

## OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.03

**Адреса для листування:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

**E-mail:** [Ira.yezh@gmail.com](mailto:Ira.yezh@gmail.com)

**Надійшла до редакції:** 30.03.2025

**Прийнята до друку:** 25.05.2025

**Опублікована:** 20.06.2025

### ORCID IDs

Ірина Єжова:

<https://orcid.org/0009-0009-0092-9403>

Наталія Володько:

<https://orcid.org/0000-0002-4478-5554>

**Особистий внесок авторів:** автори однаково долучилися до підготовки рукопису, його редагування, а також прочитали та схвалили подану версію.

**Конфлікт інтересів:** автори цього рукопису підтверджують, що під час написання статті не виникло конфлікту інтересів.

**Джерела Фінансування:** дослідження було виконане без зовнішнього фінансування.

**Дозвіл комісії з питань біоетики:** це дослідження не потребує дозволу.



© Всі автори, 2025

## ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ мікроРНК У ПАЦІЄНТОК ІЗ РАКОМ ШИЙКИ МАТКИ

Ірина Єжова<sup>1,2</sup>, Наталія Володько<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», Львів, Україна

Рак шийки матки (РШМ) – друге за поширеністю гінекологічне онкологічне захворювання серед жінок у світі. Завдяки широкій імплементації вакцинації від вірусу папіломи людини та програмам скринінгу вдалось досягнути зниження кількості вперше виявлених випадків РШМ у світі на 80%. Проте рівень смертності у країнах із низьким рівнем економічного розвитку все ще досить високий. Резистентність до лікування є однією з найважливіших і невіршених клінічних проблем на сьогодні. Попри досягнення в лікуванні та накопичені знання, у багатьох пацієнток із раннім РШМ, навіть після радикального лікування, реальний перебіг хвороби виявляється більш агресивним, ніж це можна передбачити з урахуванням відомих факторів прогнозу, а ефективність лікування може значно відрізнятись серед

пацієнток в межах однієї стадії захворювання. Актуальним завданням є пошук потенційних прогностичних маркерів для ранньої ідентифікації хворих із ризиком неефективності терапії, що дасть змогу планувати подальшу стратегію лікування відповідно до генетичних особливостей.

**Мета:** розглянути роль окремих некодуючих мікроРНК як потенційних прогностичних маркерів для РШМ.

**Матеріали та методи.** Системний аналітичний пошук релевантних джерел виконаний у таких базах даних: PubMed, Medline, Cochrane Library, Embase, BMJ Group та Google Scholar із січня 2020 року. Для пошуку були використані такі критерії вилучення: матеріали конференцій, тези та листи, а також дослідження з неповними даними та експериментальні дослідження.

**Результати.** В огляді наведені профілі експресії мікроРНК, асоційовані з виникненням найпоширеніших злякисних новоутворень, зокрема РШМ. Зміни в профілях циркулюючих мікроРНК тісно пов'язані із розвитком і прогресією пухлини, ступенем поширення онкологічного процесу та показниками виживаності пацієнтів. Аналіз та оцінка співвідношення мікроРНК у сироватці та плазмі крові є важливими для раннього диференціального діагностування злякисних новоутворень шийки матки, визначення їхнього гістологічного типу, злякисного потенціалу та оцінки чутливості до лікарської терапії.

**Висновки.** Дотепер накопичено вагому доказову базу, що свідчить про те, що зміни в профілях циркулюючих мікроРНК асоційовані з розвитком і прогресією пухлин, ступенем поширення пухлинного процесу та показниками виживаності пацієнтів. Наведені факти підтверджують можливість використання мікроРНК для прогнозування перебігу та особливостей злякисного

## PROGNOSTIC VALUE OF microRNA EXPRESSION IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Iryna Yezhova<sup>1,2</sup>, Nataliya Volodko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv,  
Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council  
"Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center,"  
Lviv, Ukraine

**Introduction.** Cervical cancer (CC) is the second most common gynecological oncological disease among women worldwide. Due to the widespread implementation of human papillomavirus (HPV) vaccination and screening programs, the number of newly diagnosed CC cases has decreased by 80% globally. However, mortality rates remain high in low-income countries. Treatment resistance remains one of the most significant and unresolved clinical challenges today. Despite advances in treatment and accumulated knowledge, many patients with early-stage CC experience a more aggressive disease course than predicted based on known prognostic factors. Treatment efficacy can vary significantly among patients within the same disease stage. Therefore, an important task is the search for potential prognostic markers to identify patients at risk of treatment failure early, allowing for treatment strategies to be planned according to genetic characteristics.

**Aim:** To review the role of specific non-coding microRNAs as potential prognostic biomarkers for CC.

**Materials and Methods.** A systematic analytical search for relevant sources was conducted in the following databases: PubMed, Medline, Cochrane Library, Embase, BMJ Group, and Google Scholar from January 2020. The following keywords were used for the search: cervical cancer, prognostic markers, microRNAs. Exclusion criteria included: conference materials, abstracts, letters, studies with incomplete data, and experimental research.

**Results.** This review presents microRNA expression profiles associated with the development of the most common malignant neoplasms, particularly CC. Changes in circulating microRNA profiles are closely linked to tumor development and progression, the extent of oncological process spread, and patient survival rates. The analysis and assessment of microRNA ratios in serum and plasma are crucial for the early differential diagnosis of cervical malignant neoplasms, determining their histological type, malignant potential, and evaluating sensitivity to drug therapy.

**Conclusions.** To date, substantial evidence confirms that changes in circulating microRNA profiles are associated with tumor development and progression, the extent of tumor spread, and patient survival indicators. These findings support the potential use of microRNAs for predicting the course and characteristics of malignant processes in the most common solid tumors, including CC.

**Keywords:** cervical cancer, prognostic markers, microRNA.

## OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.03

**For correspondence:** Danylo Halytsky Lviv  
National Medical University, Lviv, Ukraine

**E-mail:** [Ira.yezh@gmail.com](mailto:Ira.yezh@gmail.com)

**Received:** Mar 30, 2025

**Accepted:** May 25, 2025

**Published:** Jun 20, 2025

### ORCID IDs

Iryna Yezhova:

<https://orcid.org/0009-0009-0092-9403>

Nataliya Volodko:

<https://orcid.org/0000-0002-4478-5554>

**Authors' personal contribution:** The authors contributed equally to the preparation of the manuscript, its editing, and read and approved the submitted version.

**Conflict of Interest.** The authors of this manuscript confirm that there was no **Conflict of Interest** at the time of writing.

**Sources of Funding.** The study was performed without external **Funding**.

**Bioethics committee approval:** This study does not require permission.



© All authors, 2025

процесу в найбільш поширених солідних злоякісних новоутвореннях, зокрема і РШМ.

**Ключові слова:** рак шийки матки, прогностичні маркери, мікроРНК.

### Вступ

Рак шийки матки (РШМ) – є другим за поширеністю гінекологічним онкологічним захворюванням серед жінок у світі та залишається серйозною проблемою жіночого здоров'я. За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструють майже 600 тис. нових випадків РШМ і приблизно 300 тис. смертей від цього захворювання. В економічно розвинених країнах простежується тенденція до зниження захворюваності на 80% завдяки активній вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) і програмам скринінгу. Натомість у країнах із низьким рівнем економічного розвитку зростає чисельність хворих і відбувається «омолодження» РШМ: за останнє десятиліття частота випадків серед жінок репродуктивного віку (30-40 років) зросла вдвічі.

