішеней. Важливою перевагою мікроРНК як молекулярних біомаркерів є їх висока тканинна специфічність, стабільність у біологічних рідинах та формалін-фіксованих парафінових блоках (FFPE), а також залученість до

регуляції ключових сигнальних шляхів канцерогенезу [7, 8]. Ці властивості створюють передумови для використання мікроРНК у молекулярній діагностиці, прогнозуванні перебігу захворювання та розробці підходів рідинної біопсії.

У зв'язку з цим пошук панелей мікроРНК, асоційованих із розвитком, прогресуванням та прогнозом тиреоїдних карцином, є перспективним напрямком сучасної тиреоїдної онкології. Отримані результати можуть стати підгрунтям для створення нових молекулярних інструментів передопераційної стратифікації ризику та диференційної діагностики вузлових утворень щитоподібної залози.

Мета дослідження – ідентифікувати панель диференційно експресованих мікроРНК при тиреоїдних карциномах та визначити асоціації між рівнями їх експресії і клініко-патологічними характеристиками захворювання.

Методологія та методи дослідження. Проведено ретроспективне біоінформатичне дослідження типу in silico, виконане у дві послідовні аналітичні фази.

На першому (скринінговому) етапі здійснено аналіз трьох загальнодоступних наборів даних бази Gene Expression Omnibus (GEO, NCBI): GSE104006 (профілювання мікроРНК у тканині щитоподібної залози), GSE191117 (порівняльний аналіз мікроРНК у тиреоїдних карциномах та непухлинних новоутвореннях) і GSE62054 (тиреоїдні карциноми порівняно з нормальною тканиною щитоподібної залози). Критеріями включення наборів даних були наявність профілів експресії мікроРНК у тканині щитоподібної залози, порівняльних когорт злоякісних і доброякісних зразків, а також достатній статистичний обсяг вибірки.

На другому (верифікаційному) етапі клініко-патологічні асоціації та прогностичне значення відібраних мікроРНК оцінювали за допомогою вебплатформи UALCAN (University of Alabama at Birmingham Cancer Data Analysis Portal), яка забезпечує доступ до даних проєкту The Cancer Genome Atlas (TCGA). Для шести пріоритетних мікроРНК – hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-221-5p, hsa-miR-222-3p та hsa-miR-484 – проведено стратифікований аналіз залежно від віку пацієнтів (21–40, 41–60, 61–80 та 81–100 років), клінічної стадії захворювання (I–IV), статусу регіонарних лімфатичних вузлів (N0 та N1) і гістологічного підтипу пухлини (папілярна карцинома щитоподібної залози, фолікулярна карцинома щитоподібної залози та низькодиференційована тиреоїдна карцинома). Зв'язок між рівнем експресії мікроРНК та загальною виживаністю оцінювали за допомогою вбудованих аналітичних інструментів платформи UALCAN.

Функціональну анотацію та аналіз генів-мішеней виконували із використанням баз даних TarBase v8.0 та платформи miRNet v2.0. Аналіз сигнальних шляхів і біологічних процесів проводили за допомогою Diana Tools miRPath v3, тоді як картування генів-мішеней на асоційовані захворювання здійснювали з використанням бази даних DisGeNET v7.0. Для оцінки статистичної значущості збагачення використовували гіпергеометричний тест. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

Виклад основного матеріалу дослідження. Інтегрований аналіз трьох незалежних датасетів Gene Expression Omnibus (GEO) дозволив ідентифікувати 11 унікальних мікроРНК із достовірно зміненою експресією при тиреоїдних карциномах. У датасеті GSE104006 виявлено hsa-miR-100-5p, hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-451a та hsa-miR-15a-5p; у GSE191117 – hsa-miR-222-3p, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-221-5p, hsa-miR-15a-5p та hsa-miR-34a-5p; у GSE62054 – hsa-miR-607 та hsa-miR-484. Повторне виявлення hsa-miR-146b-5p та hsa-miR-15a-5p у двох незалежних наборах даних свідчило про високу відтворюваність результатів та зумовило включення цих молекул до числа пріоритетних кандидатів для подальшої валідації.

Аналіз генів-мішеней із використанням TarBase v8.0 показав, що шість відібраних мікроРНК сукупно регулюють 2 170 генів. Подальший аналіз у базі даних DisGeNET v7.0 із застосуванням гіпергеометричного тесту дозволив ідентифікувати сім генів (CCND1, RET, TP53, HIF1A, BRD4, IL6 та IL1B), функціональні порушення яких асоційовані з тиреоїдним канцерогенезом ($p=0,0015$). Отримані результати підтверджують залучення досліджуваних мікроРНК до регуляції ключових молекулярних механізмів пухлинної трансформації та прогресування тиреоїдних карцином.

