

Тархины анхдагч хавдрын үед miRNA-21 маркерийг тодорхойлсон дүн

С.Энхтуяа^{1,2}, Ш.Орхонтуул^{1,3}, Б.Ариунзаяа¹, Г.Батбаатар¹, С.Цогтсайхан¹, Ч.Гансүх¹, Л.Энхсайхан^{1,4}

¹АШУУИС, Био-АС, Дархлаа судлалын тэнхим

²ЭЗХЯ, Анагаах Ухааны Хүрээлэн

³УГТЭ, Мэдрэлийн мэс заслын тасаг

⁴АШУУИС, Био-анагаахын хүрээлэн

Цахим шуудан: fbm25e005@gt.mnims.edu.mn, Утас: 95547085

Түлхүүр үг:

миРНХ
Шингэн биопси
ТМТ-ны хавдар
Хавдрын маркер

Товч утга:

Үндэслэл: Тархины анхдагч хавдар нь төв мэдрэлийн тогтолцооны нийт хавдрын 85-90%-ийг эзэлдэг. Манай улсын хувьд Эрүүл Мэндийн Хөгжлийн төвийн мэдээгээр 2024 оны байдлаар тархи, төв мэдрэлийн тогтолцооны хавдрын тархалт 459, шинэ тохиолдол 93 бүртгэгдсэн нь бусад зонхилон тохиолдох хавдрын тохиолдлоос бага боловч бусад хавдартай харьцуулахад нас баралтын хувьд өндөр 80.4% байна. Мөн тархины хавдрыг эрт илрүүлэх, эмчилгээний үр дүнг хянах нь бэрхшээлтэй хэвээр байгаа бөгөөд тархинаас эдийн биопси авах болон эдийн материалыг давтан цуглуулах нь өндөр эрсдэлтэй, хязгаарлагдмал байдаг. Эдгээр үзүүлэлт нь эмчлүүлэгчийн эмчилгээний хувь хэмжээг нэмэгдүүлэх, илүү хүртээмжтэй, өртөг багатай эрт илрүүлгийн маркер шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Тархины анхдагч хавдрын үед, захын цусанд miRNA-21 маркерийн экспрессийг тодорхойлж, оношилгооны ач холбогдлыг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд П.Н.Шастины нэрэмжит Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлэг (ШУГТЭ)-ийн мэдрэлийн мэс заслын тасагт хандсан тархины анхдагч хавдартай 40, мэдрэлийн эмгэг оношлогдсон 40, эрүүл 40 нийт 120 хүнийг хамруулсан. Үйлчүүлэгчийн захын судаснаас цусыг авч боловсруулан сийвэн дэх miRNA-21 тодорхойлохдоо miRNA ялгах цомог ашиглан ялгаж, miRNA-21 өвөрмөц праймер ашиглан qPCR аргаар олшруулж үр дүнг үнэлэв. **Үр дүн:** Сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс тархины анхдагч хавдартай бүлгийг, эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад 3.81 дахин их ($p<0.001$), мэдрэлийн эмгэг бүлэгтэй харьцуулахад 1.53 дахин их өндөр илэрхийлэлтэй ($p<0.001$) ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. miRNA-21-ийн экспресс глиома, менингиома, аденома хавдрын үед өндөр эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p<0.001$). Мөн глиома, глиомын бус хавдрын үед эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.001$) нэмэгдэж байсан бөгөөд хавдрын үе шаттай холбоотой ихсэж байна ($p<0.001$). miRNA-21-ийн мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг ROC муруй ашиглан тооцоолоход мэдрэг чанар 92.3%, өвөрмөц чанар 80.5% тус тус тодорхойлогдов. **Дүгнэлт:** Тархины анхдагч хавдрын үед miRNA-21 хавдартай бүлгийг эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлгээс ялган оношлох чадамжтай байна.

Үндэслэл: Дэлхий дахинд 2024 оны байдлаар тархины хавдар нь эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудал хэвээр байна. 2022 оны байдлаар тархи болон төв мэдрэлийн тогтолцооны хорт хавдрын 322,000 орчим шинэ тохиолдол бүртгэгджээ.¹ Тархины анхдагч хавдар нь төв мэдрэлийн тогтолцооны нийт хавдрын 85-90%-ийг эзэлдэг.² Мөн хавдрын төрөл, үе шат зэрэг хүчин

зүйлсээс хамаарч амьдрах хугацаа нь ялгаатай байдаг. Тархины хортой хавдар оношлогдсоноос хойш 5 жил амьдрах хугацаа ойролцоогоор 35.7%, хоргүй хавдар болох менингиома (хамгийн түгээмэл хоргүй хавдар) оношлогдсоноос хойш 5 жил амьдрах хугацаа 88.2% байна.³ Харин бага болон дунд орлоготой орнуудад (LMICs -low and middle income countries) уг өвчний