За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність на РШМ у 2021 році становила 18,4 на 100 тис. населення, а у Львівській області цей показник досягнув 19,2 на 100 тис. Щорічно в Україні фіксують майже 4 тисячі нових випадків РШМ, приблизно 1.5 тисячі жінок помирають, а 15% пацієнок не проживають навіть року після встановлення діагнозу. Вочевидь, щодня внаслідок РШМ в Україні помирають у середньому 5 жінок [1]. Хоча РШМ може виникати у жінок будь-якого віку, дослідження свідчать, що найчастіше хворобу діагностують у жінок старших 40-ка років [2].

Для раннього РШМ немає специфічних патогномічних ознак. У 30-40% випадків захворювання виявляють вже на місцево-поширеній стадії з виразковою, екзофітною або ендоефітною формою пухлини [3]. У гістологічній структурі РШМ переважає плоскоклітинний рак (близько 80% випадків), тоді як аденокарцинома становить приблизно 20% [4].

До відомих клініко-морфологічних факторів прогнозу перебігу РШМ належать стадія захворювання, глибина стромальної інвазії, наявність лімфоваскулярної інвазії, ураження лімфатичних вузлів і наявність віддалених метастазів. Саме врахування факторів

прогнозу лягає в основу побудови плану лікування хворих з РШМ, призначення ад'ювантної терапії. Проте попри досягнення в лікуванні та накопичені знання, у багатьох пацієнок із раннім РШМ, навіть після радикального лікування, реальний перебіг хвороби виявляється більш агресивним, ніж це можна було передбачити з урахуванням факторів прогнозу. Особливі труднощі виникають у лікуванні пацієнок із прихованими метастазами [5].

Отже, актуальним завданням є пошук потенційних прогностичних маркерів ідентифікації пацієнок із ризиком наявності прихованих метастазів та/або резистентних до ад'ювантної терапії, що дасть змогу планувати подальшу стратегію лікування відповідно до біологічної агресивності пухлини [6].

Стадіювання РШМ наразі базується на критеріях FIGO, які переважно враховують розміри пухлини, інфільтрацію паравагінальних структур та залучення лімфатичних вузлів у патологічний процес [7]. Лікування РШМ залежить від поширеності пухлинного процесу і від стадії захворювання.

Лікування ранніх стадій РШМ (I-II стадії) може охоплювати різноманітні хірургічні методи або комбіновану променевою терапією, поєднану з брахітерапією та хіміотерапією [8]. Натомість комбінування хіміотерапії на основі цисплатину з поєднаною променевою терапією є основним підходом для лікування місцевопоширеного РШМ (III-IV стадії) [9]. Проте перебіг хвороби і ризик рецидиву може бути різним у межах однієї стадії і морфологічного типу пухлини. Це можна пояснити біологічною різноманітністю пухлинних клітин. Попри досягнення сучасної онкогінекології, рівень виживання пацієнок із РШМ поліпшився лише незначно за останні два десятиліття.

**Мета дослідження:** за даними сучасної літератури автори прагнули проаналізувати інформацію про молекулярно-біологічні маркери характеристик пухлин – мікроРНК.

## Introduction

Cervical cancer (CC) ranks as the second most prevalent gynecological cancer worldwide among women. According to the WHO, around 600,000 new cervical cancer cases and about 300,000 deaths from this disease are recorded annually. Thanks to active human papillomavirus (HPV) vaccination and screening programs, incidence tends to reduce by 80% in economically advanced countries. Conversely, in countries with lower economic development, the incidence is rising, and the “rejuvenation” of cervical cancer is observed. Over the past decade, the number of cases among women of reproductive age (aged 30 to 40) has doubled.

Based on the National Cancer Registry of Ukraine, the rate of cervical cancer in 2021 was 18.4 per 100,000 people, with Lviv Region reporting a rate of 19.2 per 100,000. Each year, approximately 4,000 new cases of cervical cancer are reported in Ukraine, with around 1,500 women dying and 15% of patients not surviving even a year after diagnosis. As a result, an average of 5 women in Ukraine die from this disease daily [1]. While cervical cancer can develop in women at any age, research indicates it is most frequently diagnosed in women over 40 [2].

No distinct pathognomonic signs exist for early-stage cervical cancer. In 30–40% of cases, the disease is identified at a locally advanced stage with an ulcerative, exophytic, or endophytic form of the tumor [3]. In the histological composition of cervical cancer, squamous cell carcinoma predominates (around 80% of cases), whereas adenocarcinoma makes up about 20% [4].

Known clinical and morphological factors for predicting the progression of cervical cancer include the disease stage, depth of stromal invasion, presence of lymphovascular invasion, lymph node involvement, and presence of distant metastases. Considering prognostic factors is fundamental to creating a treatment plan for cervical cancer patients and prescribing adjuvant therapy. Despite progress in treatment and accumulated knowledge, for many patients with early cervical cancer, even after radical treatment, the disease’s actual progression is more aggressive than anticipat-

ed when considering prognostic factors. Significant challenges occur in treating patients with hidden metastases [5].

Therefore, the present task is to seek potential prognostic markers to identify patients at risk of hidden metastases and/or resistance to adjuvant therapy. This will enable the planning of a future treatment strategy based on the tumor’s biological aggressiveness [6].

Cervical cancer (CC) staging is currently based on FIGO criteria, primarily considering tumor size, infiltration of paravaginal structures, and lymph node involvement in the pathological process [7]. Cervical cancer treatment is determined by the tumor’s progression and spread and the disease’s stage.

Treatment for early stages of cervical cancer (Ia-IIa stages) may involve different surgical methods or combined radiotherapy with brachytherapy and chemotherapy [8]. The combination of cisplatin-based chemotherapy with concurrent radiotherapy is the primary method for treating locally advanced cervical cancer (IIB-IV stages) [9]. Nonetheless, the disease progression and the likelihood of recurrence can differ within the same stage and morphological type of tumor. The biological diversity of tumor cells is the reason for this. Even with advancements in modern gynecological oncology, the survival rate for cervical cancer patients has only seen a slight improvement over the last twenty years.

A key task in contemporary gynecological oncology is identifying the molecular biological traits of tumors to predict disease progression and select the most effective treatment.

The use of these markers in clinical practice is anticipated to help us comprehend why tumors behave differently at the same clinical stage and the degree of differentiation, assist in selecting the appropriate personalized treatment, and enhance both relapse-free and overall patient survival rates [10].

## Materials and Methods

A systematic analytical search for relevant sources was conducted in the following databases: PubMed, Medline, Cochrane Library, Embase, BMJ Group, and Google Scholar from

Очікується, що застосування цих маркерів у клінічній практиці дасть змогу зрозуміти причини різної поведінки пухлин при однаковій клінічній стадії та ступені диференціації, сприятиме правильному вибору персоналізованого лікування, а також уможливить підвищення рівня безрецидивного та загального виживання пацієнток [10].

### Матеріали та методи

Автори розглянули та проаналізували 40 оглядових статей та оригінальних дослідницьких статей за останні п'ять років. Для аналізу дослідницької літератури використовували бази даних Web of science, Scopus та Pubmed.

### Результати та їх обговорення

МікроРНК (miRNA) є новими біологічними маркерами, асоційованими з розвитком багатьох злоякісних новоутворень, зокрема РШМ. Це некодуєчі молекули РНК довжиною від 18 до 25 нуклеотидів, що регулюють приблизно третину всіх людських генів. Дослідження підтвердили, що місця інтеграції ВПЛ випадково розподілені по всьому геному, але з очевидною схильністю до залучення хромосомних ділянок, які є більш чутливими до генетичних та епігенетичних модифікацій. Приблизно половина всіх мікроРНК (miRNA) локалізовані у таких чутливих ділянках або в регіонах, асоційованих з онкологічними захворюваннями. На сьогодні відомо, що мікроРНК можуть функціонувати як онкогени або супресори пухлин, проте вивчення механізмів їхньої дії у розвитку РШМ розпочате відносно недавно [11].

