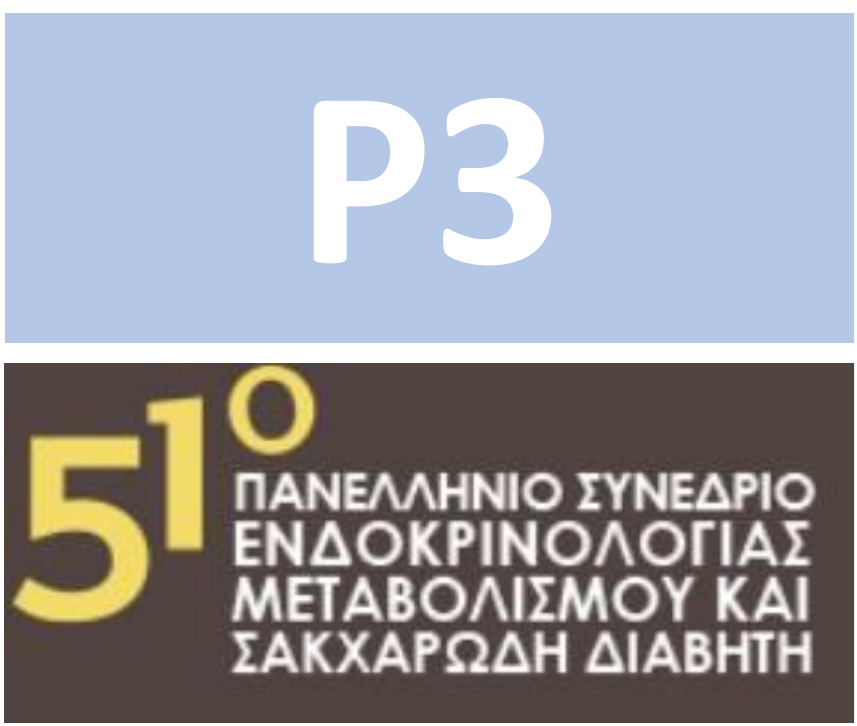


ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ micro-RNAs ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥΤΙΜΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ



Μυταρέλη Χρύσουλα¹, Καλότχου Βασιλική¹, Λαφιωνιάτης Αλέξανδρος¹, Σιαμπανοπούλου Βασιλική¹, Ζωγράφος Ν. Γιώργος², Μάρκου Αθηνά³, Παπαναστασίου Λαμπρινή³, Φούντας Αθανάσιος³, Βασιλειάδη Δήμητρα-Αργυρώ⁴, Μαντζουράνη Μαρίνα¹, Κασσή Ευανθία^{5,6}, Καλτσάς Γρηγόρης⁶, Αγγελούση Άννα¹

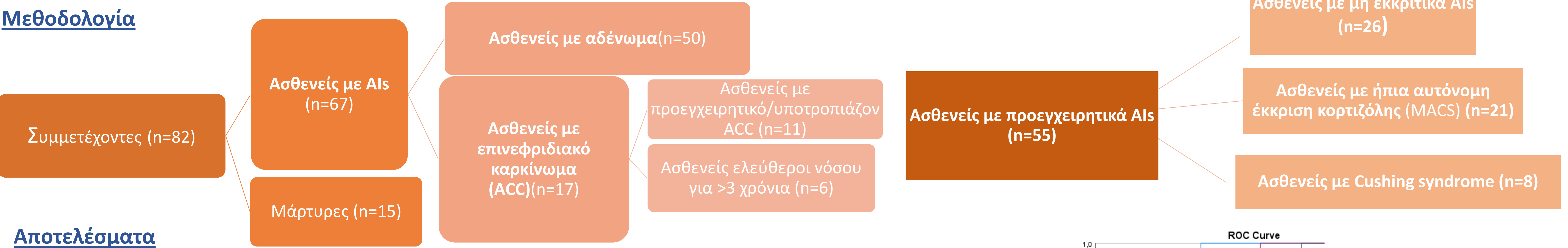
¹Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για σπάνια νοσήματα επινεφριδίων, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ "Λαϊκόν", ΕΚΠΑ, Αθήνα. .
²Γ' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο 'Γ. Γεννηματάς' Αθήνα. .
³Κλινική Ενδοκρινολογίας-Διαβήτη, Γενικό Νοσοκομείο 'Γ. Γεννηματάς' Αθήνα
⁴ Ενδοκρινολογικό Τμήμα - Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική», Αθήνα
⁵ Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα
⁶ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ "Λαϊκόν", ΕΚΠΑ, Αθήνα