Порівняльний аналіз рівнів експресії мікроРНК між нормальною тканиною щитоподібної залози та тиреоїдними карциномами за даними UALCAN/TCGA виявив два протилежні профілі експресії (рис. 1). До першої групи належали hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-221-5p та hsa-miR-222-3p, для яких була характерна статистично значуща гіперекспресія в пухлинній тканині. Кратність підвищення становила 1,40; 63,39; 9,27 та 7,67 разу відповідно ($p<0,0001$ для всіх порівнянь). До другої групи увійшли hsa-miR-199b-5p та hsa-miR-484, експресія яких була достовірно зниженою – у 3,29 разу для кожної молекули ($p<0,0001$), що узгоджується з їх потенційною роллю як пухлинних супресорів.

Стратифікований аналіз за віковими групами виявив статистично значущу вікову залежність експресії окремих мікроРНК. Найбільш виражені зміни встановлено для hsa-miR-15a-5p та hsa-miR-146b-5p. У пацієнтів віком 81–100 років рівень hsa-miR-15a-5p був достовірно нижчим порівняно з групами 21–40, 41–60 та 61–80 років – відповідно у 1,16 ($p<0,05$), 1,24 ($p<0,005$) та 1,24 разу ($p<0,001$). Аналогічна тенденція спостерігалася для hsa-miR-146b-5p, експресія якої в осіб старечого віку була нижчою у 1,43; 1,73 та 1,46 разу відповідно ($p<0,05$ для всіх порівнянь). Для hsa-miR-221-5p встановлено зниження рівня експресії у 1,57 разу в групі 61–80 років порівняно з пацієнтами віком 21–40 років ($p<0,05$).

Аналіз залежності експресії мікроРНК від стадії захворювання продемонстрував найбільш виражені зміни для hsa-miR-146b-5p. При IV стадії тиреоїдної карциноми рівень її експресії перевищував показники II стадії у 6,94 разу ($p<0,05$) та III стадії – у 1,37 разу ($p<0,005$). Подібну тенденцію виявлено для hsa-miR-222-3p: при IV стадії експресія була вищою у 1,22 разу

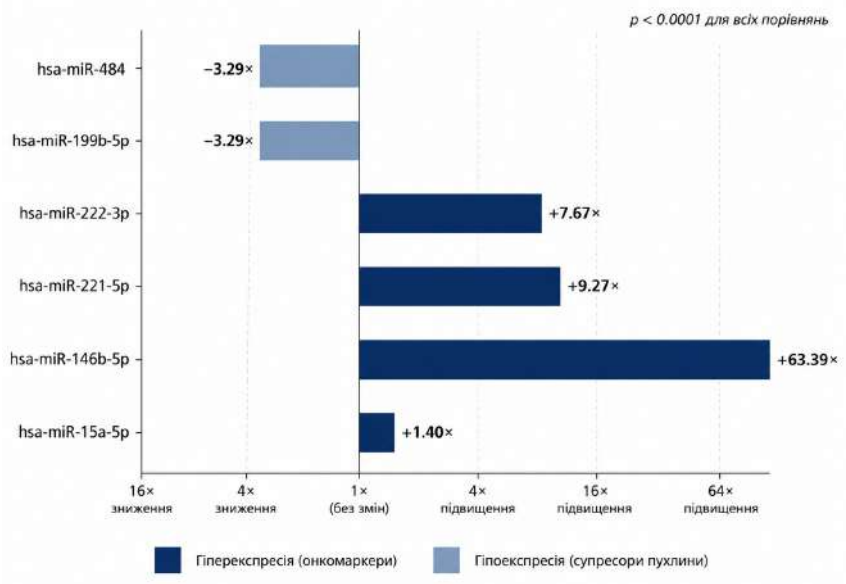


Рис. 1. Кратність змін експресії мікроРНК у тиреоїдних карциномах відносно нормальної тканини щитоподібної залози за даними ALCAN/TCGA. Позитивні значення відображають гіперекспресію, негативні–гіпоекспресію. Для всіх порівнянь p < 0,0001

порівняно з I стадією та у 2,42 разу порівняно з II стадією (p<0,005).