МікроРНК синтезуються через транскрипцію ДНК. Спочатку утворюється первинна мікроРНК, з якої формуються попередники мікроРНК, а потім вони трансформуються у зрілі мікроРНК (mature miRNAs). Вперше мікроРНК (lin-4) була виявлена у 1993 році вченими Гарвардського університету V. Ambros та G. Ruvkun, які досліджували механізми регуляції розвитку нематоди *Caenorhabditis elegans* [12]. Дослідження V. Ambros та G. Ruvkun продемонстрували, що Lin-4 не кодує білки, а пригнічує експресію білкового продукту Lin-14. За відкриття мікроРНК та її роль у посттранскрипційній регуляції генів науковці отримали Нобелівську премію з медицини та фізіології у 2024 році.

На сьогодні відомо майже 3 тис. мікроРНК, але функції багатьох із них досі не нез'ясовані. У 2001 році вперше був використаний термін мікроРНК (microRNA, miRNA) [13].

У дослідженнях Calin зі співавт. уперше виявили, що мікроРНК відіграють важливу роль у розвитку злоякісних новоутворень. Ці дослідження були зосереджені на визначенні пухлинних супресорів у регіоні хромосоми 13q14 у клітинах В-клітинного хронічного лімфолейкозу (B-CLL). Вчені з'ясували, що цей регіон, який часто втрачається при B-CLL, насправді містить два гени мікроРНК: miR-15a та miR-16-1. Делеція цієї ділянки може сприяти розвитку захворювання, що свідчить про зв'язок між змінами в експресії мікроРНК та виникненням і прогресуванням певних видів злоякісних новоутворень. Це відкриття підкреслило важливу роль мікроРНК як регуляторів, що можуть бути залучені до процесів канцерогенезу [14].

Біогенез мікроРНК (міРНК) розпочинається із транскрипції ділянок ДНК у первинні молекули РНК, відомі як первинні мікроРНК (pri-miRNA). Цей процес здійснюється за участю РНК-полімерази II або III. Після утворення pri-мікроРНК, вона розщеплюється мікропроцесорним комплексом, що складається з білка DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8) та ендонуклеази III типу, відомої як Дроша (type III RNase Drosha), утворюючи pre-мікроРНК. Цей процес відбувається в ядрі. Отримана pre-мікроРНК транспортується в цитоплазму за допомогою білка Exportin-5, де вона обробляється ферментом Dicer (тип ендонуклеази), і результатом цього процесу є утворення мікроРНК дуплексу довжиною 20-22 нуклеотиди. Після дисоціації дуплексу, зріла мікроРНК інтегрується в білковий комплекс RISC (RNA-induced silencing complex) і спрямовує RISC до мішеневої мікроРНК [15-16].

За фізіологічних умов мікроРНК відіграють важливу роль у багатьох життєво важливих процесах, таких як проліферація, диференціювання, апоптоз, регуляція імунної відповіді тощо. При онкологічних захворюваннях посттранскрипційна регуляція експресії генів стає ключовим елементом у карциногенезі та ангиогенезі пухлини. Це відбувається через зміни у рівнях специфічних мікроРНК, які мо-

January 2020. The following keywords were used for the search: cervical cancer, prognostic markers, microRNAs.

Exclusion criteria included: conference materials, abstracts, letters, studies with incomplete data, and experimental research.

### Results and their discussion

MicroRNAs (miRNAs) are new biological indicators linked to the progression of various cancers, such as cervical cancer. These are non-coding RNA molecules ranging from 18 to 25 nucleotides in length that control approximately one-third of all human genes. Research has shown that HPV integration sites are randomly spread across the genome, but they tend to involve chromosomal regions that are more susceptible to genetic and epigenetic changes. Around half of all miRNAs are found in sensitive areas or regions linked to cancer. It is now understood that miRNAs can act as oncogenes or tumor suppressors, but research into their mechanisms in cervical cancer development has only started relatively recently [11].

MiRNAs are synthesized through DNA transcription. Initially, primary miRNA is created, which then forms miRNA precursors, and subsequently, they are converted into mature miRNAs. MiRNA (lin-4) was initially identified in 1993 by researchers from Harvard University, V. Ambros and G. Ruvkun, who studied the mechanisms of regulation of *Caenorhabditis elegans* nematode development [12]. The research conducted by V. Ambros and G. Ruvkun showed that Lin-4 does not encode proteins but inhibits the expression of the protein product Lin-14. The scientists received the Nobel Prize in Medicine and Physiology in 2024 for the discovery of microRNA and its role in posttranscriptional gene regulation. Currently, around 3,000 miRNAs have been identified, yet the roles of many are still unclear. The term microRNA (miRNA) was first introduced in 2001 [13].

Calin et al.'s research initially found that miRNAs are crucial in the development of malignant tumors. The study concentrated on identifying tumor suppressors in the 13q14 chromosome region in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells. Research

revealed that this region, frequently lost in B-CLL, actually includes two miRNA genes: miR-15a and miR-16-1. Removing this region might aid in disease development, indicating a connection between alterations in miRNA expression and the onset and progression of certain malignancies. This discovery emphasized the significant role of miRNAs as regulators potentially involved in carcinogenesis processes [14].

The biogenesis of microRNA (miRNA) starts with the transcription of DNA segments into primary RNA molecules called primary miRNAs (pri-miRNAs). This process involves RNA polymerase II or III. Once pri-miRNA is formed, it is cleaved by a microprocessor complex made up of DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8) protein and a type III endonuclease called Drosha (type III RNase Drosha), resulting in pre-miRNA. This process takes place in the nucleus. The pre-miRNA is transported to the cytoplasm by the Exportin-5 protein, where it is processed by the Dicer (an endonuclease) enzyme. This forms a miRNA duplex that is 20–22 nucleotides long. Once the duplex dissociates, the mature miRNA incorporates into the RISC (RNA-induced silencing complex) protein complex and guides RISC to the target miRNA [15–16].

In physiological conditions, miRNAs are crucial in numerous essential processes, including proliferation, differentiation, apoptosis, and immune response regulation. In cancer, the regulation of gene expression after transcription becomes critical in the processes of carcinogenesis and tumor angiogenesis. This happens due to alterations in the levels of specific miRNAs, which can either promote or inhibit tumor growth by functioning as oncogenes (tumor promoters) or tumor suppressors. Therefore, they affect the tumor's ability to progress and metastasize [17; 18].

