

Broj 2 • septembar 2022. N° 2 • September 2022.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



Beograd • Belgrade • 2022.
IMGGI • IMGGE

Pedesetogodišnjica osnivanja studijskog programa molekularna biologija i fiziologija Gordana Matić	8	50th anniversary of the molecular biology and physiology study program
TRPV1: Ciljno mesto dejstva lekova u terapiji različitih stanja Branislava Medić Brkić, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Sonja Vučković	15	TRPV1: A Promising drug target for the treatment of various conditions
Geni-modifikatori β -talasemijskih sindroma – novi terapijski pristupi Milena Ugrin	32	Gene modifiers in β -thalassemia syndromes – a new therapy approach
Novi uvid u genetiku naslednih perifernih neuropatija Milica Keckarević Marković, Miljana Kecmanović, Dusan Keckarević	51	Genetics of inherited peripheral neuropathies: renewed data
Savremeni pristupi u istraživanju molekularne osnove karcinoma prostate Zorana Dobrijević, Suzana Matijašević-Joković, Ana Branković, Ana Djordjević, Milica Popović i Goran Brajušković	63	Modern approaches in research of the molecular basis of prostate cancer
Uticaj tumorske mikrosredine na razvoj i progresiju maligniteta Ilona Đorić, Tijana Išić Denčić, Sonja Šelemetjev	75	The effects of tumor microenvironment on malignancy formation and progression
Uloga hsa-miR-93-5p u kolorektalnom karcinomu Jovana Despotović	90	Role of hsa-miR-93-5p in colorectal cancer Jovana Despotović
Antitumorski potencijal novih derivata steroidnih hidrazona Marijana B. Živković	104	Antitumor potential of new steroidal hydrazone derivatives
Molekularna dijagnostika glioblastoma – klinički uticaji <i>IDH</i> mutacija i epigenetičkog utišavanja aktivnosti <i>MGMT</i> gena Nikola Jovanović, Tatjana Mitrović	125	Molecular diagnostics of glioblastoma – clinical impact of <i>IDH</i> mutations and epigenetic silencing of <i>MGMT</i>
Molekularni profil timoma Jelena Perić	143	Molecular profile of thymoma
Ekspresija i funkcija insulina u centralnom nervnom sistemu Tamara Dakić, Predrag Vujović	155	Insulin expression and action in the central nervous system
Neuroprotektivni potencijal progesterona Ivana Guševac Stojanović, Dunja Drakulić	168	Neuroprotective progesterone potential
Uloga dehidroepiandrosterona u moždanoj ishemiji/reperfuziji Marina Zarić Kontić, Jelena Martinović	186	Effect of dehydroepiandrosterone on cerebral ischemia/reperfusion
Hemijski profil i antioksidativna aktivnost crvenih vina klonova autohtone i internacionalnih sorti vinove loze Neda Đorđević	206	Chemical profile and antioxidative activity of red wines obtained from autochthonous and international grape clone varieties
Dihidrohalkoni jabuke florizin i floretin kao nove alelopatske supstance Mariana Stanišić, Slavica Ninković, Nevena Banjac	223	Apple dihydrochalcones phloridzin and phloretin as novel allelochemicals
Dosadašnja postignuća na promeni boje cvetova biljaka metaboličkom modulacijom biosinteze karotenoida Milena Trajković, Sladjana Jevremović, Aleksandar Cingel	238	Recent advances in flower color alteration by metabolic manipulation of carotenoid biosynthesis
Bioinformatički alati za analizu mikroRNK Katarina Zeljić	255	Bioinformatics tools for the analysis of microRNA
Marker porekla kao adut u forenzičkim analizama DNK u kompleksnim slučajevima iz perspektive Y hromozoma Miljana Kecmanović, Milica Keckarević Marković, Dušan Keckarević	275	Lineage marker as a key player in complex forensic cases from the perspective of Y chromosome

Predgovor

Uspostaviti tradiciju je mnogo teže nego realizovati inicijativu. Pokazalo se da je prvi broj tematskog zbornika **Trendovi u molekularnoj biologiji 1** pobudio interesovanje naučne zajednice u Srbiji, tako da drugi broj nije bilo teško sastaviti. Broj poglavlja u tematskom zborniku **Trendovi u molekularnoj biologiji 2** je premašio očekivanja. Kao da je Tematski zbornik simbolično postao - Ko je ko u molekularnoj biologiji u Srbiji. I ponovo se pokazalo da se naučnici u našoj zemlji bave aktuelnim istraživačkim temama i aktivno doprinose napretku molekularne biologije na mnogim poljima. I mladi molekularni biolozi su prikazom svojih doktorskih teza pokazali da prate svetske trendove i savremene naučne pristupe.

Posebnost ovog broja je što se objavljuje u vreme kada obeležavamo jubilej, pedesetogodišnjicu Beogradske škole molekularne biologije, o čemu svedoči tekst u kome je prikazan put razvoja programa za molekularnu biologiju na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Pre više godina na jednom naučnom skupu se govorilo o tome kako saznanja iz molekularne biologije prožimaju sve naučne oblasti koje se bave živim organizmima i kako se može predvideti da će njena primena obeležiti novi vek. Iz auditorijuma je stigao komentar: „Proći će i vaše“. Vreme svedoči da je era molekularne biologije tek počela.

„I šta ćemo sad?“

Sonja Pavlović

Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

Drugi broj tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ predstavlja nastavak prikazivanja i objavljivanja najznačajnijih naučnih radova proisteklih iz doktorskih disertacija mladih naučnika Srbije, kao i najznačajnijih naučnih rezultata ostvarenih u svetu u oblasti molekularne biologije, u protekloj godini, u kojima su naši naučnici dali svoj doprinos. U ovom broju, prikazano je 18 naučnih radova, od kojih je 12 iz oblasti biomedicine, koji su posvećeni rezultatima ostvarenim u oblasti molekularne biologije retkih bolesti, tumora i centralnog nervnog sistema. Ovi rezultati su od ogromnog značaja za unapređenje dijagnostike i terapije bolesti.

Rezultati koje su naši naučnici ostvarili u oblasti molekularne biologije biljaka prikazani su kroz tri rada, a akcenat u njima je na mogućnosti primene tih rezultata u oblasti ekologije, hortikulture i unapređenja zdravlja ljudi (potraga za ekološki prihvatljivim bioherbicidima, modifikacija boje cveta, biološka aktivnost prirodnih supstanci).

Dva rada su posvećena naprednim metodama u oblasti molekularne biologije i prikazana su u posebnom poglavlju, što smatram veoma važnim.

Posebno bih istakla poglavlje u kojem je prikazan jedan od najznačajnijih naučnih rezultata u svetu u protekloj godini (otkiće receptora za temperaturu i dodir), za koji je dodeljena Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2021. godine. Uvodno poglavlje ovog tematskog zbornika posvećeno je značajnom jubileju – pedesetogodišnjici Beogradske škole molekularne biologije, i u njemu je prikazan razvojni put studijskog programa Molekularna biologija i fiziologija na Univerzitetu u Beogradu – Biološkom fakultetu.