Водночас hsa-miR-199b-5p продемонструвала нетиповий профіль експресії. Найнижчі її рівні реєструвалися при II стадії захворювання, де вони були меншими за відповідні показники I, III та IV стадій у 1,38 (p<0,0001), 2,27 (p<0,0001) та 2,16 разу (p<0,0001) відповідно (рис. 2). Для hsa-miR-484 статистично значущого зв'язку між рівнем експресії та стадією пухлинного процесу не встановлено.

Отримані результати свідчать, що hsa-miR-146b-5p та hsa-miR-222-3p можуть бути залучені до механізмів прогресування тиреоїдних карцином, тоді як hsa-miR-199b-5p характеризується більш складним, ймовірно контекст-залежним профілем регуляції.

Зв'язок між рівнями експресії мікроРНК та лімфатичним статусом підтвердив їх потенціал як молекулярних маркерів лімфогенного метастазування тиреоїдних карцином (рис. 3). У пухлинах із наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N1) встановлено статистично значуще підвищення експресії hsa-miR-146b-5p у 2,29 разу (p<0,0001), hsa-miR-221-5p – у 1,46 разу (p<0,0001) та hsa-miR-222-3p – у 1,41 разу (p<0,0001) порівняно з пухлинами без ознак регіонарного метастазування (N0). Отримані результати свідчать про можливу участь зазначених мікроРНК у механізмах лімфогенної дисемінації пухлинних клітин.

Для hsa-miR-199b-5p також виявлено статистично значущий зв'язок із лімфатичним статусом: при N1 рівень її експресії був вищим у 1,67 разу порівняно з N0-пухлинами (p<0,0005). З огляду на загальне зниження експресії цієї мікроРНК у тиреоїдних карциномах порівняно з нормальною тканиною, отриманий результат може свідчити про складний контекст-залежний характер її регуляції та потенційну участь у формуванні метастатичного мікрооточення.

На відміну від зазначених мікроРНК, для hsa-miR-484 встановлено протилежну закономірність: у пухлинах без метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів рівень її експресії був вищим у 1,14 разу порівняно з N1-пухлинами (p<0,05). Така асоціація узгоджується з потенційною супресорною роллю hsa-miR-484 щодо процесів лімфогенного поширення тиреоїдних карцином.

Гістотиповий аналіз виявив суттєві відмінності профілів експресії мікроРНК між папілярною карциномою щитоподібної залози (ПКЩЗ), фолікулярною карциномою щитоподібної залози (ФКЩЗ) та низькодиференційованою тиреоїдною карциномою (ВДТК). Найбільш виражені міжгістотипові відмінності встановлено для hsa-miR-146b-5p. У ФКЩЗ рівень її експресії був нижчим порівняно з ПКЩЗ у 29,50 разу (p<0,001) та з ВДТК – у 34,06 разу (p<0,001), що свідчить про високу специфічність даної мікроРНК для папілярного шляху тиреоїдного канцерогенезу.

Подібну, хоча менш виражену закономірність виявлено для hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-221-5p та hsa-miR-222-3p. Для hsa-miR-199b-5p рівень експресії у ФКЩЗ був нижчим порівняно з ПКЩЗ та ВДТК відповідно у 1,57 та 4,08 разу (p<0,0001), для hsa-miR-221-5p – у 1,79 та 1,92 разу (p<0,0001), а для hsa-miR-222-3p – у 1,68 та 2,06 разу (p<0,0001). Водночас для hsa-miR-15a-5p та hsa-miR-484 статистично значущої залежності між рівнем експресії та гістологічним підтипом тиреоїдної карциноми не встановлено.

Аналіз загальної виживаності продемонстрував, що підвищений рівень тканинної експресії hsa-miR-199b-5p асоціюється зі зниженням 5-річної загальної виживаності на 35% (p<0,0001; рис. 4), що дозволяє розглядати дану мікроРНК як потенційний незалежний прогностичний маркер несприятливого перебігу захворювання. Для hsa-miR-146b-5p виявлено тенденцію до асоціації з показниками виживаності, яка не досягла