дундаж амьдрах хугацаа мэдэгдэхүйц бага байдаг. Үүний тод жишээ глиобластома (GBM) хавдар нь хөгжингүй орнуудад амьдрах хугацаа 12-15 сарын хооронд байдаг бол бага болон дунд орлоготой улс оронд уг өвчний амьдрах хугацаа 6-9 сарын хооронд байна.⁴ Манай улсын хувьд Эрүүл Мэндийн Хөгжлийн төвийн мэдээгээр 2024 оны байдлаар тархи, төв мэдрэлийн тогтолцооны хавдрын тархалт 459, шинэ тохиолдол 93 бүртгэгдсэн нь бусад зонхилон тохиолдох хавдар болох элэг (нас баралтын хувь 70.17%), ходоод (нас баралтын хувь 60.45%), уушги (нас баралтын хувь 90.3%) зэрэг хавдрын тархалт, тохиолдлоос бага боловч тархины хавдар (нас баралтын хувь 80.4%) бусад хавдартай харьцуулахад нас баралтын хувь өндөр болохыг харуулсан. Мөн тархины хавдрыг эрт илрүүлэх, эмчилгээний үр дүнг хянах нь бэрхшээлтэй хэвээр байгаа бөгөөд тархинаас эдийн биопси авах болон эдийн материалыг давтан цуглуулах нь өндөр эрсдэлтэй, хязгаарлагдмал байдаг.⁵⁻⁷ Эдгээр үзүүлэлт нь эмчлүүлэгчийн эмчилгээний хувь хэмжээг нэмэгдүүлэх, илүү хүртээмжтэй, өртөг багатай оношилгоо болон эрт илрүүлгийн аргууд нэн шаардлагатайг харуулж байна.⁴

Хавдрыг эрт илрүүлэх боломжит молекулын нэг нь микроРНХ (miRNAs) юм. Эдгээр нь ойролцоогоор 18-22 нуклеотидийн урттай жижиг, кодлогддоггүй РНХ молекул бөгөөд генийн экспрессийг транскрипцийн дараах түвшинд зохицуулдаг. Түүнчлэн эсийн олшрол, ялгаран хөгжил, апоптоз, болон ангиогенез зэрэг үйл ажиллагаанд оролцдог.^{8,9} Эсийн гадна (extracellular) орших микроРНХ нь мэдээлийн РНХ-тэй харьцуулахад илүү тогтвортой, мөн цус, ийлдэс, сийвэн, шээс, тархи нугасны шингэн (CSF) зэрэг биеийн шингэнд илрүүлэх боломжтой байдаг тул биомаркер болгон ашиглахад тохиромжтой гэж судлаачид үздэг.¹⁰ МикроРНХ-ын нэг болох miRNA-21 нь олон төрлийн хорт хавдарт илэрдэг онкоген микроРНХ юм.¹¹ Энэхүү микроРНХ тархи, элэг, уушги, улаан хоолойн хавдрын үед илэрдэг бөгөөд тэр дундаа тархины глиобластома (GBM) болон глиома хавдрын үед хавдрын эс нь тус молекулыг идэвхтэйгээр нийлэгжүүлдэг тул miRNA-21 өндөр байдаг.^{12,13} Алтаф Али Лагхари нар глиома хавдрын үед miRNA-21-ийн үүрэг тогтоогдсон хэдий ч, тодорхой хүн амын бүлэгт, ялангуяа бага болон дунд орлоготой орнуудад түүний ач холбогдол болон эмнэлзүйн хэрэглээний талаарх мэдээлэл хангалтгүй байна хэмээн мэдээллэсэн байдаг. Иймд сийвэнд илэрч буй miRNA-21-ийн түвшнийг үнэлэх замаар, тархины хавдрын үед цусанд эргэлдэж буй miRNA-21-ийг инвазив бус биомаркер болгон ашиглах боломжийг судлах нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болов.

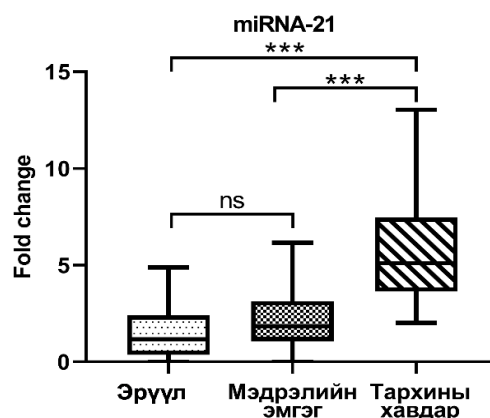
Зорилго: Тархины анхдагч хавдрын үед, захын цусанд miRNA-21 маркерийн экспрессийг тодорхойлж, оношилгооны ач холбогдлыг үнэлэх.