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ nastavlja svoju misiju naučne avangarde za početu prošlogodišnjim brojem. Prikazivanjem najkvalitetnijih i najznačajnijih naučnih rezultata ostvarenih u oblasti molekularne biologije u protekloj godini u kojima su naši mladi naučnici dali svoj ogromni doprinos, prenose se informacije širem krugu istraživača i zaposlenih u različitim oblastima (medicina, farmacija, poljoprivreda), čime se otvaraju mogućnosti za saradnju, a samim tim za primenu rezultata, kao i za nova istraživanja.

Svojom koncepcijom i odabirom radova „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ prate napredak u oblasti molekularne biologije i ne samo da prenose najznačajnije naučne rezultate, već i inspirišu i podstiču nova istraživanja i šire interesovanje za ovu veoma značajnu naučnu oblast. Ovaj zbornik opravdava svoj naziv i nadam se da će se nastaviti trend njegovog objavljivanja i narednih godina.

**Dr Svetlana Radović, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu**

Monografija/Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ je drugi broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 8 predstavlja revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 7 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, pedesetogodišnjici Beogradske škole molekularne biologije, u kome je prikazan put razvoja programa za molekularnu biologiju na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. Posebno je značajno poglavlje u kome je prikazan doprinos naših istraživača u oblasti kojoj je dodeljena Nobelova nagrada iz medicine za 2021. godinu (receptori za temperaturu i dodir).

Doprinos koji je molekularna biologija dala modernoj medicini je izuzetno veliki. Danas su u kliničkoj praksi u svetu mnogobrojni dijagnostički, prognostički i terapijskih molekularni markeri. Posebno je značajno što je medicina u Srbiji pratila svetske trendove, i to zahvaljujući i velikim naporima molekularnih biologa u našoj zemlji. Ovaj Tematski zbornik je svedočanstvo o značajnim postignućima molekularnih biologa u Srbiji koji su doneli napredak našoj medicini i drugim naučnim oblastima.

Monografija/Zbornik je izuzetno zanimljivo koncipiran sa sadržajem koji je na visokom naučnom nivou i koje je značajan izvor informacija za veliki broj naučnika u Srbiji čija se istraživanja više ne mogu zamisliti bez molekularne biologije. Primeri primenljivosti rezultata istraživanja u praksi (medicinskoj i drugima) je poseban kvalitet ovog Zbornika.

Prvi broj Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1“ je doživeo veliko interesovanje. Interesovanje autora da objave svoj doprinos svetskoj nauci u broju 2 govori da je ovakav sadržaj bio neophodan našoj naučnoj javnosti. Sigurno je da će ovako koncipiran Tematski zbornik imati budućnost, jer je napredak medicine i drugih oblasti (biotehnologija, poljoprivreda, farmacija) nemoguće zamisliti bez novih dostignuća molekularne biologije

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ sadrži naučne rezultate koji su prepoznati na svetskom nivou, a koje su istraživači iz Srbije ostvarili u prethodnoj godini iz ove oblasti. Zbornik je sačinjen od 18 poglavlja, preglednih radova, grupisanih u pet celina. Prva celina je posvećena važnom jubileju, pedesetogodišnjici osnivanja Beogradske škole molekularne biologije na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, dok druga sadrži prikaz rezultata naših istraživača iz oblasti fiziologije i medicine za koju je u 2021. godini dodeljena Nobelova nagrada. Najveći broj poglavlja je u okviru treće celine koja se bavi biomedicinom i to molekularnom biologijom retkih bolesti, tumora i centralnog nervnog sistema. Preostale dve celine su posvećene molekularnoj biologiji biljaka i naprednim metodama molekularne biologije. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 8 poglavlja u okviru biomedicine i molekularne biologije biljaka predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija.

Značaj ovog Zbornika je višestruk. Najpre, već drugu godinu za redom se objavljuju najrelevantnija saznanja iz navedenih oblasti koja su proizašla iz rada istraživača iz Srbije i dostupna su široj javnosti na maternjem jeziku. Takođe, svoje radove su napisali istraživači iz različitih naučnih instituta (5) i fakulteta (5) iz Srbije, što ohrabruje da će se u našoj zemlji i dalje nastaviti sa istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu.

„Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ je Tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji u prethodnoj godini. Korišćenjem najnovijih metodoloških pristupa u ovoj oblasti, ali i bioinformatičkih i drugih softverskih alata, postignut je značajan napredak u dijagnozi i primeni novih strategija lečenja mnogih bolesti, forenzičkim analizama, razvoju novih lekova. Ovaj sveobuhvatni prikaz istraživanja, koja se aktivno sprovode u naučnim institutima i na fakultetima u Srbiji, doprinosi saznanjima o značaju koji molekularna biologija ima kako u humanoj i veterinarskoj medicini, poljoprivredi, farmaciji, tako i u razvoju biotehnologije, očuvanju životne sredine i biodiverziteta.

Poseban doprinos Zbornika se ogleda u tome što se u njemu nalaze aktuelni podaci o dostupnosti navedenih savremenih metodologija, čime se otvaraju realne mogućnosti za uspostavljanje novih saradnji među istraživačima, kao i u uspostavljanju inter- i multi-disciplinarnosti i daljem razvoju nauke u Srbiji.

Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Uloga hsa-miR-93-5p u kolorektalnom karcinomu

Jovana Despotović

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
Kontakt: jovanadespotovic@imgge.bg.ac.rs

Apstrakt

Kolorektalni karcinom predstavlja heterogenu bolest koja zauzima treće i drugo mesto na svetu po stepenu incidence i stopi mortaliteta, respektivno. Poznato je da mikroRNK molekuli imaju ključne uloge u procesu patogeneze, progresije i metastaziranja kolorektalnog karcinoma, ali i rezistenciji na hemioterapiju. U različitim tumorima je pokazano da hsa-miR-93-5p može imati onkogenu, ali i tumor-supresorsku ulogu. Ovaj rad ima za cilj da predstavi dosadašnja saznanja o ulozi hsa-miR-93-5p u procesima vezanim za kolorektalnu karcinogenezu, metastaziranje i odgovor na hemioterapiju kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Rad takođe razmatra hsa-miR-93-5p kao potencijalni prognostički i prediktivni biomarker i primenu ovog molekula u kliničkoj praksi.

Ključne reči: hsa-miR-93-5p, kolorektalni karcinom, metastaza, odgovor na terapiju, prognostički biomarker, prediktivni biomarker

Role of hsa-miR-93-5p in colorectal cancer

Jovana Despotović

Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering,
University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence: jovanadespotovic@imgge.bg.ac.rs

Abstract

Colorectal cancer is a heterogeneous disease that ranks third and second globally in terms of incidence and mortality rates, respectively. MicroRNAs have been implicated in the growth, progression, metastasis and response to therapy of different tumors, including colorectal cancer. Hsa-miR-93-5p has been reported to have oncogenic and tumor-suppressive roles in different tumor kinds. This review article aims to present the current knowledge on the role of hsa-miR-93-5p in the processes related to colorectal carcinogenesis, metastasis and response to chemotherapy in patients with primary and metastatic colorectal cancer. Also, the role of hsa-miR-93-5p as a potential prognostic and predictive biomarker and application of this molecule in the clinical practice is described.