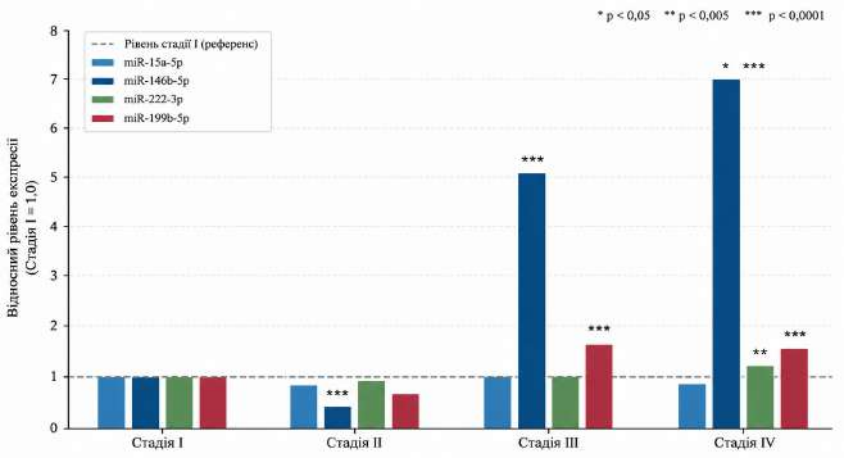


Рис. 2. Відносні рівні експресії досліджуваних мікроРНК залежно від клінічної стадії тиреоїдної карциноми за даними UALCAN/TCGA. Рівень експресії при стадії I прийнято за референтне значення (1,0). * p < 0,05; ** p < 0,005; *** p < 0,0001

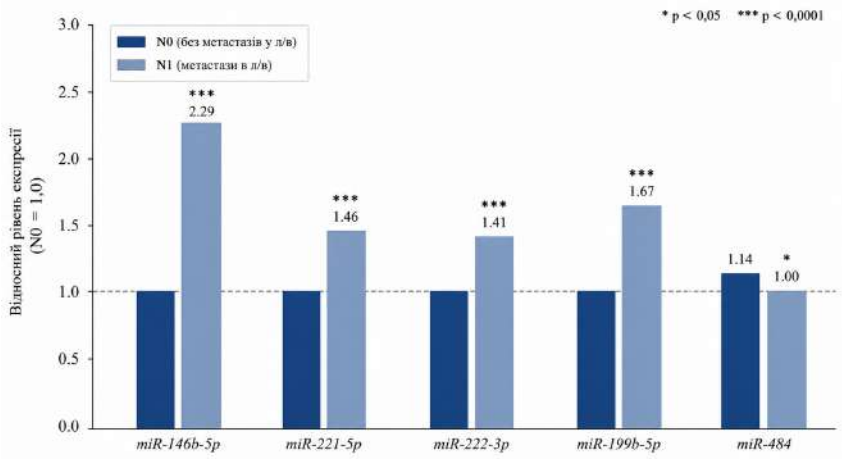


Рис. 3. Рівні експресії мікроРНК залежно від статусу регіонарних лімфатичних вузлів (N0 = 1,0; * p < 0,05; *** p < 0,0001; дані UALCAN/TCGA)

статистичної значущості (p=0,096). Для інших компонентів панелі достовірних зв'язків із загальною виживаністю не встановлено, що підкреслює пріоритетне прогностичне значення hsa-miR-199b-5p серед досліджуваних мікроРНК.

Молекулярні механізми виявлених закономірностей добре узгоджуються з сучасними уявленнями про тиреоїдний канцерогенез. Найбільш виражені клініко-патологічні асоціації у нашому дослідженні продемонструвала hsa-miR-146b-5p, яка характеризувалася найвищою амплітудою гіперекспресії та зв'язком із прогресуванням захворювання і регіонарним метастазуванням. За даними літератури, її онкогенна дія реалізується через пригнічення SMAD4 із порушенням TGF-β-сигналізації [9] та активацію BRAF-залежних сигнальних шляхів [10].

Онкогенні властивості hsa-miR-221-5p та hsa-miR-222-3p пов'язують із пригніченням регуляторів клітинного циклу CDKN1B і CDKN1C. Підвищені рівні цих мікроРНК асоціюються з більш агресивним перебігом захворювання та ризиком рецидиву [11, 12]. Натомість пухлинно-супресивні ефекти hsa-miR-15a-5p реалізуються через регуляцію експресії BCL2, циклінів та інших генів, залучених до контролю проліферації та апоптозу [13, 14].

Особливий інтерес становить hsa-miR-199b-5p, яка у нашому дослідженні продемонструвала складний профіль експресії. Незважаючи на загальне зниження її рівня в тиреоїдних карциномах порівняно з нормальною тканиною, підвищена експресія всередині пухлинної когорти асоціювалася зі зниженням 5-річної загальної виживаності. За даними літератури, hsa-miR-199b-5p бере участь у регуляції HIF1A та mTOR-залежних сигнальних шляхів [15], однак її роль може бути контекст-залежною та потребує подальшого вивчення.