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг нэг агшингийн судалгааны загвараар АШУҮИС-ийн харьяа Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа Судлалын тэнхимийн

дэргэдэх “Эмнэлзүйн Дархлаа судлалын лаборатори”, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэн болон ЭЗХЯ-ны харьяа Анагаах ухааны хүрээлэнг түшиглэн хийж гүйцэтгэсэн. Судалгаанд П.Н.Шастины нэрэмжит Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлэг (ШУТГЭ)-ийн мэдрэлийн мэс заслын тасагт хандсан тархины анхдагч хавдар оноштой сайн дурын оролцогч 40 хүн, мэдрэлийн бусад эмгэгтэй 40 хүн, харьцангуй эрүүл 40 хүн, нийт 120 үйлчлүүлэгчийг хамруулсан. Үйлчлүүлэгчийн захын судаснаас цусыг авч боловсруулан, miRNA-21 маркерийг тодорхойлохдоо “miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit” (QIAGEN) цомог ашиглан үйлдвэрлэгчийн протоколын дагуу miRNA ялган, гарцыг үнэлж “High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit” (Thermo Fisher) цомог ашиглан cDNA үүсгэн, qPCR хийж тодорхойлов. Үр дүнг $2^{-\Delta\Delta Ct}$ аргаар тооцоолж, тойм статистик хийн, бүлгийн дундаж ялгааг Т тест аргаар тооцон, оношилгооны чадамжийг ROC анализ ашиглан үнэлэж, ач холбогдлын түвшинг р утга 0.05-аас бага тохиолдолд үнэн магадтайд тооцов. Энэхүү судалгааг АШУҮИС-ийн дэргэдэх Судалгааны ёс зүйн Хорооны 2025 оны 12-р сарын 19-ны хурлаар судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрөл (протокол №25-26/04-01) аван хийж гүйцэтгэв.

Үр дүн: Судалгаанд тархины анхдагч хавдартай (40) бүлэгт менингиома хавдартай 21, глиома хавдартай 8, аденома 8, бусад хавдартай 3 үйлчлүүлэгч хамрагдсан бөгөөд хавдрын үе шатаар авч үзэхэд 1-р үе шаттай 24, 2-р үе шаттай 15, 4-р үе шатны хавдартай 1 үйлчлүүлэгч оролцов. Мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэгт тархины судасны цүлхэнтэй 23, эпилепси 8, гурвалсан мэдрэлийн ян 5, судасны бөглөрөл 4 нийт 40 үйлчлүүлэгч, эрүүл 40 үйлчлүүлэгч хамрагдав.

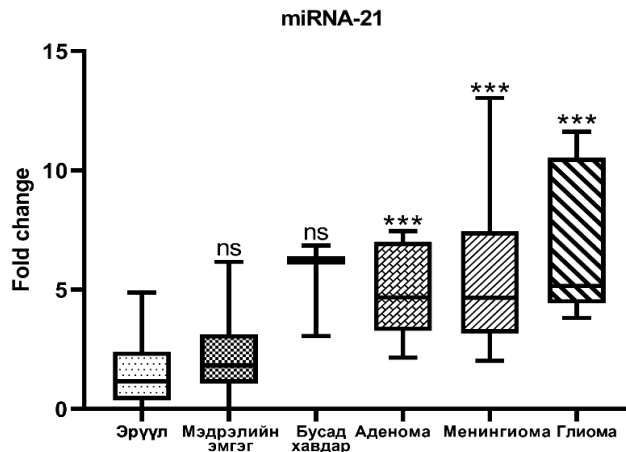
Сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс тархины анхдагч хавдартай бүлгийг, эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад 3.81 дахин их ($p < 0.001$), мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэгтэй харьцуулахад 1.53 дахин их өндөр илэрхийлэлтэй ($p < 0.001$) ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Харин мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэг болон эрүүл бүлгийн хооронд ялгаа ажиглагдаагүй ($p > 0.05$) (Зураг 1).



Зураг 1. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс.