Εισαγωγή

Η τεχνική της υγρής βιοψίας είναι μια καινοτόμα μέθοδος για τη διαφοροδιάγνωση ασθενών με επινεφριδιακούς όγκους (ATs). Προϊόντα του όγκου, όπως τα micro-RNAs, έχουν βρεθεί στην κυκλοφορία και αποτελούν υποσχόμενους μοριακούς βιοδείκτες για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών αυτών¹.

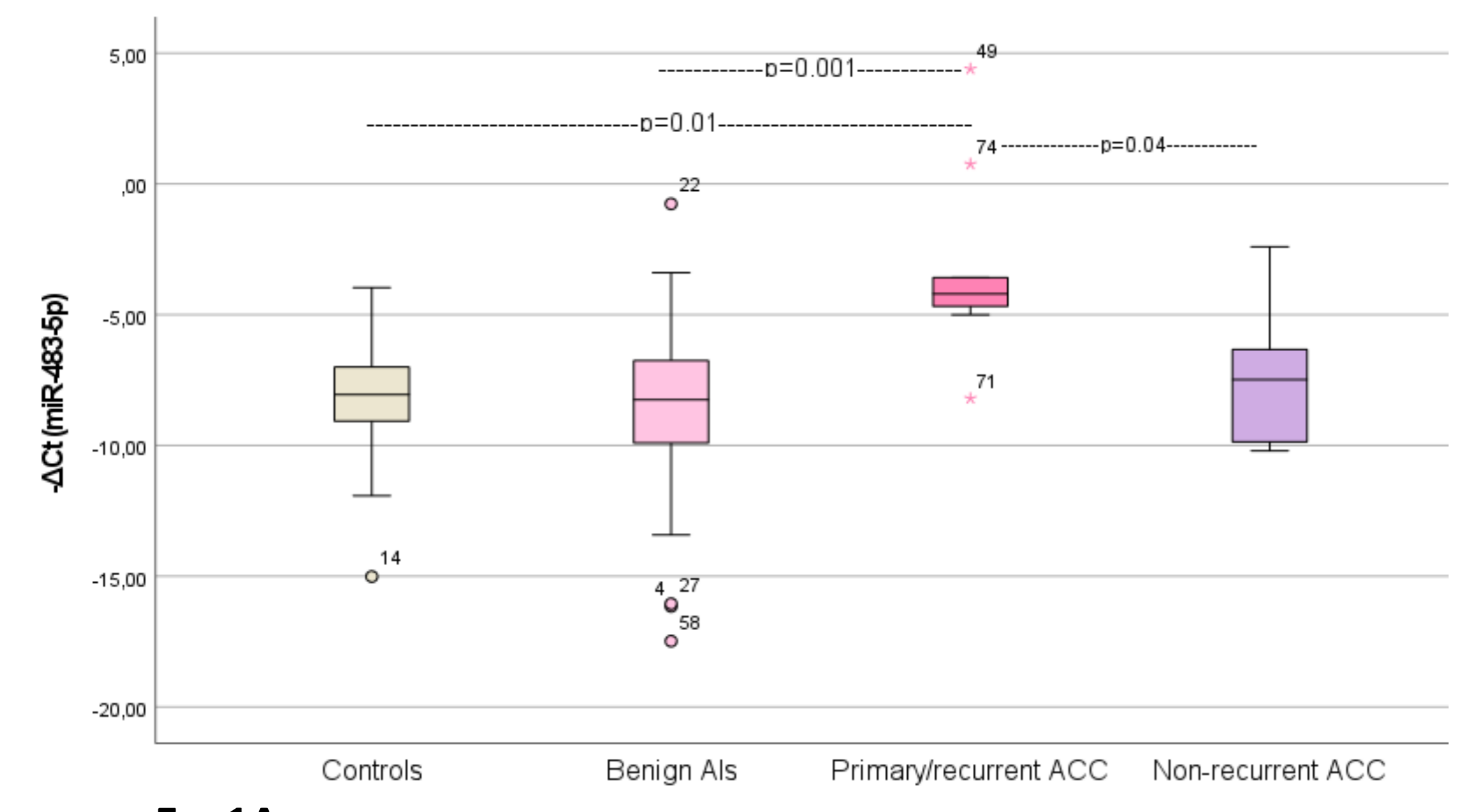
Σκοπός της μελέτης είναι να εξεταστούν συγκεκριμένα κυκλοφορούντα micro-RNAs (miR-483-5p, miR-210, miR-335, miR-22-3p), που έχουν αναδειχτεί από τη βιβλιογραφία¹, ως δείκτες κακοήθειας ή εκκριτικότητας σε ασθενείς με ATs.