Keywords: hsa-miR-93-5p, colorectal cancer, metastasis, response to therapy, prognostic biomarker, predictive biomarker

Kolorektalni karcinom

Kolorektalni karcinom (eng. *colorectal cancer*, CRC) je tip gastrointestinalnog maligniteta koji nastaje u kolonu ili rektumu. Sa oko 1,85 miliona novih slučajeva godišnje (10,2% slučajeva svih maligniteta) prema stopi učestalosti svih karcinoma zauzima treće mesto, odmah posle karcinoma pluća i karcinoma dojke, dok sa približno 0,88 miliona smrtnih slučajeva (9,2%) zauzima drugo mesto, odmah posle karcinoma pluća (Slika 1) [1]. Ukoliko se godišnji trend rasta nastavi, predviđa se da će do 2030. godine doći do povećanja stopa učestalosti i smrtnosti za 20% i 25%, respektivno [2]. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa CRC je oko 90% ukoliko se bolest dijagnostikuje u ranim stadijumima, a iznosi samo 13% u slučaju već uznapredovale bolesti [3]. Vodeći faktori rizika za razvoj CRC uključuju porodičnu istoriju CRC, prethodno prisustvo drugih tumora, fizičku neaktivnost, pušenje, prekomernu težinu, visok unos alkoholnih pića, visok unos crvenog ili prerađenog mesa, kao i skroman unos mlečnih proizvoda i namirnica koje sadrže integralne žitarice ili dijetetska vlakna [3]. Međutim, približno 65% svih slučajeva CRC nastaju sporadično, bez prethodne porodične istorije ili nasleđenih genetičkih varijanti koje povećavaju rizik od razvoja CRC [4].



Slika 1. Stope učestalosti i mortaliteta CRC. Modifikovano prema Bray i sar. [1].

CRC nastaje postepenom akumulacijom genetičkih i epigenetičkih promena u žlezdanim epitelnim ćelijama kolona i rektuma koje dovode do histoloških promena kripti, od neizmenjenog epitela kolona i rektuma, preko adenoma (benignih tumora), sve do karcinoma koji može daljom progresijom da vrši invaziju u okolno tkivo i migrira do distalnih organa gde formira metastaze. Opisanu kaskadnu promenu od neizmenjenog epitela do karcinoma prate izmene u različitim molekularnim putevima. Tako je pokazano da prema modelu Fearon-a i Vogelstein-a kolorektalnoj karcinogenezi doprinosi aktivacija proto-onkogene *KRAS* i *BRAF* zajedno sa mutacionom inaktivacijom tumor-supresorskih gena *APC*, *SMAD4* i *TP53* [5]. Takođe, prema saznanjima iz prethodne dve decenije, u nastanak i razvoj CRC su uključeni i drugi molekularni mehanizmi poput hromozomske nestabilnosti, mikrosatelitske nestabilnosti nastale usled promena u genima uključenim u popravku pogrešno sparenih baza DNK, i fenotipa nastalog metilacijom CpG ostrva u promotorima određenih gena [6]. Imajući u vidu da histološki identični tumori mogu imati drastično različite prognoze, kao i činjenicu da se kod nekih pacijenata mogu naći promene u različitim molekularnim putevima, došlo se do zaključka da CRC predstavlja heterogenu i multifaktorijalnu bolest. Bolje razumevanje uloge ovih molekularnih puteva može doprineti poboljšavanju strategija za prevenciju, skrining, dijagnozu, prognozu i terapiju pacijenata sa CRC [7].

Maligne tumore, uključujući i CRC, karakteriše sposobnost odvajanja ćelija tumora sa njihovog primarnog mesta, zatim njihova migracija i invazija u limfne i krvne sudove, i finalno nastanjenje u distalnim or-

ganima gde će formirati sekundarni tumor, odnosno metastazu. Svaki opisani korak procesa metastaziranja je precizno regulisan i zahteva kako genetičke, tako i epigenetičke promene. Međutim, tačni mehanizmi uključeni u proces metastaziranja su u velikoj meri ostali nepoznati [7]. Oko 25% pacijenata će već pri postavljanju dijagnoze primarnog CRC imati metastaze CRC (mCRC), dok će polovina pacijenata razviti metastaze daljom progresijom bolesti [8]. Najčešći organ u kome CRC formira metastaze jeste jetra (eng. *colorectal cancer liver metastasis*, CRLM) [9]. Skoro polovina pacijenata sa CRC će preminuti usled komplikacija uzrokovanim prisustvom metastaza [10], tako da je od izuzetnog značaja da se otkriju novi terapijski pristupi, kao i prognostički i prediktivni biomarkeri, kako bi se ovako visoka stopa smrtnosti smanjila.

Lečenje kolorektalnog karcinoma

Tokom proteklih decenija, svi pacijenti sa CRC su lečeni na isti način. Međutim, postalo je jasno da usled heterogene prirode bolesti pacijenti ne pokazuju isti odgovor na terapiju, ili imaju različite sporedne reakcije na primenjene lekove. Zbog toga se prešlo na personalizovani pristup lečenju pacijenata, uzimajući u obzir životne navike pacijenta, stadijum tumora, kao i biološke i molekularne karakteristike tumora [11]. U eri personalizovane medicine, pacijentima sa CRC i mCRC su dostupni različiti modaliteti lečenja koji uključuju resektivnu hirurgiju, sistemska hemioterapiju i nove ciljne biološke lekove.

Klasifikacija tumora prema stadijumu pomoću TNM sistema, Dukes-ove i Astler-Coller-ove klasifikacije, pruža osnovu za određivanje terapijskih opcija. Dok će pacijenti sa ranom bolešću biti lečeni uglavnom samo operativno, pacijentima sa uznapredovalom bolešću će pored operacije biti data (neo)adjuvantna sistemska hemioterapija sa ili bez ciljanih bioloških agenasa. Primena hemioterapije u kliničkoj praksi je dovela do značajnog poboljšanja ishoda pacijenata sa CRC. Glavni cilj neoadjuvantne sistemske hemioterapije je da se bolest koja je trenutno neresektibilna učini podobnom za resekciju [12]. Citotoksični lekovi koji se najčešće koriste u okviru sistemske hemioterapije za lečenje CRC su: 5-fluorouracil (5-FU) (inhibitor timidilat sintaze koji funkcioniše tako što inhibira sintezu pirimidina tokom replikacije DNK, a najčešće se u kliničkoj praksi primenjuje zajedno sa leukovorinom koji pojačava njegovo dejstvo), oksaliplatin (derivat platine treće generacije koji dovodi do zastoja u mitozu usled formiranja DNK adukata), i irinotekan (inhibitor topoisomerase I koji dovodi do inhibicije ligacije DNK tokom ćelijskog ciklusa) [13]. U kliničkoj praksi se u okviru prve linije lečenja pacijenata najčešće primenjuje kombinacija ovih lekova, i to u vidu dublet režima FOLFOX (5-FU + leukovorin + oksaliplatin) i FOLFIRI (5-FU + leukovorin + irinotekan) [14, 15].