MiRNA dysregulation can happen through different mechanisms, including the amplification or deletion of miRNA genes, disruption of transcriptional control, abnormal epigenetic changes, or defects in miRNA biogenesis mechanisms. Grasping their impact and mechanisms of action is a crucial step in creating effective management strategies for patients with malignant tumors. Because of their tissue speci-

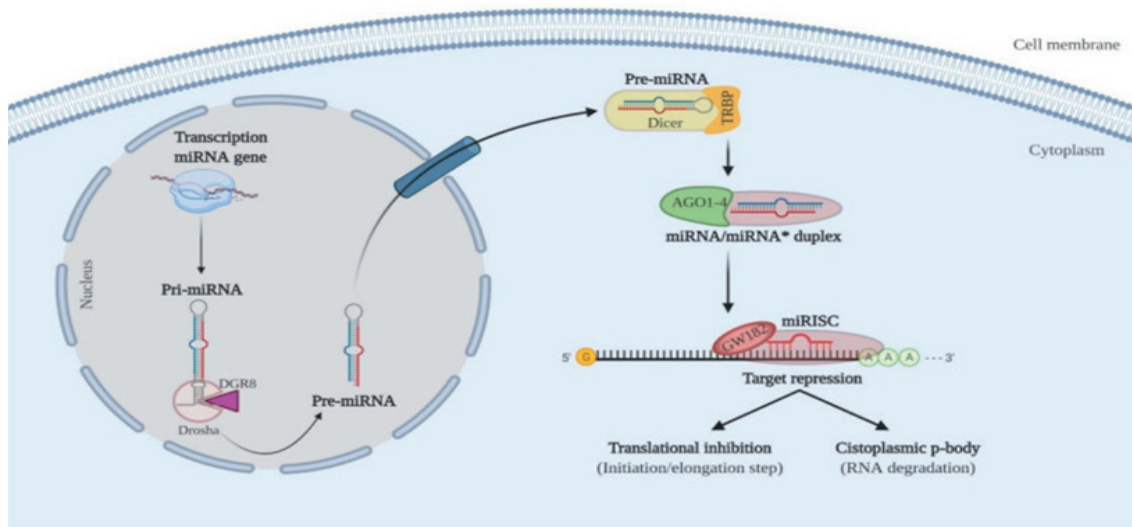


Рисунок 1. Біогенез мікроРНК (цитований за Causin RL, Freitas AJA et al.) [15]

жуть сприяти або пригнічувати ріст пухлини, діючи як онкогени (tumour promoters) або онкосупресори (tumour suppressors). Отже, вони впливають на здатність пухлини до прогресування та метастазування [17; 18].

Дисрегуляція мікроРНК може реалізуватись через різні механізми, такі як ампліфікація або делеція генів мікроРНК, порушення транскрипційного контролю, аномальні епігенетичні зміни або дефекти в механізмах біогенезу мікроРНК. Розуміння їхнього впливу та механізмів дії є важливим кроком у напрацюванні ефективних стратегій менеджменту пацієнтів із злякисними новоутвореннями. Завдяки своїй тканинній специфічності та стабільності в біологічних рідинах, таких як кров, лімфа та сеча, мікроРНК можуть слугувати надійним інструментом для раннього виявлення злякисних новоутворень та визначення стадії пухлини [19].

У 2008 році з'явилися перші дослідження, які вказували на потенціал мікроРНК як біомаркерів для діагностики онкологічних захворювань. Результати засвідчили, що при більшості злякисних новоутворень (раку легень, лейкемії, раку грудної залози тощо) рівень експресії мікроРНК у злякисно трансформованих клітинах значно відрізняється від рівня мікроРНК у відповідних нормальних клітинах [20]. Під час онкологічного процесу посттранскрипційна регуляція експресії генів відіграє ключову роль у карци-

ногенезі та ангіогенезі пухлини, змінюючи рівень специфічних мікроРНК, які сприяють або пригнічують ріст пухлини [21].

МікроРНК мають значну перевагу над іншими біомаркерами завдяки їхній тканинній специфічності та стабільності як у пухлинній тканині, так і в біологічних рідинах (кров, лімфа тощо), а також завдяки стабільності у периферичній сироватці чи плазмі. Група Ванно К. зі співавт. досліджували мікроРНК, залучені до розвитку РШМ, зокрема мікроРНК-21, мікроРНК-126, мікроРНК-143 [22]. Наприклад, мікроРНК-126, яка виконує функції пухлинного супресора при РШМ, здатна пригнічувати клітинну проліферацію, міграцію та інвазію, виконуючи роль важливого фактора у стримуванні розвитку пухлинного процесу. МікроРНК-21 діє як онкоген, сприяючи розвитку РШМ шляхом регулювання сигнальних шляхів, важливих для прогресування захворювання [23].

Методи діагностики РШМ охоплюють аналіз змін рівнів специфічних мікроРНК у сироватці крові та визначення аберантного гіперметилування мікроРНК. Додавання мікроРНК-143 або інгібування активності мікроРНК-21 *in vivo* може бути терапевтичною стратегією для лікування РШМ [24].

Група Gocze та угорські вчені досліджували мікроРНК, асоційовані із РШМ, зокрема miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-146a, miR-

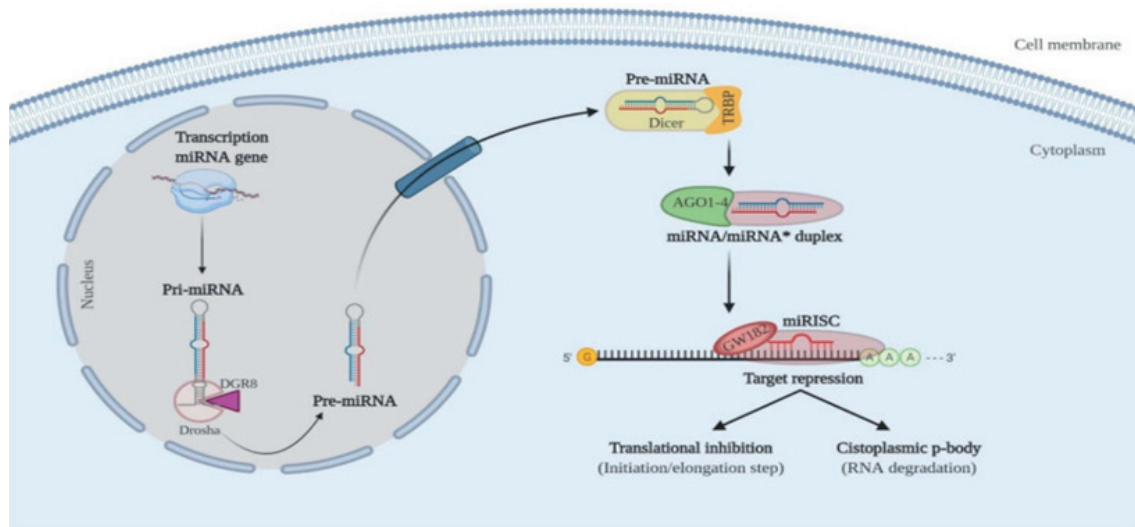


Figure 1. Biogenesis of miRNAs (cited from Causin RL, Freitas AJA et al.) [15]

ficity and stability in biological fluids like blood, lymph, and urine, miRNAs can be a dependable tool for the early detection of malignant tumors and for determining tumor stages [19].

In 2008, initial studies emerged highlighting the potential of miRNAs as biomarkers for cancer diagnosis. The findings showed that in most malignant tumors (such as lung cancer, leukemia, breast cancer, etc.), the miRNA expression level in malignantly transformed cells significantly differs from that in normal cells [20]. During the cancer process, post-transcriptional regulation of gene expression is crucial in carcinogenesis and tumor angiogenesis, altering specific miRNAs that either promote or suppress tumor growth [21].

miRNAs hold a notable advantage over other biomarkers because of their tissue specificity and stability, both in tumor tissue and biological fluids (such as blood and lymph), as well as their stability in peripheral serum or plasma. Banno K. and colleagues investigated miRNAs involved in cervical cancer development, specifically miRNA-21, miRNA-126, and miRNA-143 [22]. For instance, miRNA-126 acts as a tumor suppressor in cervical cancer, inhibiting cell proliferation, migration, and invasion. This is crucial for limiting tumor progression. miRNA-21 functions as an oncogene, facilitating the development of cervical cancer by modulating signaling pathways crucial for disease progression [23].