Для hsa-miR-484 описані переважно пухлинно-супресивні властивості, а зниження її експресії асоціюється з несприятливим прогнозом [16]. Виявлений у нашому дослідженні зв'язок між нижчими рівнями hsa-miR-484 та наявністю лімфогенного метастазування додатково підтверджує цю концепцію.

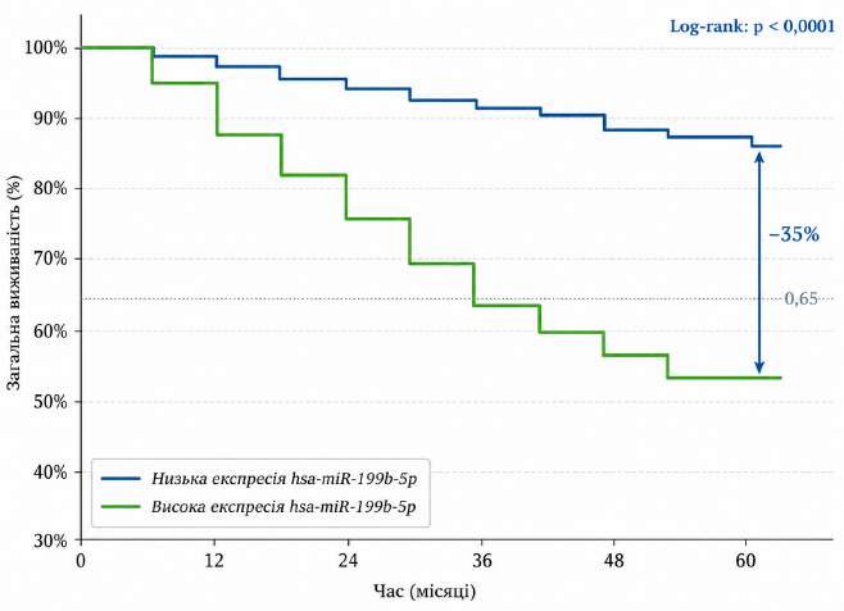


Рис. 4. Загальна виживаність хворих на тиреоїдну карциному залежно від рівня тканинної експресії hsa-miR-199b-5p. Висока експресія hsa-miR-199b-5p асоціювалася зі зниженням 5-річної загальної виживаності на 35% порівняно з групою низької експресії (log-rank тест: p < 0,0001)

Висока амплітуда змін експресії, відтворюваність результатів у незалежних наборах даних та наявність клінічно значущих асоціацій обґрунтовують перспективність використання сформованої панелі мікроРНК як основи для розробки молекулярного тесту типу rule-in/rule-out при вузлових утвореннях щитоподібної залози категорій Bethesda III–IV.

Висновки з дослідження

1. За результатами інтегративного аналізу трьох незалежних датасетів GEO (GSE104006, GSE191117, GSE62054) ідентифіковано панель із шести мікроРНК (hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-221-5p, hsa-miR-222-3p та hsa-miR-484) із достовірною диференційною експресією при тиреоїдних карциномах. Для чотирьох молекул встановлено гіперекспресію (1,40–63,39 разу), тоді як hsa-miR-199b-5p та hsa-miR-484 характеризувалися зниженням експресії у 3,29 разу ($p<0,0001$ для всіх порівнянь).

2. Встановлено наявність вікової гетерогенності молекулярного профілю тиреоїдних карцином, що проявляється статистично значущим зниженням рівнів hsa-miR-15a-5p та hsa-miR-146b-5p у пацієнтів віком 81–100 років порівняно з молодшими віковими групами (у 1,16–1,73 разу; $p<0,05–0,001$).

3. Доведено зв'язок окремих компонентів панелі з прогресуванням пухлинного процесу. Перехід до IV стадії супроводжувався зростанням експресії hsa-miR-146b-5p у 6,94 разу та hsa-miR-222-3p у 2,42 разу порівняно зі II стадією, що свідчить про їх потенційну участь у механізмах прогресування тиреоїдних карцином.

4. Встановлено асоціацію між експресією мікроРНК та лімфогенним метастазуванням. Наявність регіонарних метастазів (N1) супроводжувалася підвищенням рівнів hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-221-5p та hsa-miR-222-3p, тоді як вищі рівні hsa-miR-484 були характерні для пухлин без метастатичного ураження лімфатичних вузлів (N0), що вказує на її потенційні пухлинно-супресивні властивості.