Otkrivanje uloge faktora rasta poput EGF (eng. *epidermal growth factor*) i VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*) u procesu metastaziranja ukazalo je na ove molekule kao potencijalne terapijske targete. Tako su u kliničku praksu ušla humanizovana antitela na receptor za EGF cetuksimab i panitumumab, kao i humanizovana antitela, fuzionisani proteini i mali inhibicioni proteini receptora za VEGF bevacizumab, ziv-aflibercept, regorafenib i ramucirumab [16]. Pokazano je da kombinacija sistemske hemioterapije sa ciljanim biološkim agensima dovodi do boljeg odgovora pacijenata na terapiju u poređenju sa primenom samo sistemske hemioterapije [17-20]. Uprkos obećavajućem uspehu ciljanih agenasa primećeno je da određen broj pacijenata ne pokazuje odgovor na primenjenu terapiju usled urođene ili stečene rezistencije. Zbog toga bi selekcija pacijenata koji bi imali koristi od primene određene hemioterapije poboljšala terapijsku efikasnost čime bi se izbeglo davanje terapije koja bi za određenog pacijenta bila samo toksična, a smanjili bi se i finansijski troškovi lečenja. Do danas je identifikovan mali broj molekularnih biomarkera koji mogu da predvide odgovor pacijenta na terapiju i tako pomognu lekarima u donošenju odluke za odabir prave terapije za datog pacijenta. Tako je na primer status gena uključenih u popravku pogrešno sparenih baza DNK jedini biomarker koji može da predvidi koji pacijenti sa stadijumom II CRC neće pokazati odgovor na adju-

vantnu terapiju [21]. Takođe, pacijenti sa CRC koji u tumoru poseduju aktivirajuće mutacije u genu *KRAS* neće pokazati odgovor na terapiju koja cilja receptor za EGF, zbog čega je molekularno testiranje statusa gena *KRAS* ušlo u kliničku praksu kako bi se selektovali pacijenti sa većom verovatnoćom za pozitivan efekat ove vrste terapije [22-24]. Buduća istraživanja koja će iznedriti nove validirane prediktivne i prognostičke biomarkere biće neophodna kako bi se poboljšao kvalitet života i ishod pacijenata sa CRC.

MikroRNK

MikroRNK (miRNK) molekuli pripadaju velikoj klasi malih regulatornih nekodirajućih RNK molekula koji vrše post-transkripcionu regulaciju genske ekspresije kod metazoa [25]. To su jednolančani RNK molekuli dužine od 21-25 nukleotida koji nastaju od dugačkog prekursora koji formira strukturu nesavršeno sparene ukosnice, od koje će daljom obradom nastati zrela miRNK. Većina miRNK svoju ulogu negativnih regulatora genske ekspresije najčešće vrši komplementarnim vezivanjem za 3' netranslatirajući region (eng. *untranslated region*, UTR) iRNK, što za posledicu ima degradaciju ciljne iRNK ili inhibiciju translacije [26]. Bioinformatičke analize ukazuju da miRNK sisara mogu da regulišu i do 60% svih protein-kodirajućih gena [27], zbog čega nije iznenađujuće da su miRNK molekuli uključeni u regulaciju fundamentalnih ćelijskih procesa poput ćelijske proliferacije, diferencijacije i smrti [28]. Zbog njihove važne uloge u regulaciji ovih procesa, izmene u ekspresiji miRNK povezane su sa fiziološkim i razvojnim promenama, kao i pojavom patoloških stanja, poput tumora.

Brojne studije koje su analizirale ekspresioni status miRNK su pokazale da je pojava izmenjene ekspresije miRNK u humanim karcinomima više pravilo nego izuzetak. Tako je povišena ili snižena ekspresija miRNK pokazana u brojnim tumorima i tumorskim ćelijskim linijama [28, 29], poput limfoma [30], karcinoma dojke [31], glioblastoma [32], hepatocelularnog karcinoma [33], karcinoma pluća [34], karcinoma pankreasa [35], karcinoma prostate [36] i CRC [37, 38]. miRNK su predložene kao regulatori onkogeneze s obzirom da mogu imati onkogenu ili tumor-supresorsku ulogu [29, 39], s tim da ta uloga može biti specifična za tip tumora [40]. Uopšteno, ekspresija zrelih miRNK je globalno snižena u tumorskim tkivima [41], bilo kao posledica gubitka genetičke informacije, epigenetičkog utišavanja, usled defekata u procesu biogeneze miRNK, ili globalne represije transkripcije [40]. Ne samo da je ekspresija miRNK izmenjena u tumorima, već je poznato da miRNK mogu imati ključne uloge u nastanku, razvoju, progresiji i metastaziranju tumora [39, 40]. miRNK su izučavane i kao potencijalni dijagnostički, prognostički i prediktivni biomarkeri, i terapijski agensi ili targeti, s obzirom da profili ekspresije miRNK koreliraju sa kliničkim i biološkim karakteristikama tumora kao što je tip tkiva, stepen diferencijacije, agresivnost i odgovor na terapiju [29].

Obrazac ekspresije miRNK je konzistentno i reproducibilno izmenjen u CRC u poređenju sa normalnom mukozom creva [37, 38, 42, 43]. Uloga miRNK u ranom razvoju CRC se ogleda u činjenici da se obrazac ekspresije miRNK menja tokom progresije od normalnog kolona, preko adenoma do kolorektalnog karcinoma [44]. miRNK su uključene i u kasnije faze razvoja i progresije CRC, tako što utiču na invaziju, migraciju, intravazaciju, ekstravazaciju i metastatsko naseljavanje udaljenih organa tumorskih ćelija [42, 45].

Uloga hsa-miR-93-5p u kolorektalnoj karcinogenazi

hsa-miR-93-5p, zajedno sa hsa-miR-106b i hsa-miR-25, pripada klasteru miR-106b-25 lociranom na 515 baznih parova dugom regionu hromozoma 7q22, u okviru introna 13 gena *MCM7* [46]. U literaturnim podacima ne postoji konsenzus u vezi sa smerom ekspresije hsa-miR-93-5p u CRC u poređenju sa normalnom mukozom, pri čemu većina studija ukazuje na povišenu ekspresiju hsa-miR-93-5p [47-49], dok druge ističu

sniženu ekspresiju hsa-miR-93-5p [50, 51]. U različitim tumorima je pokazana onkogeni ili tumor-supresorska uloga hsa-miR-93-5p koju ispoljava kroz regulaciju ćelijske proliferacije, ćelijskog ciklusa i smrti, invazije, migracije, angiogeneze i rasta tumora, dok za CRC dosadašnja istraživanja ukazuju na tumor-supresorsku ulogu (Tabela 1).

Onkogeni uloga	Referenca	Tumor-supresorska uloga	Referenca
karcinom jajnika	[75, 76]	gliomi	[77]
glioblastom	[75]	karcinom jajnika	[78]
nazofaringealni karcinom	[79]	kolorektalni karcinom	[47, 51-55]
karcinom pluća	[80]		
karcinom jednjaka	[81, 82]		
karcinom grlića materice	[83, 84]		
karcinom želuca	[85, 86]		
skvamocelularni karcinom glave i vrata	[87]		
hepatocelularni karcinom	[88]		
karcinom dojke	[89, 90]		
osteosarkom	[91]		

Tabela 1. Onkogeni i tumor-supresorska uloga hsa-miR-93-5p u humanim karcinomima.