Methods for diagnosing cervical cancer involve analyzing changes in specific miRNA levels in blood serum and identifying aberrant miRNA hypermethylation. Adding miR-143 or inhibiting miRNA-21 activity in vivo could be a therapeutic approach for treating cervical cancer [24].

Gocze's team and Hungarian researchers studied miRNAs linked to cervical cancer, specifically miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-146a, miR-155, miR-196a, miR-203, miR-221, miR-126, miR-143, miR-133b, and their role in carcinogenesis. Research has shown that squamous cell carcinoma associated with HPV exhibits a notable increase in the expression of several miRNAs, in contrast to adenocarcinoma with the same HPV status. Excessive expression of miRNA-21 is linked to advanced disease stages and lymph node metastases [25].

Based on the analysis of studies by Chinese and Korean researchers, Shengkang Dai discovered a reduction in the expression levels of 19 miRNAs in cervical cancer patients, linked to shorter overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS). It has been proposed that miRNAs could serve as promising indicators for forecasting survival rates in cervical cancer [26]. Another team of Chinese researchers, Shen and Zhang, showed that miRNAs might play a role in the early development of cervical cancer by influencing the E6 and E7 oncoproteins of human papillomaviruses (HPV), which account for 95% of

155, miR-196a, miR-203, miR-221, miR-126, miR-143, miR-133b, та їхню роль у карциногенезі. Дослідження продемонстрували, що для плоскоклітинної карциноми, асоційованої з ВПЛ, характерне суттєве підвищення експресії кількох цих мікроРНК, порівняно з аденокарциномою з тим самим ВПЛ статусом. Гіперекспресія мікроРНК-21 асоційована з пізніми стадіями хвороби та метастазами у лімфатичні вузли [25].

Згідно з результатами аналізу досліджень китайських та корейських вчених, Shengkang Dai виявив зниження рівня експресії 19 мікроРНК у пацієнток із РШМ, що було асоційоване з коротшим загальним виживанням (ЗВ) та безрецидивним виживанням (БРВ). Автори вважають, що microRNA можуть бути перспективними маркерами для прогнозування рівня виживаності при РШМ [26]. Інша група китайських науковців Shen, Zhuna виявила, що мікроРНК можуть брати участь у розвитку раннього РШМ, впливаючи на онкопротеїни E6 і E7 вірусів папіломи людини (HPV), які є причиною 95% випадків РШМ. Онкопротеїни E6 та E7 каталізують аномальне метилювання генів, що кодують мікроРНК, спричиняючи неопластичну трансформацію клітин [27]. Індійські автори системно проаналізували існуючі дослідження щодо ролі мікроРНК у прогнозуванні перебігу РШМ. Вони дослідили різні мікроРНК, що можуть слугувати біомаркерами для оцінки прогнозу у пацієнток із РШМ. Виявлені 14 мікроРНК, зокрема miRNA-155 та miRNA-224, які систематично виявлялися значущими для прогнозу та впливали на процеси пухлинної інвазії, метастазування та загальну виживаність пацієнток [28]. Результати досліджень Bin Liang продемонстрували наявність зв'язку трьох мікроРНК—miRNA-145, miRNA-200c і miRNA-218-1—з метастазуванням при різних розмірах, стадіях та гістологічних типах пухлини, що сприяло прогресуванню РШМ. Дослідники також виявили кореляцію між цими мікроРНК та рівнями експресії та виживаністю пацієнток, що можна використовувати як маркери для оцінки прогнозу РШМ та як допоміжний інструмент у прийнятті рішень щодо індивідуалізованих підходів до лікування [29]. У дослідженні мексиканських вчених виявлений зв'язок зниження експресії miRNA-195 з метастазами у лімфатичних вузлах при ранньому РШМ, що може допомогти в ідентифікації

метастазів, які неможливо виявити візуальними методами (КТ,МРТ,ПЕТ-КТ) [30]. Lian Zhang зазначив, що низький рівень експресії miR-378a позитивно корелює з великим розміром пухлини, прогресивною стадією та метастазами в лімфатичних вузлах. Пацієнти з низьким рівнем експресії цієї мікроРНК мали значно коротше загальне виживання порівняно з тими пацієнтами, які мали високий рівень експресії [31, табл.1]. У оглядовій статті Dabi та групи французьких вчених проаналізовані дослідження, які підкреслюють важливість зв'язку мікроРНК зі статусом метастазування в лімфатичні вузли. Вони мають потенціал слугувати неінвазивними маркерами та пов'язані з відповіддю на неоад'ювантну та ад'ювантну терапію, що може суттєво вплинути на розроблення нових алгоритмів лікування раку шийки матки [32].

У дослідженнях українських вчених під керівництвом Н.Ю. Лук'янової, Т.В. Борікун та ін. запропоновані методи застосування мікроРНК у медичній практиці у випадку раку грудної залози, передміхурової залози, шлунка, яєчників, ендометрія, печінки, астроцитом, аденокарциноми та недрібноклітинного раку легень. На сьогодні визначені профілі експресії та сформовані панелі мікроРНК, асоційовані з виникненням цих найпоширеніших злоякісних новоутворів. Зміни в профілях циркулюючих мікроРНК тісно пов'язані із розвитком і прогресією онкологічних захворювань, ступенем поширення онкологічного процесу та показниками виживаності пацієнтів. Аналіз та оцінка співвідношення мікроРНК у сироватці та плазмі крові є важливими для раннього диференціального діагностування злоякісних новоутворень, визначення їхнього гістологічного типу, злоякісного потенціалу та оцінки чутливості до лікарської терапії [33; 34].

Заслужують на увагу дослідження японських вчених Kobayashi et al. щодо перспективи заміної терапії мікроРНК для лікування раку. Замінна терапія мікроРНК передбачає введення мікроРНК-замінників, що мають низькі рівні експресії в ракових клітинах, задля відновлення нормальних регуляторних шляхів. Перевага мікроРНК-замінної терапії – менша токсичність порівняно з традиційною хімотерапією. Pulliero та група італійських науковців проаналізували дослідження, де засвідчена важлива роль мікроРНК у раку

cervical cancer cases. Oncoproteins E6 and E7 facilitate the abnormal methylation of genes that encode miRNAs, leading to the neoplastic transformation of cells [27]. Researchers from India conducted a systematic analysis of existing studies on the role of miRNAs in forecasting the progression of cervical cancer. Different miRNAs have been studied as potential biomarkers for evaluating prognosis in cervical cancer patients. Fourteen miRNAs, such as miRNA-155 and miRNA-224, were found to be consistently significant for prognosis and influenced tumor invasion, metastasis, and overall patient survival [28]. Bin Liang’s research showed a link between three miRNAs—miRNA-145, miRNA-200c, and miRNA-218-1—and metastasis across various tumor sizes, stages, and histological types, aiding in the progression of cervical cancer. Researchers discovered a link between these miRNAs, their expression levels, and patient survival. These miRNAs can serve as markers for evaluating cervical cancer prognosis, aiding in decisions about personalized treatment strategies [29]. Research by Mexican scientists showed a connection between reduced miRNA-195 expression and lymph node metastases in early cervical cancer. This connection could assist in identifying metastases that are not visible through imaging methods (CT, MRI, PET-CT) [30]. Lian Zhang pointed out that low levels of miR-378a expression were positively associated with larger tumor size, advanced stages,

and lymph node metastasis. Patients with low miRNA expression levels had notably shorter overall survival than those with high [31, Table 1]. A review by Dabi and a team of French scientists analyzed studies emphasizing the significance of the link between miRNAs and lymph node metastasis status. They could potentially act as non-invasive markers and are linked to the response to neoadjuvant and adjuvant therapy, which might significantly influence the creation of new treatment algorithms for cervical cancer [32].