Μεθοδολογία

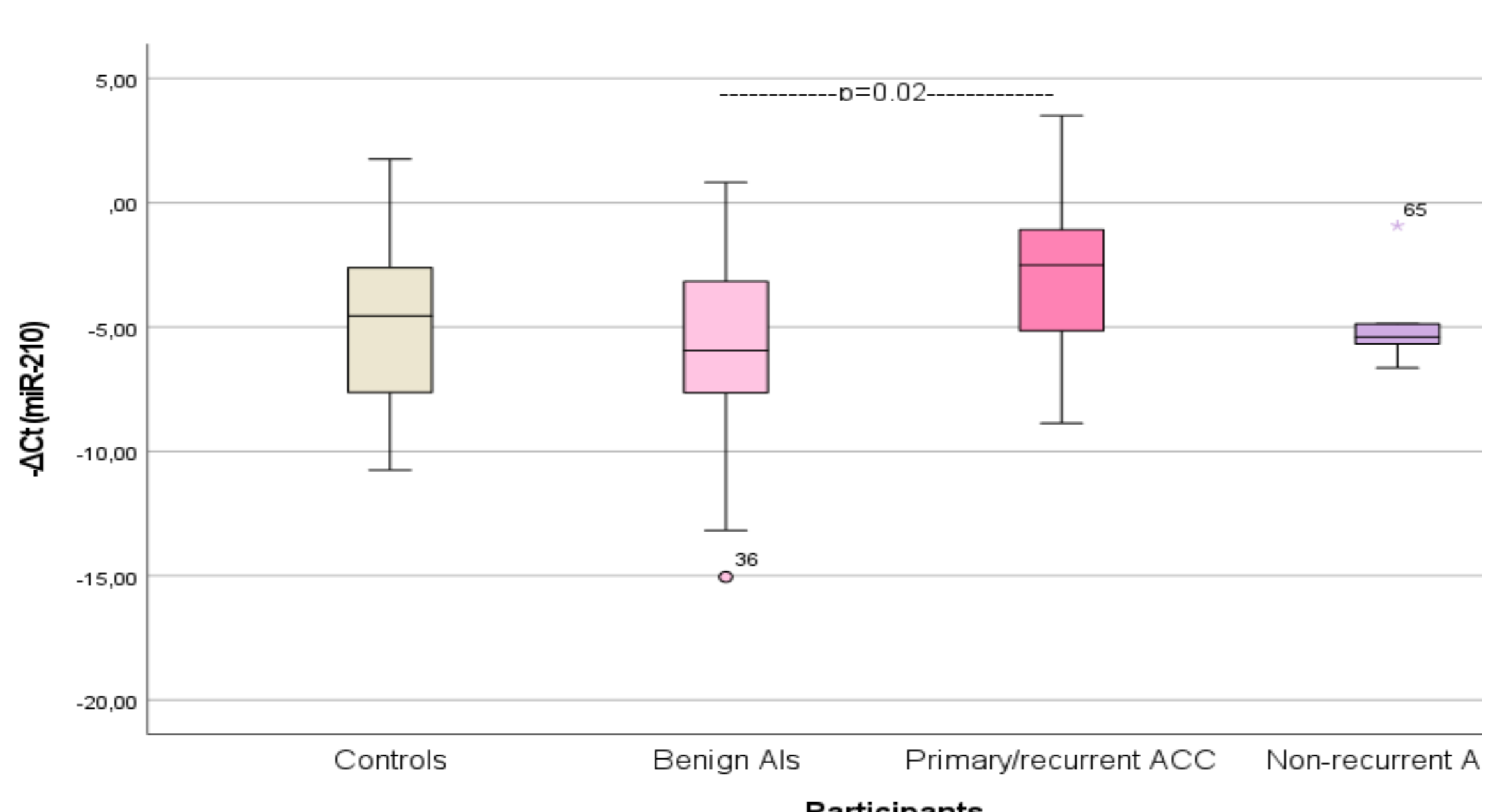


Η ποσοτική έκφραση των microRNAs στα δείγματα ορού αναλύθηκε με τη μέθοδο ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-qPCR). Ως γονίδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το cel-miR-39, ενώ το επίπεδο έκφρασης καθορίστηκε με τη μέθοδο -dCt.