Studija Tang i saradnika je pokazala da povišena ekspresija miR-93 inhibira proliferaciju, invaziju i migraciju ćelijskih linija CRC HCT116 i SW480, kao i formiranje tumora *in vivo* na modelu miša, kroz regulaciju Wnt/ β -katenin signalnog puta posredstvom SMAD7 [52]. Potvrđujući ove rezultate, nalazi druge studije ukazuju da je povišena ekspresija miR-93 dovela do smanjenja vijabilnosti, indukcije apoptoze i inhibicije autofagije HCT116 i SW480 ćelija [53]. Uloga miR-93 kao inhibitora tumorigeneze potvrđena je i studijom Yang i saradnika, gde je pokazano da povišena ekspresija miR-93 inhibira proliferaciju maligne ćelijske linije kolona Caco2 tako što smanjuje ekspresiju gena *ERBB2*, *p21* i *VEGF* i dovodi do akumulacije ćelija u G2 fazi kroz regulaciju proteina CCNB1. Takođe, miR-93 je inhibirala migraciju, ali ne i invaziju, apoptozu ili nekrozu ovih ćelija, a dovela je i do smanjenja rasta tumora na *in vivo* mišijem modelu [47]. Druga studija je pokazala da povišena ekspresija miR-93 inhibira proliferativne, migratorne i invazivne sposobnosti LOVO i SW480 ćelija i aktivira njihovu apoptozu kroz uticaj na HMGB3 i blokadu PI3K/AKT signalnog puta [54]. Pored inhibicije migracije i invazije, hsa-miR-93-5p ispoljava anti-tumorsku aktivnost u CRC i smanjenjem sposobnosti imunološkog izbegavanja CRC ćelija tako što smanjuje nivoe proteina MMP-1, MMP-2 i MMP-9 kroz inhibiciju gena *PD-L1* [51]. Takođe, miR-93 je bila jedna od nekoliko diferencijalno eksprimiranih miRNK između SW1116 ćelija gajenih u medijumu bez seruma sa karakteristikama matičnih ćelija karcinoma kolona (SW1116csc) i diferenciranih SW1116 ćelija, a zaslužna je za inhibiciju proliferacije i formiranje kolonija kod SW1116csc ćelija u poređenju sa SW1116 ćelijama [55]. Rezultati studije u kojoj je hsa-miR-93-5p funkcionalno okarakterisana u CRC ćelijama HCT116 i SW620 kroz nekoliko procesa važnih za kolorektalnu karcinogenezu su pokazali da hsa-miR-93-5p stimuliše *in vitro* formiranje tuba čime učestvuje u promovisanju angiogeneze kod CRC, ali da ne utiče na vijabilnost, ćelijski ciklus, ćelijsku smrt po tipu anoikis i migraciju

in vitro, kao ni na rast tumora *in vivo* na modelu embriona pileta [56], što je u suprotnosti sa navedenim studijama gde je dokazano anti-tumorsko dejstvo hsa-miR-93-5p u CRC.

Uloga hsa-miR-93-5p u odgovoru na hemioterapiju

Ekspresija miRNK je često izmenjena pod dejstvom anti-tumorskih lekova [57, 58]. Tokom protekle decenije je pokazano da miRNK ne samo da imaju često izmenjenu ekspresiju u tumorskim ćelijama rezistentnim na određene lekove [59], već i da miRNK imaju važnu ulogu u regulaciji rezistencije na lekove, uključujući 5-FU i oksaliplatin. Takođe je ustanovljeno da status miRNK može da predvidi uspeh hemioterapije zasnovane na 5-FU, oksaliplatinu i irinotekanu kod pacijenata sa CRC [60-62]. Zbog svega navedenog, i uzimajući u obzir da miRNK pokazuju jaku tkivnu-specifičnost i stabilnost, miRNK molekuli su predloženi kao potencijalni biomarkeri odgovora na terapiju. Veći broj studija povezuje hsa-miR-93-5p sa odgovorom na standardne i ciljane hemioterapeutske lekove za lečenje CRC i mCRC.

Tretirajući HCT-8 ćelije CRC sa 10 μM 5-FU ili 4,24 μM oksaliplatinom, Zhou i saradnici su pokazali da je ekspresija miR-93 bila snižena 24 h nakon ovih tretmana [58]. Za razliku od ove studije, rezultati istraživanja Hou i saradnika su pokazali da je ekspresija hsa-miR-93-5p 24 h nakon tretmana sa 5 μM 5-FU bila povišena u HT29 ćelijama [63]. Pri poređenju ovih studija svakako treba obratiti pažnju na izbor ćelijske linije, kao i korišćenu koncentraciju i dužinu trajanja tretmana. Rezultati na metastatskoj ćelijskoj liniji CRC SW620 su pokazali da je ekspresija hsa-miR-93-5p 72 h nakon tretmana sa pojedinačnim hemioterapeutskim lekovima (5-FU, oksaliplatin, irinotekan) i njihovim kombinacijama (5-FU + oksaliplatin i 5-FU + irinotekan) bila snižena za oko 50% u poređenju sa kontrolnim tretmanom [64]. U eksperimentu gde je praćena vremenska dinamika promene ekspresije ove miRNK, ustanovljeno je da je ekspresija hsa-miR-93-5p 24 h nakon tretmana sa kombinovanim režimima bila nepromenjena, a da je 144 h nakon tretmana zadržala sniženi nivo koji je uočen i nakon 72 h. Paralelno sa promenom ekspresije hsa-miR-93-5p, uočeno je i da su SW620 ćelije pokazale relativno dobar odgovor na tretman standardnim hemioterapeuticima u vremenskoj tački od 72 h, jer je došlo do smanjenja njihove vijabilnosti i indukcije ćelijske smrti, ali i promene u ekspresiji markera epitelijalno-mezenhimalne tranzicije *CDH1* i *VIM* usled koje su ćelije poprimile karakteristike slične epitelnim ćelijama. Nakon 144 h, SW620 ćelije su se vratile na bazalno mezenhimalno stanje. Na osnovu ovih nalaza je zaključeno da je hsa-miR-93-5p validan kandidat za testiranje kao biomarker odgovora na terapiju standardnim hemioterapeutskim agensima.

Kao što je ranije napomenuto, pored standardnih hemioterapeutskih agenasa u terapiji mCRC se koristi udruženo i targetovana terapija. Do sada nisu pokazani validirani prediktivni biomarkeri koji bi predvideli efikasnost ciljanog terapeutika bevacizumaba [65]. S obzirom na to da je prethodna studija ukazala na potencijalni prediktivni značaj hsa-miR-93-5p u odgovoru na standardnu hemioterapiju, narednom studijom je ispitan prediktivni potencijal hsa-miR-93-5p u odgovoru na bevacizumab, sa ili bez primene kombinovanog sistemskog režima 5-FU + oksaliplatin *in vitro* [66]. Pokazano je da tretman 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ bevacizumabom, ili bevacizumab u kombinaciji sa 5-FU + oksaliplatin režimom tokom 72 h nije doveo do promene ekspresije hsa-miR-93-5p u ćelijskoj liniji metastatskog CRC SW620. Bevacizumab nije uticao na ekspresiju hsa-miR-93-5p ni kod HCEC-1CT ćelija neizmenjenog epitela kolona. Ovo je prva studija koja je ispitala efekat bevacizumaba na ekspresiju hsa-miR-93-5p na *in vitro* modelu mCRC. Međutim, u tumorima poput karcinoma pluća i karcinoma dojke je pokazano da ciljani terapeutski agens bevacizumab utiče na ekspresiju hsa-miR-93-5p. Tačnije, bevacizumab koncentracije 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ je nakon 72 h povećao ekspresiju hsa-miR-93-5p kod ćelija karcinoma pluća NCI-H460 [67]. Suprotno, nivo hsa-miR-93-5p je bio snižen kod pacijenata koji su primali bevacizumab usled karcinoma dojke [68].