Studies conducted by Ukrainian scientists under the leadership of N.Y. Lukyanova, T.V. Borikun, and others are developing methods for using miRNAs in medical practice for breast, prostate, stomach, ovarian, endometrial, liver, astrocytoma, adenocarcinoma, and non-small cell lung cancers. Currently, expression profiles have been identified, and miRNA panels have been developed that are linked to the emergence of these prevalent malignant tumors. Alterations in circulating miRNA profiles are strongly linked to cancer development and progression, the degree of cancer spread, and patient survival rates. Evaluating the ratio of miRNAs in serum and blood plasma is crucial for early differential diagnosis of malignant tumors, identifying their histological type and malignant potential, and evaluating sensitivity to drug therapy [33; 34].

Table 1

**The role of microRNAs in cervical carcinogenesis with proven prognostic value [22–31]**

miRNA	Expression associated with a worse prognosis	Research	Path	Material	Link
miR-21	high	Banno,2014	proliferation, migration, invasion	serum	22
miR-126	low	Jia Yang,2021	migration, invasion	serum	23
miR -143	low	Jia Yang,2021	invasion	serum	23
miR -214	low	Hoelzle,2021	cell growth, apoptosis	plasma, fabric w/m	24
miR-155	high	Gocze,2013	cell proliferation, progression	cervix tumor tissue	25
miR-27a	high	Gocze,2013	cell invasion and metastasis.	cervix tumor tissue	25
miR-145	low	Dai,2016	invasion, transcription	plasma	26
miR-215	low	Dai,2016	migration, invasion, progression	plasma	26
miR-100	low	Dai,2016	cell growth, migration	plasma	26
miR-221	high	Shen,2020	progression, metastasis	serum	27
miR-224	high	Sabeena,2021	progression, metastasis	serum	28
miR-200	high	Bin Liang,2017	progression, invasion	swollen tissue	29
miR-195	low	Barquet,2022	migration, proliferation, invasion	swollen tissue	30
miRNA-378a	low	Lian Zhang,2021	proliferation, migration	serum	31

Таблиця 1

**Роль мікроРНК у карциногенезі РШМ із доведеною прогностичною цінністю [22-31]**

МікроРНК	Експресія, асоційована з гіршим прогнозом	Дослідження	Шлях	Матеріал	Покликання у тексті статті
1	2	3	4	5	6
miR-21	висока	Banno, 2014	проліферація, міграція, інвазія	сироватка	22
miR-126	низька	Jia Yang, 2021	міграція, інвазія	сироватка	23
miR -143	низька	Jia Yang, 2021	інвазія	сироватка	23
miR -214	низька	Hoelzle, 2021	клітинний ріст, апоптоз	плазма, тканина ш/м	24
miR-155	висока	Gocze, 2013	проліферація, прогресія	пухлинна тканина ш/м	25
miR-27a	висока	Gocze, 2013	інвазія, метастазування	пухлинна тканина ш/м	25
miR-145	низька	Dai, 2016	інвазія, транскрипція	плазма	26
miR-215	низька	Dai, 2016	міграція, інвазія, прогресія	плазма	26
miR-100	низька	Dai, 2016	клітинний ріст, міграція	плазма	26
miR-221	висока	Shen, 2020	прогресія, метастазування	сироватка	27
miR-224	висока	Sabeena, 2021	прогресія, метастазування	сироватка	28
miR-200	висока	Bin Liang, 2017	прогресія, інвазія	пухлинна тканина	29
miR-195	низька	Barquet, 2022	міграція, проліферація інвазія	пухлинна тканина	30
miR-378a	низька	Lian Zhang, 2021	проліферація, міграція	сироватка	31

шийки матки, пов'язаному з ВПЛ. Вони підкреслюють потенційну клінічну цінність miR-124-2 як інструмента ідентифікації пацієнтів, яким потрібно виконати раннє хірургічне втручання або спостереження, що є ключовим аспектом для напрацювання персоналізованих і цілеспрямованих стратегій лікування в сучасній медицині [35].

**Висновки**

У підсумку можна зазначити, що натепер накопичена вагома доказова база, яка свідчить про те, що зміни в профілях циркулюючих мікроРНК асоційовані з розвитком і прогресією пухлин, ступенем поширення пухлинного процесу та показниками виживаності пацієнтів. Наведені факти підтверджують можливість використання мікроРНК для прогнозування перебігу та особливостей злякисного процесу в найбільш поширених солідних злякисних новоутвореннях, зокрема

і РШМ. Визначення особливостей співвідношення мікроРНК у сироватці та плазмі крові є інформативним для ранньої диференціальної діагностики злякисних новоутворень, верифікації їхнього гістологічного походження, оцінки злякисного потенціалу та чутливості до медикаментозної терапії. МікроРНК відкривають можливості для напрацювання майбутніх методів лікування з їх використанням [36]. Як прогностичні маркери РШМ особливої уваги заслуговують miR-21, гіперекспресія якого сприяє розвитку пухлини, та miR-126, що виконує роль онкосупресора [37]. Встановлений зв'язок експресії пухлинних мікроРНК зі стадією захворювання, гістологічними типами пухлин, наявністю лімфоваскулярної інвазії, метастазуванням у лімфатичних вузлах та віддаленими метастазами. Це обґрунтовує перспективність їх використання як діагностичних і прогностичних біомаркерів [38; 39; 40].

**Список літератури**

1. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 24 Kyiv-2023
2. Seppä K, Pitkämäki J, Malila N, Hakama M. Age-related incidence of cervical cancer supports two aetiological components: a population-based register study. *BJOG*. 2016 Apr;123(5):772-8. <https://doi.10.1111/1471-0528.13754>.

The research conducted by Japanese scientists Kobayashi et al. on the potential of miRNA replacement therapy for cancer treatment is noteworthy. To restore normal regulatory pathways, miRNA replacement therapy entails administering miRNA substitutes with low expression levels in cancer cells. The benefit of miRNA replacement therapy is reduced toxicity compared to conventional chemotherapy. Pulliero and a team of Italian researchers examined studies highlighting the significant role of miRNAs in cervical cancer linked to the human papillomavirus (HPV). The potential clinical value of miR-124-2 is emphasized as a tool for identifying patients in need of early surgical intervention or observation, which is crucial for creating personalized and targeted treatment strategies in contemporary medicine [35].

### Conclusions

A substantial body of evidence has been gathered, showing that alterations in circulating miRNA profiles are linked to tumor development and progression, the extent of

tumor spread, and patient survival rates. The facts above validate the potential of using miRNAs to forecast the progression and traits of the malignant process in the most prevalent solid malignant tumors, including cervical cancer. Identifying the features of the miRNA ratio in serum and blood plasma is useful for early differential diagnosis of malignant tumors, verifying their histological origin, evaluating their malignant potential, and assessing their sensitivity to drug treatment. miRNAs open up opportunities for creating future treatments based on them [36]. As prognostic markers for cervical cancer, miR-21, which promotes tumor growth when overexpressed, and miR-126, which acts as an oncosuppressor, warrant special attention [37]. A link has been identified between tumor miRNA expression and the disease stage, histological types of tumors, presence of lymphovascular invasion, lymph node metastasis, and distant metastases. This supports the potential for their use as diagnostic and prognostic biomarkers [38; 39; 40].