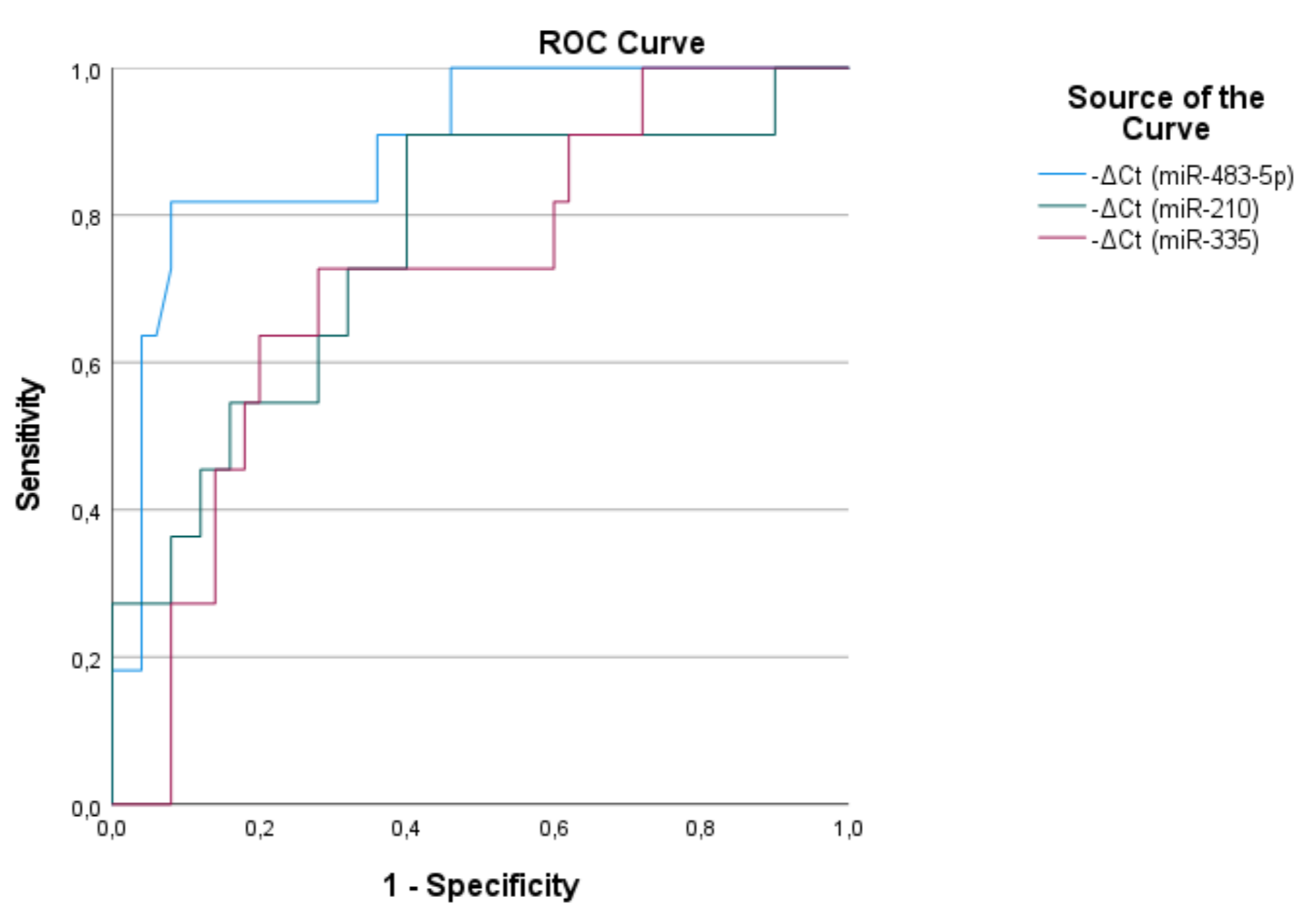
Αποτελέσματα



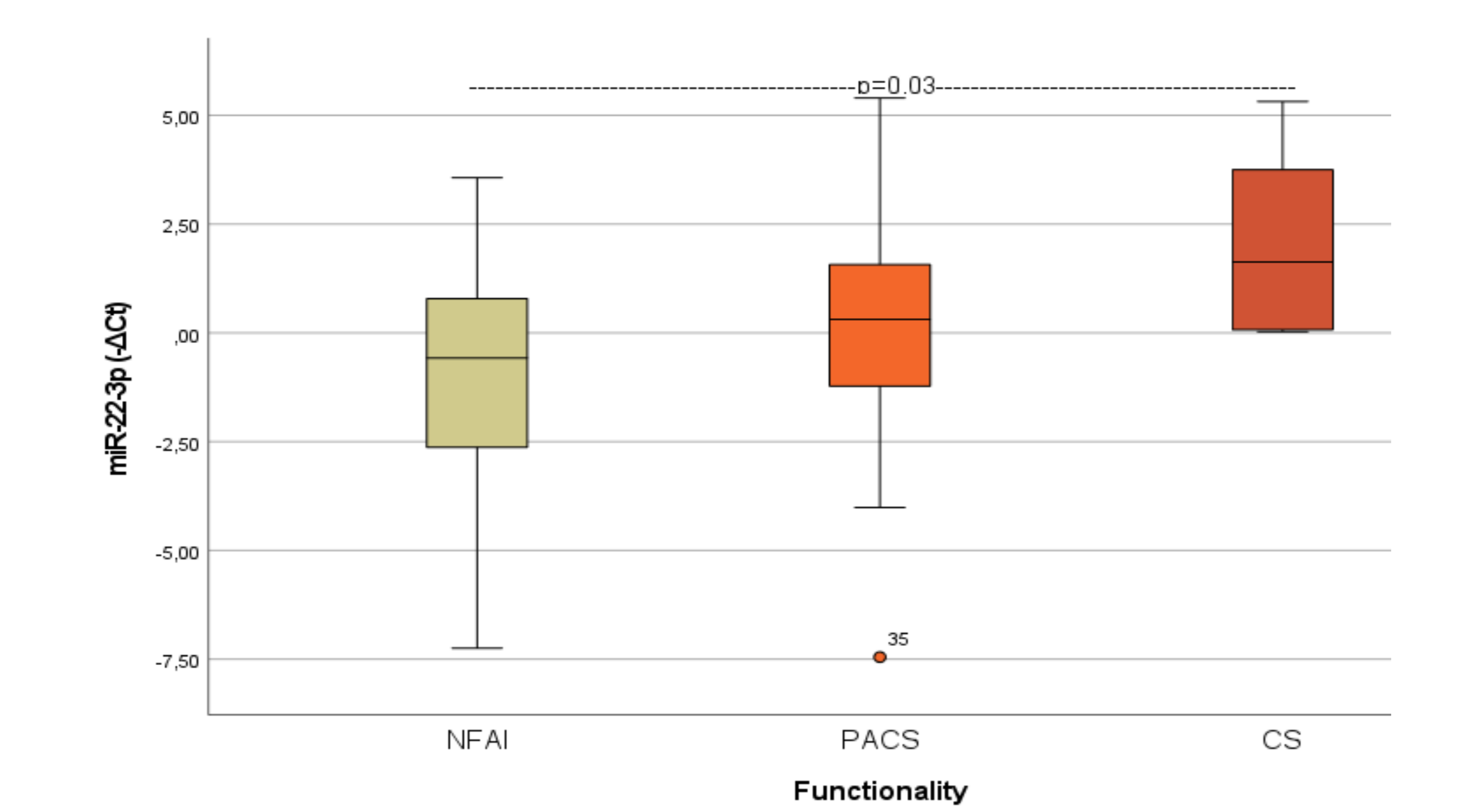
Εικ 1Α



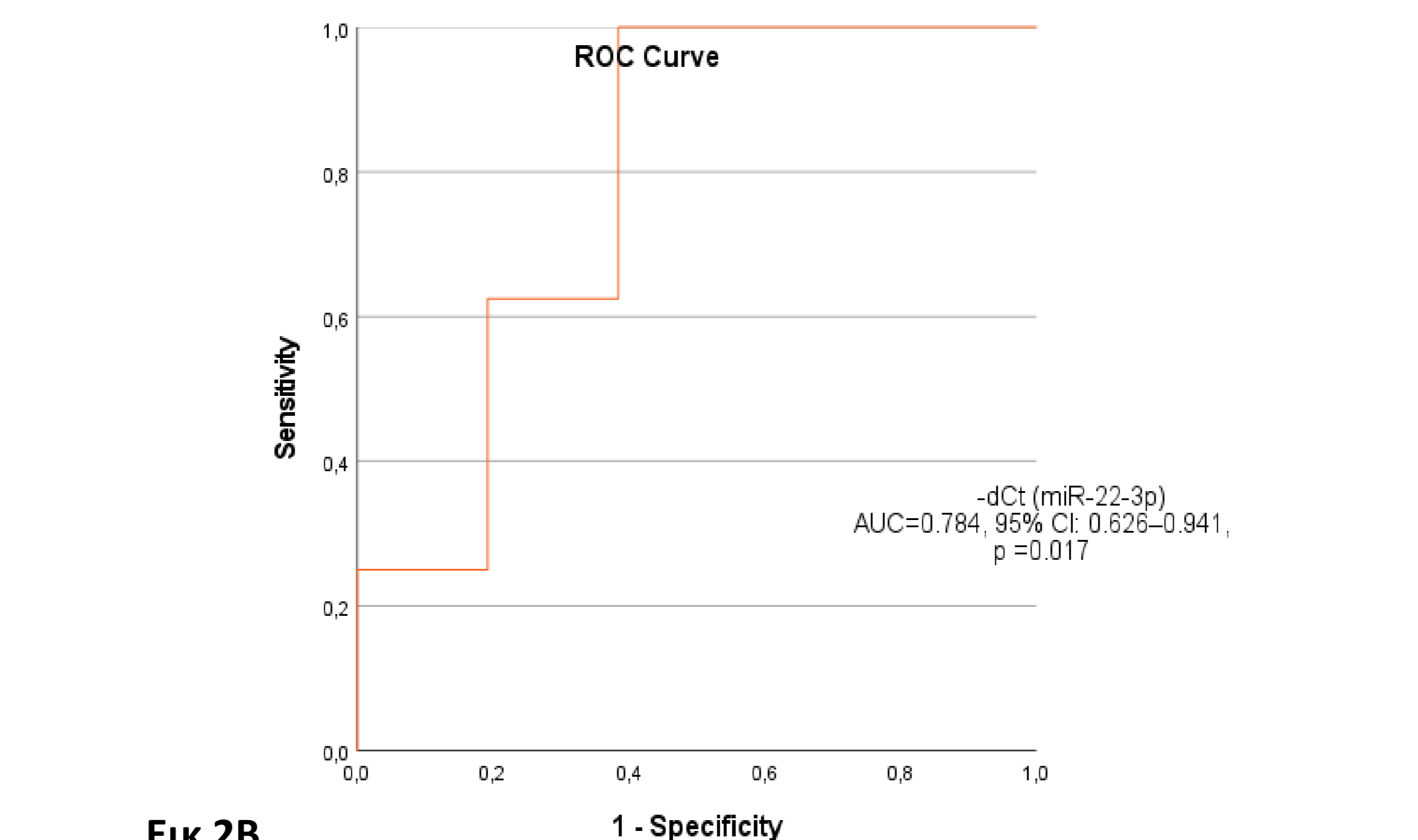
Εικ 1Β



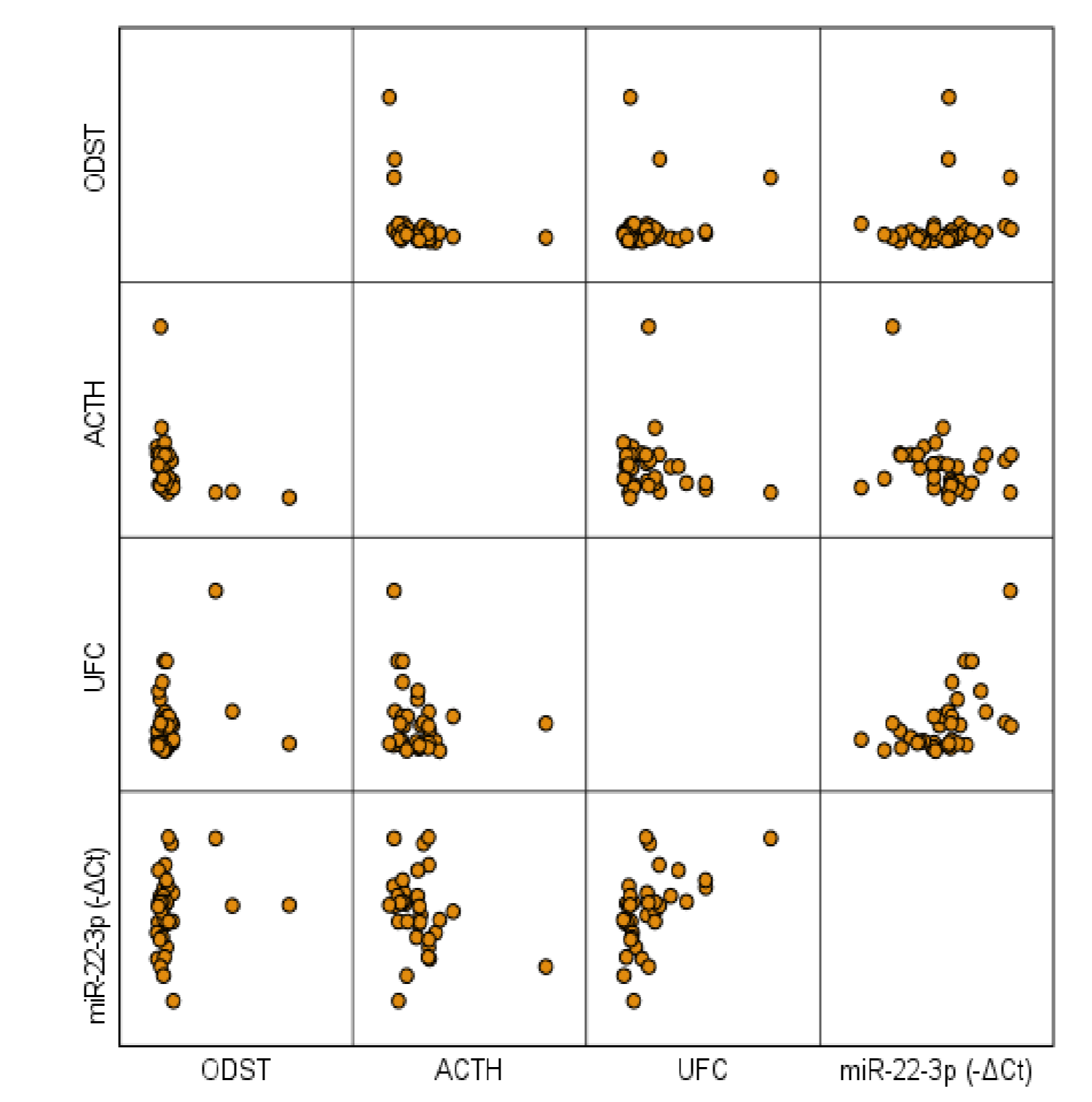
Εικ 1Γ



Εικ 2Α



Εικ 2Β



Εικ 2Γ



Εικ.1
Α. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων miR-483-5p ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα ασθενών με προεγχειρητικό/υποτροπιάζον ACC σε σύγκριση με ασθενείς με αδένωμα (p<0.001) και με την ομάδα μαρτύρων (p=0.03). Μάλιστα, σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα miR-483-5p στον ορό ασθενών με ACC που ελήφθη προεγχειρητικά ή κατά την υποτροπή/μετάσταση σε σύγκριση με την ομάδα ACC ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι νόσου για >3 έτη (p=0.04).
Β. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων miR-210 ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα ασθενών με προεγχειρητικό/υποτροπιάζον ACC σε σύγκριση με ασθενείς με αδένωμα (p=0.02).
Γ. Στην καμπύλη ROC απεικονίζεται η διαγνωστική αξία των κυκλοφορούντων βιοδεικτών miR-483-5p (AUC=0.894, 95% CI: 0.793-0.994, p<0.001), miR-210 (AUC=0.756, 95% CI: 0.566-0.946, p=0.02) και miR-335 (AUC=0.716, 95% CI: 0.556-0.876, p=0.03) για την διάκριση ασθενών με προεγχειρητικό/υποτροπιάζον ACC από ασθενείς με αδενώματα. Τα επίπεδα miR-483-5p στον ορό εμφάνισαν την υψηλότερη ευαισθησία (81.8%) και ειδικότητα (92%) για τη διάκριση αυτή.

Εικ. 2
Α. Τα επίπεδα miR-22-3p στον ορό ασθενών με Cushing syndrome είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς με μη λειτουργικούς όγκους (p=0.03).
Β. Τα επίπεδα miR-22-3p στον ορό διέκριναν αποτελεσματικά ασθενείς με Cushing syndrome από εκείνους με μη λειτουργικούς όγκους (AUC=0.784, 95% CI: 0.626-0.941, p=0.017) με υψηλή ευαισθησία (100%) αλλά χαμηλή ειδικότητα (61.5%).
Γ. Τα επίπεδα κυκλοφορούντος miR-22-3p παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου (UFC) (r_s=0.504, p=0.02), καθώς και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) (r_s=-0.351, p=0.01).

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει την αξία της καινοτόμου και μη επεμβατικής προσέγγισης της υγρής βιοψίας, με τη μέτρηση κυκλοφορούντων micro-RNAs, στη διαφοροδιάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με ATs.

Πηγές

¹ Mytareli C, Delivanis DA, Athanassouli F, Kalotychoy V, Mantzourani M, Kassi E, Angelousi A. The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Role of miRNAs in Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review. Biomedicines. 2021 Oct 20;9(11):1501. doi: 10.3390/biomedicines9111501. PMID: 34829730; PMCID: PMC8614733.