miRNK prisutne u tkivima ili kao slobodno cirkulišući molekuli u krvi su predložene kao obećavajući biomarkeri za predikciju odgovora na sistemsku i ciljanu terapiju kod pacijenata sa CRC [69]. Korišćenjem uzoraka metastatskog tumorskog tkiva i seruma pacijenata sa CRLM, analizirano je da li je ekspresija hsa-miR-93-5p izmenjena kod ispitanika koji su primali neodjuvantnu hemioterapiju baziranu na kombinaciji lekova 5-FU + oksaliplatin u odnosu na one koji nisu primali neoadjuvantnu hemioterapiju, kako bi se u kliničkim uslovima potvrdili rezultati iz pomenutih *in vitro* eksperimenata. Međutim, s obzirom na to da statistička značajnost nije uočena, zaključeno je da neoadjuvantna hemioterapija bazirana na kombinaciji lekova 5-FU + oksaliplatin nije uticala na ekspresiju hsa-miR-93-5p u metastatskom tumorskom tkivu i serumu kod ispitanika sa CRLM [66]. Kako bi se ispitao translacioni potencijal hsa-miR-93-5p kao prediktivnog biomarkera za odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju kod ispitanika sa CRLM, analizirana je povezanost visoke, odnosno niske ekspresije hsa-miR-93-5p u metastatskom tumorskom tkivu i serumu ispitanika sa CRLM koji su pokazali odgovor na hemioterapiju u odnosu na one koji nisu. Međutim, takva povezanost nije uočena. Ovaj rezultat je bio u skladu sa studijom koja je obuhvatila ispitanike sa mCRC koji su takođe primali prvu liniju terapije baziranu na kombinaciji 5-FU + oksaliplatin [70]. Rezultati ovih studija govore u prilog tome da hsa-miR-93-5p nema prediktivni potencijal kod pacijenata sa CRLM lečenim sa kombinacijom 5-FU + oksaliplatin.

Uloga hsa-miR-93-5p u prognozi bolesti

Trenutno su aktuelna istraživanja koja za cilj imaju potragu za biomarkerima koji bi mogli da predvide ishod bolesti pacijenata sa CRC. Biomarkeri koji bi mogli da klasifikuju pacijente koji su pod povišenim rizikom za relaps bolesti, pojavu metastaza ili imaju sniženo očekivano ukupno preživljavanje ili preživljavanje bez bolesti bi bili od izuzetnog kliničkog značaja jer bi mogli da utiču na donošenje odluke o primeni striktnijeg režima adjuvantne hemioterapije, i ukazali bi na potrebu za češćim praćenjem ovih pacijenata. Brojna istraživanja ukazuju da bi upravo molekuli miRNK ekspimirani u tumoru ili u različitim telesnim tečnostima mogli biti potencijalni prognostički biomarkeri za CRC i mCRC [69, 71, 72].

Tumorski markeri karcinoembrionski antigen (eng. *carcinoembryonic antigen*, CEA) i karbohidratni antigen (eng. *carbohydrate antigen*, CA) 19-9 su dobro ustanovljeni markeri za praćenje pojave recidiva bolesti jer su lako detektabilni u perifernoj krvi pacijenata. Međutim, senzitivnost ovih biomarkera nije dovoljna za precizno praćenje rekurentne bolesti i aktivno se radi na pronalaženju načina da se njihova senzitivnost poboljša. Pokazano je da bi miRNK molekuli u kombinaciji sa ovim tumorskim markerima mogli da poboljšaju diskriminaciju pacijenata u odnosu na ishod bolesti [73]. Ispitano je da li hsa-miR-93-5p ekspimirana u CRLM ili serumu korelira sa nivoima tumorskih markera CEA i CA 19-9 [66]. Rezultati su pokazali da hsa-miR-93-5p u CRLM pokazuje umereno negativnu korelaciju sa nivoom CEA, ali dalja istraživanja su potrebna koja bi potvrdila korist kombinovanja hsa-miR-93-5p i CEA tumorskog markera kod ispitanika sa CRLM za prognozu bolesti.

Četiri studije su ispitivale potencijalni prognostički značaj hsa-miR-93-5p kod ispitanika sa CRC. Sve studije su pronašle da je snižena ekspresija hsa-miR-93-5p bila povezana sa pojavom ranog recidiva bolesti i lošijim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez bolesti [47, 50, 51, 74]. Što se tiče uloge hsa-miR-93-5p kod mCRC, poznato je da je ekspresija hsa-miR-93-5p viša u CRLM u odnosu na normalno tkivo kolona i u odnosu na primarni CRC [48]. Ispitan je prognostički značaj hsa-miR-93-5p za jednogodišnje preživljavanje bez bolesti i pojavu ranog recidiva kod ispitanika sa CRLM [66]. Rezultati Kaplan-Meier-ove analize su pokazali da ne postoji razlika u jednogodišnjem preživljavanju bez bolesti kod ispitanika sa povišenom i sniženom ekspresijom hsa-miR-93-5p u CRLM ili serumu. Međutim, bivarijantna analiza je pokazala da je

Iako brojni dokazi podržavaju upotrebu miRNK kao potencijalnih prediktivnih i prognostičkih biomarkera kako u tkivu tako i kao slobodno cirkulišućih molekula u krvi, dosadašnja istraživanja nisu iznedrila validirane miRNK biomarkere za odgovor na sistemska hemioterapija za lečenje CRC i mCRC, niti za prognozu ishoda bolesti. Buduća istraživanja na većoj grupi ispitanika i na nezavisnim kohortama bi trebalo da konačno rasvetle mogućnosti primene hsa-miR-93-5p u kliničkoj praksi i njenu upotrebu kao prognostičkog biomarkera kako bi se došlo do personalizovanog lečenja ispitanika sa CRC.

Zahvalnica

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (broj ugovora 451-03-68/2022-14/200042).

Posebno se zahvaljujem dr Aleksandri Nikolić na kritičkoj oceni ovog rada, kao i svim savetima i sugestijama za poboljšanje njegovog kvaliteta.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68 (6): 394-424.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66 (4): 683-91.
3. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med*. 2019;7 (21): 609.
4. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16 (12): 713-32.
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61 (5): 759-67.
6. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;27 (9): 1423-31.
7. Kanthan R, Senger JL, Kanthan SC. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. *Pathology Research International*. 2012;2012: 597497.
8. Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Current Problems in Surgery*. 1995;32 (5): 333-421.
9. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;106 (7): 1624-33.
10. Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;21 (2): 501-6.
11. Yau TO. Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future. *JGH Open*. 2019;3 (5): 361-9.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014;25 Suppl 3: iii1-9.
13. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352 (5): 476-87.
14. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355 (9209): 1041-7.
15. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18 (16): 2938-47.
16. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5 (1): 22.
17. Yu IS, Cheung WY. Metastatic Colorectal Cancer in the Era of Personalized Medicine: A More Tailored Approach to Systemic Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018: 9450754.
18. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist*. 2013;18 (9): 1004-12.
19. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28 (31): 4697-705.
20. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29 (15): 2011-9.
21. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28 (20): 3219-26.

22. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359 (17): 1757-65.
23. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26 (3): 374-9.
24. Weinberg BA, Marshall JL, Hartley M, Salem ME. A paradigm shift from one-size-fits-all to tailor-made therapy for metastatic colorectal cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2016;14 (2): 116-28.
25. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews: Genetics*. 2008;9 (2): 102-14.
26. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews: Genetics*. 2004;5 (7): 522-31.
27. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 2009;19 (1): 92-105.
28. Mendell JT. MicroRNAs: critical regulators of development, cellular physiology and malignancy. *Cell Cycle*. 2005;4 (9): 1179-84.
29. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nature Reviews: Cancer*. 2006;6 (11): 857-66.
30. He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature*. 2005;435 (7043): 828-33.
31. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Research*. 2005;65 (16): 7065-70.
32. Ciafrè SA, Galardi S, Mangiola A, Ferracin M, Liu CG, Sabatino G, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;334 (4): 1351-8.
33. Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene*. 2006;25 (17): 2537-45.
34. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006;9 (3): 189-98.
35. Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, et al. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24 (29): 4677-84.
36. Prueitt RL, Yi M, Hudson RS, Wallace TA, Howe TM, Yfantis HG, et al. Expression of microRNAs and protein-coding genes associated with perineural invasion in prostate cancer. *Prostate*. 2008;68 (11): 1152-64.
37. Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Molecular Cancer Research*. 2003;1 (12): 882-91.
38. Cummins JM, He Y, Leary RJ, Pagliarini R, Diaz LA, Sjoblom T, et al. The colorectal microRNAome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103 (10): 3687-92.
39. Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature Reviews: Cancer*. 2015;15 (6): 321-33.
40. Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer. *Molecular Oncology*. 2012;6 (6): 590-610.
41. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005;435 (7043): 834-8.
42. Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer Journal*. 2012;18 (3): 244-52.
43. Motoyama K, Inoue H, Takatsuno Y, Tanaka F, Mimori K, Uetake H, et al. Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer. *International Journal of Oncology*. 2009;34 (4): 1069-75.
44. Oberg AL, French AJ, Sarver AL, Subramanian S, Morlan BW, Riska SM, et al. miRNA expression in colon polyps provides evidence for a multihit model of colon cancer. *PLoS One*. 2011;6 (6): e20465.
45. Tokarz P, Blasiak J. The role of microRNA in metastatic colorectal cancer and its significance in cancer prognosis and treatment. *Acta Biochimica Polonica*. 2012;59 (4): 467-74.
46. Petrocca F, Vecchione A, Croce CM. Emerging role of miR-106b-25/miR-17-92 clusters in the control of transforming growth factor beta signaling. *Cancer Research*. 2008;68 (20): 8191-4.

47. Yang IP, Tsai HL, Hou MF, Chen KC, Tsai PC, Huang SW, et al. MicroRNA-93 inhibits tumor growth and early relapse of human colorectal cancer by affecting genes involved in the cell cycle. *Carcinogenesis*. 2012;33 (8): 1522-30.
48. Drusco A, Nuovo GJ, Zanesi N, Di Leva G, Pichiorri F, Volinia S, et al. MicroRNA profiles discriminate among colon cancer metastasis. *PloS One*. 2014;9 (6): e96670.
49. Earle JS, Luthra R, Romans A, Abraham R, Ensor J, Yao H, et al. Association of microRNA expression with microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma. *J Mol Diagn*. 2010;12 (4): 433-40.
50. Xiao ZG, Deng ZS, Zhang YD, Zhang Y, Huang ZC. Clinical significance of microRNA-93 downregulation in human colon cancer. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;25 (3): 296-301.
51. Chen YL, Wang GX, Lin BA, Huang JS. MicroRNA-93-5p expression in tumor tissue and its tumor suppressor function via targeting programmed death ligand-1 in colorectal cancer. *Cell Biology International*. 2020;44 (5): 1224-36.
52. Tang Q, Zou Z, Zou C, Zhang Q, Huang R, Guan X, et al. MicroRNA-93 suppress colorectal cancer development via Wnt/ β -catenin pathway downregulating. *Tumour Biology*. 2014;36 (3): 1701-10.
53. Liu Y, Chen X, Liu J, Gu H, Fan R, Ge H. Long non-coding RNA HOTAIR knockdown enhances radiosensitivity through regulating microRNA-93/ATG12 axis in colorectal cancer. *Cell Death & Disease*. 2020;11 (3): 175.
54. Gu M, Jiang Z, Li H, Peng J, Chen X, Tang M. MiR-93/HMGB3 regulatory axis exerts tumor suppressive effects in colorectal carcinoma cells. *Experimental and Molecular Pathology*. 2021;120: 104635.
55. Yu XF, Zou J, Bao ZJ, Dong J. miR-93 suppresses proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17 (42): 4711-7.
56. Despotovic J. Role of microRNAs involved in regulation of TGF β signaling pathway in metastatic colorectal cancer - functional analysis and response to therapy [Doctoral dissertation]. Belgrade, Serbia: University of Belgrade; 2022.
57. Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro. *Pharmacological Research*. 2007;56 (3): 248-53.
58. Zhou J, Zhou Y, Yin B, Hao W, Zhao L, Ju W, et al. 5-Fluorouracil and oxaliplatin modify the expression profiles of microRNAs in human colon cancer cells in vitro. *Oncology Reports*. 2010;23 (1): 121-8.
59. Wang Z, Li Y, Ahmad A, Azmi AS, Kong D, Banerjee S, et al. Targeting miRNAs involved in cancer stem cell and EMT regulation: An emerging concept in overcoming drug resistance. *Drug Resist Updat*. 2010;13 (4-5): 109-18.
60. Xie T, Huang M, Wang Y, Wang L, Chen C, Chu X. MicroRNAs as Regulators, Biomarkers and Therapeutic Targets in the Drug Resistance of Colorectal Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;40 (1-2): 62-76.
61. Garajová I, Ferracin M, Porcellini E, Palloni A, Abbati F, Biasco G, et al. Non-Coding RNAs as Predictive Biomarkers to Current Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18 (7).
62. Yu X, Li Z, Yu J, Chan MT, Wu WK. MicroRNAs predict and modulate responses to chemotherapy in colorectal cancer. *Cell Proliferation*. 2015;48 (5): 503-10.
63. Hou N, Han J, Li J, Liu Y, Qin Y, Ni L, et al. MicroRNA profiling in human colon cancer cells during 5-fluorouracil-induced autophagy. *PloS One*. 2014;9 (12): e114779.
64. Despotovic J, Dragicevic S, Nikolic A. Effects of Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer on the TGF- β Signaling and Related miRNAs hsa-miR-17-5p, hsa-miR-21-5p and hsa-miR-93-5p. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2021.
65. Gherman A, Balacescu L, Gheorghe-Cetean S, Vlad C, Balacescu O, Irimie A, et al. Current and New Predictors for Treatment Response in Metastatic Colorectal Cancer. The Role of Circulating miRNAs as Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2020;21 (6).
66. Despotović J, Bogdanović A, Dragičević S, Galun D, Krivokapić Z, Nikolić A. Prognostic potential of circulating miR-93-5p in patients with colorectal cancer liver metastases. *Neoplasma*. 2022;69 (2): 430-42.
67. Al-Mutairi FF, Baru R, Ramalingam S, Ahmad A, Charan HK, Vijayan V, et al. Global MicroRNA Profiling of Human Lung Cancer Cell Lines Using Bevacizumab. *Trends in Biosciences*. 2017;10 (12): 2266-8.
68. Lindholm EM, Ragle Aure M, Haugen MH, Kleivi Sahlberg K, Kristensen VN, Nebdal D, et al. miRNA expression changes during the course of neoadjuvant bevacizumab and chemotherapy treatment in breast cancer. *Molecular Oncology*. 2019;13 (10): 2278-96.
69. To KK, Tong CW, Wu M, Cho WC. MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24 (27): 2949-73.