### References

1. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 24 Kyiv-2023
2. Seppä K, Pitkaniemi J, Malila N, Hakama M. Age-related incidence of cervical cancer supports two aetiological components: a population-based register study. *BJOG*. 2016 Apr;123(5):772-8. doi:10.1111/1471-0528.13754
3. Šarenac T, Mikov M. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 4;10:484. doi: 10.3389/fphar.2019.00484
4. Meng Y, Chu et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer with different histological types: A population-based cohort study. *Gynecol Oncol*. 2021 Dec;163(3):545-551 doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.007
5. Cibula D, Pötter R et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216
6. Chen, Shuoling et al. "Identification of Prognostic miRNA Signature and Lymph Node Metastasis-Related Key Genes in Cervical Cancer." *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 11 544. 8 May 2020 doi:10.3389/fphar.2020.00544
7. Wright, Jason D et al. "Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines." *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 134, 1 (2019): 49-57. doi:10.1097/AOG.0000000000003311
8. Guimarães, Yasmin Medeiros et al. "Management of Early-Stage Cervical Cancer: A Literature Review." *Cancers* vol. 14,3 575. 24 Jan. 2022 doi:10.3390/cancers14030575
9. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal Treatment in Locally Advanced Cervical Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Jun;21(6):657-671. doi:10.1080/14737140.2021.1879646
10. Chen, Hui-Hui et al. "Potential prognostic factors in progression-free survival for patients with cervical cancer." *BMC Cancer*, Vol. 21,1 531. 10 May. 2021,doi:10.1186/s12885-021-08243-3
11. do Nascimento Medeiros, Jéssika Aline et al. "Evaluation of Exosomal miRNA as Potential Biomarkers in Cervical Cancer." *Epigenomes* vol. 7,3 16. 1 Aug. 2023 doi:10.3390/epigenomes7030016
12. Lee, R C et al. "The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*." *Cell*, Vol. 75,5 (1993): 843-54. doi:10.1016/0092-8674(93)90529-y

3. Šarenac T, Mikov M. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 4;10:484. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00484>.
4. Meng Y, Chu et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer with different histological types: A population-based cohort study. *Gynecol Oncol*. 2021 Dec;163(3):545-551. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.007>.
5. Cibula D, Pötter R et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>.
6. Chen, Shuoling et al. "Identification of Prognostic miRNA Signature and Lymph Node Metastasis-Related Key Genes in Cervical Cancer." *Frontiers in pharmacology* vol. 11 544. 8 May. 2020 <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00544>
7. Wright, Jason D et al. "Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines." *Obstetrics and gynecology* vol. 134,1 (2019): 49-57. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003311>
8. Guimarães, Yasmin Medeiros et al. "Management of Early-Stage Cervical Cancer: A Literature Review." *Cancers* vol. 14,3 575. 24 Jan. 2022 <https://doi.org/10.3390/cancers14030575>
9. Gennigens C, De Cuyper M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal Treatment in Locally Advanced Cervical Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Jun;21(6):657-671. [doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646](https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646).
10. Chen HH, Meng WY, Li RZ, et al. Potential prognostic factors in progression-free survival for patients with cervical cancer. *BMC Cancer*. 2021;21:531. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08243-3>
11. do Nascimento Medeiros JA, Barbosa IA, Peixoto CA, Lima MG, Duarte ECB. Evaluation of exosomal miRNA as potential biomarkers in cervical cancer. *Epigenomes*. 2023;7(3):16. <https://doi.org/10.3390/epigenomes7030016>
12. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
13. Farazi TA, Spitzer JI, Morozov P, Tuschl T. miRNAs in human cancer. *J Pathol*. 2011;223(2):102-15. <https://doi.org/10.1002/path.2806>
14. Calin GA et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15524-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>.
15. Causin RL, Schechtman BG, da Silva FR, et al. A systematic review of microRNAs involved in cervical cancer progression. *Cells*. 2021;10(3):668. <https://doi.org/10.3390/cells10030668>
16. Endale HT, Ababayehu MH, Mengesha EW, et al. MiRNA in cervical cancer: diagnosis to therapy: systematic review. *Heliyon*. 2024;10(3):e24398. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24398>
17. Tornesello ML, Buonaguro L, Buonaguro FM. The role of microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in cervical cancer. *Front Oncol*. 2020;10:150. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00150>
18. Miao J, Song D, Li J, et al. The roles of microRNA in human cervical cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2020;690:108480. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108480>
19. Pulliero A, Martino A, Sormani M, et al. The role of microRNA expression and DNA methylation in HPV-related cervical cancer: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12714. <https://doi.org/10.3390/ijms252312714>
20. Laengsri V, Shoombuatong W, Adirojananon C, et al. Cervical cancer markers: epigenetics and microRNAs. *Lab Med*. 2018;49(2):97-111. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx080>
21. Nascimento NPG, Vilela MCD, Nunes RA, et al. Systematic review of circulating microRNAs as biomarkers of cervical carcinogenesis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):862. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09936-z>
22. Banno K, Iida M, Yanokura M, et al. MicroRNA in cervical cancer: oncomiRs and tumor suppressor miRs in diagnosis and treatment. *Sci World J*. 2014;2014:178075. <https://doi.org/10.1155/2014/178075>
23. Yang J, Zhang R, Xu X, et al. Association study of relationships of polymorphisms in the miR-21, miR-26b, miR-221/222 and miR-126 genes with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08743-2>
24. Hoelzle CR, Menegazzo L, Rosso A, et al. MicroRNA levels in cervical cancer samples and relationship with lesion grade and HPV infection. *MicroRNA*. 2021;10(2):139-45. <https://doi.org/10.2174/2211536610666210604123534>
25. Gocze K, Gombos K, Juhasz K, Kovacs K, Kajtar B, Benczik M, et al. Unique microRNA expression profiles in cervical cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(6):2561-7. <https://ar.iiarjournals.org/content/33/6/2561>
26. Dai S, Li C, Shu Y, Pan C, Jia W, Liu Y. Prognostic value of microRNAs in cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(23):35369-78. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9294>