5. Виявлено суттєві міжгістотипові відмінності молекулярного профілю тиреоїдних карцином. Фолікулярна карцинома характеризувалася значно нижчими рівнями hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-221-5p та hsa-miR-222-3p порівняно з папілярною та низькодиференційованою тиреоїдними карциномами, що підтверджує діагностичний потенціал цих мікроРНК для гістотипової диференціації.

6. Підвищена тканинна експресія hsa-miR-199b-5p асоціювалася зі зниженням 5-річної загальної виживаності на 35% ($p<0,0001$), що дозволяє розглядати її як потенційний незалежний прогностичний маркер несприятливого перебігу тиреоїдних карцином. Отримані результати створюють наукове підґрунтя для подальшої проспективної клінічної валідації сформованої панелі мікроРНК на матеріалі ТАПБ-зразків та зразків периферичної крові пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози категорій Bethesda III–IV.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.
Інформація про фінансування. Дослідження виконано без зовнішнього фінансування.
Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:
Пасько А.Я., Скрипко В.Д. – концепція і дизайн дослідження, аналіз даних, написання тексту;
Скрипко В.Д. – редагування та затвердження фінальної версії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:102 doi:10.3389/fendo.2020.00102
2. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015;136(9):2187–95 doi:10.1002/ijc.29251
3. Eustatia–Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):313–9 doi:10.1210/jc.2005–1322
4. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1447–63 doi:10.1210/jcem.86.4.7407
5. Santiago K, Chen Wongworawat Y, Khan S. Differential MicroRNA–Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. J Oncol. 2020;2020:2052396 doi:10.1155/2020/2052396
6. Ramírez–Moya J, Santisteban P. miRNA–Directed Regulation of the Main Signaling Pathways in Thyroid Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:430 doi:10.3389/fendo.2019.00430
7. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova–Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood–based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(30):10513–8 doi:10.1073/pnas.0804549105
8. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Res. 2008;18(10):997–1006 doi:10.1038/cr.2008.282
9. Geraldo MV, Yamashita AS, Kimura ET. MicroRNA miR–146b–5p regulates signal transduction of TGF–β by repressing SMAD4 in thyroid cancer. Oncogene. 2012;31(15):1910–22 doi:10.1038/onc.2011.381
10. Cao S, Yin Y, Hu H, Hong S, He W, Lv W, et al. CircGLIS3 inhibits thyroid cancer invasion and metastasis through miR–146b–3p/AIF1L axis. Cell Oncol (Dordr). 2023;46(6):1777–1789 doi:10.1007/s13402–023–00845–2
11. Lee JC, Zhao JT, Clifton–Bligh RJ, Gill A, Gundara JS, Ip JC, et al. MicroRNA–222 and microRNA–146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. Cancer. 2013;119(24):4358–65 doi:10.1002/cncr.28254
12. Silaghi CA, Lozovanu V, Silaghi H, Georgescu RD, Pop C, Dobrean A, et al. The Prognostic Value of MicroRNAs in Thyroid Cancers: A Systematic Review and Meta–Analysis. Cancers (Basel). 2020;12(9):2608 doi:10.3390/cancers12092608
13. Klein S, Abraham M, Bulvik B, Dery E, Weiss ID, Barashi N, et al. CXCR4 Promotes Neuroblastoma Growth and Therapeutic Resistance through miR–15a/16–1–Mediated ERK and BCL2/Cyclin D1 Pathways. Cancer Res. 2018;78(6):1471–1483 doi:10.1158/0008–5472.CAN–17–0454
14. Weissman R, Diamond EL, Haroche J, Durham BH, Cohen F, Buthorn J, et al. MicroRNA–15a–5p acts as a tumor suppressor in histiocytosis by mediating CXCL10–ERK–LIN28a–let–7 axis. Leukemia. 2022;36(4):1139–1149 doi:10.1038/s41375–021–01472–2
15. Doghman–Bouguerra M, Lalli E. miR–100 and miR–199b as regulators of PI3K/AKT/mTOR signaling in thyroid cancer. Endocrine. 2019;65(2):257–68 doi:10.1007/s12020–019–01954–z
16. Li Y, Liu Y, Yao J, Li R, Fan X. Downregulation of miR–484 is associated with poor prognosis and tumor progression of gastric cancer. Diagn Pathol. 2020;15(1):25 doi:10.1186/s13000–020–00946–8
17. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta–analysis. Acta Cytol. 2012;56(4):333–9 doi:10.1159/000339959
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1–133 doi:10.1089/thy.2015.0020

Дата першого надходження статті до видання: 29.07.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 27.08.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 09.11.2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0