70. Rasmussen MH, Jensen NF, Tarpgaard LS, Qvortrup C, Rømer MU, Stenvang J, et al. High expression of microRNA-625-3p is associated with poor response to first-line oxaliplatin based treatment of metastatic colorectal cancer. *Molecular Oncology*. 2013;7 (3): 637-46.
71. Rapado-González Ó, Álvarez-Castro A, López-López R, Iglesias-Canle J, Suárez-Cunqueiro MM, Muínelo-Romay L. Circulating microRNAs as Promising Biomarkers in Colorectal Cancer. *Cancers*. 2019;11 (7).
72. Schou JV, Johansen JS, Nielsen D, Rossi S. Circulating microRNAs as Prognostic and Predictive Biomarkers in Patients with Colorectal Cancer. *Noncoding RNA*. 2016;2 (2).
73. Pesta M, Kucera R, Topolcan O, Karlikova M, Houfkova K, Polivka J, et al. Plasma microRNA Levels Combined with CEA and CA19-9 in the Follow-Up of Colorectal Cancer Patients. *Cancers*. 2019;11 (6).
74. Yang IP, Tsai HL, Miao ZF, Huang CW, Kuo CH, Wu JY, et al. Development of a deregulating microRNA panel for the detection of early relapse in postoperative colorectal cancer patients. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14 (1): 108.
75. Fang L, Deng Z, Shatseva T, Yang J, Peng C, Du WW, et al. MicroRNA miR-93 promotes tumor growth and angiogenesis by targeting integrin- β 8. *Oncogene*. 2010;30 (7): 806-21.
76. Fu X, Tian J, Zhang L, Chen Y, Hao Q. Involvement of microRNA-93, a new regulator of PTEN/Akt signaling pathway, in regulation of chemotherapeutic drug cisplatin chemosensitivity in ovarian cancer cells. *FEBS Letters*. 2012;586 (9): 1279-86.
77. Wu H, Liu L, Zhu JM. MiR-93-5p inhibited proliferation and metastasis of glioma cells by targeting MMP2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23 (21): 9517-24.
78. Chen X, Chen S, Xiu YL, Sun KX, Zong ZH, Zhao Y. RhoC is a major target of microRNA-93-5P in epithelial ovarian carcinoma tumorigenesis and progression. *Molecular Cancer*. 2015;14: 31.
79. Lyu X, Fang W, Cai L, Zheng H, Ye Y, Zhang L, et al. TGF β 2 is a major target of miR-93 in nasopharyngeal carcinoma aggressiveness. *Molecular Cancer*. 2014;13: 51.
80. Yang W, Bai J, Liu D, Wang S, Zhao N, Che R, et al. MiR-93-5p up-regulation is involved in non-small cell lung cancer cells proliferation and migration and poor prognosis. *Gene*. 2018;647: 13-20.
81. Liu MX, Liao J, Xie M, Gao ZK, Wang XH, Zhang Y, et al. miR-93-5p Transferred by Exosomes Promotes the Proliferation of Esophageal Cancer Cells via Intercellular Communication by Targeting PTEN. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2018;31 (3): 171-85.
82. Cai Y, Ruan W, Ding J, Wei N, Wang J, Zhang H, et al. miR-93-5p regulates the occurrence and development of esophageal carcinoma epithelial cells by targeting TGF β 2. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47 (3).
83. Li J, Chu ZP, Han H, Zhang Y, Tian F, Zhang JQ, et al. Suppression of miR-93-5p inhibits high-risk HPV-positive cervical cancer progression via targeting of BTG3. *Human Cell*. 2019;32 (2): 160-71.
84. Sun XY, Han XM, Zhao XL, Cheng XM, Zhang Y. MiR-93-5p promotes cervical cancer progression by targeting THBS2/MMPS signal pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23 (12): 5113-21.
85. Li L, Zhao J, Huang S, Wang Y, Zhu L, Cao Y, et al. MiR-93-5p promotes gastric cancer-cell progression via inactivation of the Hippo signaling pathway. *Gene*. 2018;641: 240-7.
86. Ma DH, Li BS, Liu JJ, Xiao YF, Yong X, Wang SM, et al. miR-93-5p/IFNAR1 axis promotes gastric cancer metastasis through activating the STAT3 signaling pathway. *Cancer Letters*. 2017;408: 23-32.
87. Zhang S, He Y, Liu C, Li G, Lu S, Jing Q, et al. miR-93-5p enhances migration and invasion by targeting RGMB in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Cancer*. 2020;11 (13): 3871-81.
88. Shi X, Liu TT, Yu XN, Balakrishnan A, Zhu HR, Guo HY, et al. microRNA-93-5p promotes hepatocellular carcinoma progression via a microRNA-93-5p/MAP3K2/c-Jun positive feedback circuit. *Oncogene*. 2020;39 (35): 5768-81.
89. Fang L, Du WW, Yang W, Rutnam ZJ, Peng C, Li H, et al. MiR-93 enhances angiogenesis and metastasis by targeting LATS2. *Cell Cycle*. 2012;11 (23): 4352-65.
90. An G, Lu F, Huang S, Bai J, He L, Liu Y, et al. Effects of miR-93 on epithelial to mesenchymal transition and vasculogenic mimicry in triple negative breast cancer cells. *Mol Med Rep*. 2021;23 (1).
91. Perut F, Roncuzzi L, Zini N, Massa A, Baldini N. Extracellular Nanovesicles Secreted by Human Osteosarcoma Cells Promote Angiogenesis. *Cancers*. 2019;11 (6).



IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2022.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Jelena Begović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Dužanka Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dizajn i izrada korica

Ivan Strahinić

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

Autori

Aleksandar Cingel.....	238
Ana Branković.....	63
Ana Djordjević.....	63
Branislava Medić Brkić.....	15
Dragana Srebro.....	15
Dunja Drakulić.....	168
Dusan Keckarević.....	51, 275
Goran Brajušković.....	63
Gordana Matić.....	8
Ilona Đorić.....	75
Ivana Guševac Stojanović.....	168
Jelena Martinović.....	186
Jelena Perić.....	143
Jovana Despotović.....	90
Katarina Savić Vujović.....	15
Katarina Zeljić.....	223
Mariana Stanišić.....	255
Marijana B. Živković.....	104
Marina Zarić Kontić.....	186
Milena Trajković.....	238
Milena Ugrin.....	32
Milica Keckarević Marković.....	51, 275
Milica Popović.....	63
Miljana Kecmanović.....	51, 275
Neda Đorđević.....	206
Nevena Banjac.....	223
Nikola Jovanović.....	125
Predrag Vujović.....	155
Sladjana Jevremović.....	238
Slavica Ninković.....	223
Sonja Šelemetjev.....	75
Sonja Vučković.....	15
Suzana Matijašević-Joković.....	63
Tamara Dakić.....	155
Tatjana Mitrović.....	125
Tijana Išić Denčić.....	75
Zorana Dobrijević.....	63

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

577.2

TRENDOVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2022, br. 2 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929