13. Farazi, Thalia A et al. "miRNAs in human cancer." *The Journal of Pathology*, Vol. 223,2 (2011): 102-15. doi:10.1002/path.2806
14. Calin GA et al. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15524-9. doi:10.1073/pnas.242606799
15. Causin, Rhafaela Lima et al. "A Systematic Review of MicroRNAs Involved in Cervical Cancer Progression." *Cells*, Vol. 10,3 668. 17 Mar. 2021. doi:10.3390/cells10030668
16. Endale, Hiwot Tezera et al. "MiRNA in cervical cancer: Diagnosis to therapy: Systematic review." *Heliyon* vol. 10,3 e24398. 12 Jan. 2024. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e24398
17. Tornesello, Maria Lina et al. "The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer." *Frontiers in Oncology*, Vol. 10, 150. 20 Feb. 2020. doi:10.3389/fonc.2020.00150
18. Miao, Jingnan et al. "The roles of microRNA in human cervical cancer." *Archives of biochemistry and biophysics*, Vol. 690 (2020): 108480. doi:10.1016/j.abb.2020.108480
19. Pulliero, Alessandra et al. "The Role of microRNA Expression and DNA Methylation in HPV-Related Cervical Cancer: A Systematic Review." *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 25,23 12714. 26 Nov. 2024. doi:10.3390/ijms252312714
20. Laengsri, Vishuda et al. "Cervical Cancer Markers: Epigenetics and microRNAs." *Laboratory medicine* vol. 49,2 (2018): 97-111. doi:10.1093/labmed/lmx080
21. Nascimento, Neila Pierote Gaspar et al. "Systematic review of circulating MICRORNAs as biomarkers of cervical carcinogenesis." *BMC Cancer*, Vol. 22,1 862. 6 Aug. 2022. doi:10.1186/s12885-022-09936-z
22. Banno, Kouji et al. "MicroRNA in cervical cancer: OncomiRs and tumor suppressor miRs in diagnosis and treatment." *The Scientific World Journal*, Vol. 2014 178075. 2 Jan. 2014 doi:10.1155/2014/178075
23. Yang, Jia et al. "Association study of relationships of polymorphisms in the miR-21, miR-26b, miR-221/222 and miR-126 genes with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer." *BMC Cancer*, Vol. 21,1 997. 7 Sep. 2021. doi:10.1186/s12885-021-08743-2
24. Hoelzle, Carolina R et al. "MicroRNA Levels in Cervical Cancer Samples and Relationship with Lesion Grade and HPV Infection." *MicroRNA (Shariqah, United Arab Emirates)*, Vol. 10,2 (2021): 139-145. doi:10.2174/2211536610666210604123534
25. Gocze, Katalin et al. "Unique microRNA expression profiles in cervical cancer." *Anticancer Research*, Vol. 33,6 (2013): 2561-7.
26. Dai, Shengkang et al. "Prognostic value of microRNAs in cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis." *Oncotarget*, Vol. 7,23 (2016): 35369-78. doi:10.18632/oncotarget.9294
27. Shen, Shuna et al. "Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer." *Cancer Genetics*, Vol. 248-249 (2020): 25-30. doi:10.1016/j.cancergen.2020.09.003
28. Sabeena, Sasidharanpillai, and Nagaraja Ravishankar. "Role of microRNAs in Predicting the Prognosis of Cervical Cancer Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* vol. 22,4 999-1006. 1 Apr. 2021. doi:10.31557/APJCP.2021.22.4.999
29. Liang, Bin et al. "A three-miRNA signature predicts survival in cervical cancer using bioinformatics analysis." *Scientific Reports*, Vol. 7,1 5624. 17 Jul. 2017. doi:10.1038/s41598-017-06032-2
30. Barquet-Muñoz, Salim Abraham et al. "microRNA Profile Associated with Positive Lymph Node Metastasis in Early-Stage Cervical Cancer." *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 29,1 243-254. 8 Jan. 2022. doi:10.3390/currenocol29010023
31. Zhang, Liang, and Zhen An Wu. "MicroRNA-378a-3p Downregulation as a Novel Biomarker with Poor Clinical Outcomes in Cervical Cancer." *Biomedical and environmental sciences: BES* vol. 34,3 (2021): 213-221. doi:10.3967/bes2021.026
32. Dabi, Yohann et al. "Value of non-coding RNAs to assess lymph node status in cervical cancer." *Frontiers in Oncology*, Vol. 13 1144672. 10 May. 2023. doi:10.3389/fonc.2023.1144672
33. Lukyanova NY, Borikun TV, et al. Circulating microRNAs: Prospects for use in early diagnosis and monitoring of the tumor process. *Oncology* 2019; 21 (3): 63-9 doi:10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001
34. Chekhun VF, Lukianova NY, Borikun TV, et al. The clinical significance of tumor miR-122, -155, -182, and -200b expression in patients with breast cancer. *Science and Innovation* 2017; 13 (5): 63-9 doi.org/10.15407/scine13.05.063
35. Kobayashi M, Sawada K, Kimur T. Is microRNA replacement therapy a promising treatment for cancer? *Non-coding RNA investing*. 2018. Sep (2):1-5 doi:10.21037/ncri.2018.09.04
36. Hazazi, Ali et al. "Signaling pathways in HPV-induced cervical cancer: Exploring the therapeutic promise of RNA modulation." *Pathology, research and practice* vol. 263 (2024): 155612. doi:10.1016/j.prp.2024.155612
37. Yang, Jia et al. "Association study of relationships of polymorphisms in the miR-21, miR-26b, miR-221/222 and miR-126 genes with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer." *BMC Cancer*, Vol. 21,1 997. 7 Sep. 2021, doi:10.1186/s12885-021-08743-2

27. Shen S, Wang L, Zhang W, et al. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer. *Cancer Genet.* 2020;248–249:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2020.09.003>
28. Sabeena SP, Ravishankar N. Role of microRNAs in predicting the prognosis of cervical cancer cases: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(4):999–1006. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.999>
29. Liang B, Li Y, Wang T. A three miRNAs signature predicts survival in cervical cancer using bioinformatics analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5624. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06032-2>
30. Barquet-Muñoz SA, Galindo-González R, Torres-Reyes LA, et al. microRNA profile associated with positive lymph node metastasis in early-stage cervical cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(1):243–54. <https://doi.org/10.3390/curroncol29010023>
31. Zhang L, Wu ZA. MicroRNA-378a-3p downregulation as a novel biomarker with poor clinical outcomes in cervical cancer. *Biomed Environ Sci.* 2021;34(3):213–21. <https://doi.org/10.3967/bes2021.026>
32. Dabi Y, Bendifallah S, Ballester M, et al. Value of non-coding RNAs to assess lymph node status in cervical cancer. *Front Oncol.* 2023;13:1144672. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1144672>
33. Lukyanova NY, Borikun TV, et al. Circulating microRNAs: Prospects for use in early diagnosis and monitoring of the tumor process. *Oncology 2019;* 21 (3): 63–9. <https://doi:10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001>
34. Chekhun VF, Lukianova NY, Borikun TV, et al. The clinical significance of tumor miR-122,-155,-182, and-200b expression in patients with breast cancer. *Science and Innovation 2017;* 13 (5): 63–9 <https://doi.org/10.15407/scine13.05.063>
35. Kobayashi M, Sawada K, Kimur T. Is microRNA replacement therapy promising treatment for cancer? *Non-coding RNA investing.* 2018. Sep (2):1-5; <https://doi:10.21037/ncri.2018.09.04>
36. Hazazi A, Alghamdi N, Al-Khayyat M, et al. Signaling pathways in HPV-induced cervical cancer: Exploring the therapeutic promise of RNA modulation. *Pathol Res Pract.* 2024;263:155612. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155612>
37. Yang J, Zhang R, Xu X, et al. Association study of relationships of polymorphisms in the miR-21, miR-26b, miR-221/222 and miR-126 genes with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08743-2>
38. Bu J, Chen X, Lu C, et al. Prognostic role of microRNA-126 for survival in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Dis Markers.* 2015;2015:739469. <https://doi.org/10.1155/2015/739469>
39. Park S, Eom K, Kim J, et al. MiR-9, miR-21, and miR-155 as potential biomarkers for HPV positive and negative cervical cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):658. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3642-5>
40. Gebrie A. Disease progression role as well as the diagnostic and prognostic value of microRNA-21 in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268480>

38. Bu, Jie et al. "Prognostic Role of MicroRNA-126 for Survival in Malignant Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Disease markers* vol. 2015 (2015): 739469. doi:10.1155/2015/739469
39. Park, Sunyoung et al. "MiR-9, miR-21, and miR-155 as potential biomarkers for HPV positive and negative cervical cancer." *BMC Cancer*, Vol. 17, 1 658. 21 Sep. 2017. doi:10.1186/s12885-017-3642-5
40. Gebrie, Alemu. "Disease progression role as well as the diagnostic and prognostic value of microRNA-21 in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis." *PloS one* vol. 17,7 e0268480. 27 Jul. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0268480