Тайлбар: *Ногоон өнгөөр эрүүл бүлэг, хөх өнгөөр мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэг, улаан өнгөөр тархины анхдагч хавдартай бүлгийн сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс. ns- ($p > 0.05$), *** $p < 0.001$

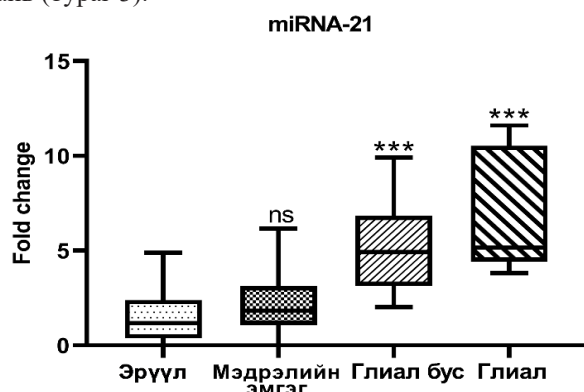
Сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс глиома, менингиома, аденома хавдрын үед нэмэгдэж, эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.001$). Харин бусад хавдрын бүлгийг эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэгтэй харьцуулахад ялгаа ажиглагдаагүй ($p>0.05$). Мөн miRNA-21-ийн экспресс тархины хавдрын гистологи хэв шинж бүхий бүлэг хооронд харьцуулахад глиома хавдрын үед ихсэх хандлагатай байлаа (Зураг 2).



Зураг 2. Эмгэг судлалын оношийн дагуу сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс.

Тайлбар: *Цэнхэр өнгөөр эрүүл бүлэг, нил ягаан өнгөөр мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэг, улаан өнгөөр тархины бусад хавдар, ногоон өнгөөр аденома хавдар, ягаан өнгөөр менингиома хавдар, хөх өнгөөр глиома хавдартай бүлгийн сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс. ns-($p>0.05$), *** $p<0.001$.

Глиал болон глиомын бус хавдрын бүлэгт сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.001$) байсан бөгөөд miRNA-21-ийн экспресс глиал хавдрын үед нэмэгдэх хандлагатай байв (Зураг 3).

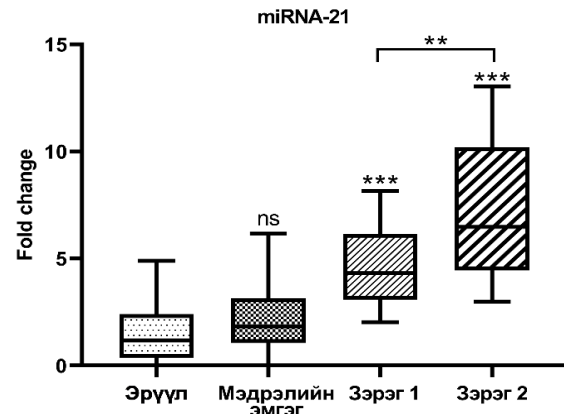


Зураг 3. Глиома болон Глиомын бус хавдрын сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс.

Тайлбар: *Цэнхэр өнгөөр эрүүл бүлэг, нил ягаан өнгөөр мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэг, хөх өнгөөр глиал бус хавдар, улаан өнгөөр глиал хавдартай бүлгийн сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс. ns-($p>0.05$), *** $p<0.001$

miRNA-21-ийн экспрессийг тархины хавдрын үе шаттай холбон судлахад 1 болон 2-р үе шатанд оношлогдсон хавдрын үед өндөр, эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий

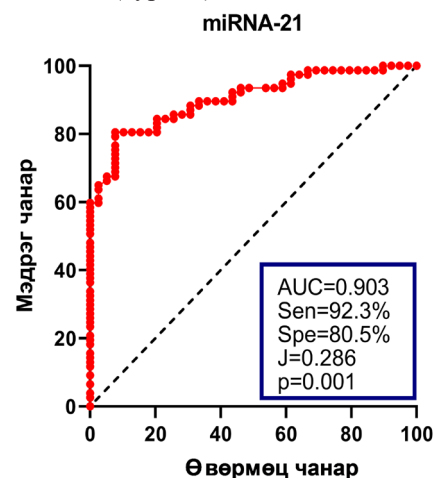
ялгаатай байв ($p<0.001$). Мөн miRNA-21-ийн экспресс 2-р үе шаттай хавдрын үед 1-р үе шаттай хавдраас өндөр ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.001$) бөгөөд хавдрын үе шаттай холбоотой нэмэгдэж байна (Зураг 4).



Зураг 4. Хавдрын үе шаттай ба сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс.

Тайлбар: *Цэнхэр өнгөөр эрүүл бүлэг, нил ягаан өнгөөр мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэг, хөх өнгөөр тархины хавдрын 1-р үе шат, улаан өнгөөр тархины хавдрын 2-р үе шатны хавдартай бүлгийн сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс. ns-($p>0.05$), *** $p<0.001$

Сийвэн дэх miRNA-21-ийн өвөрмөц, мэдрэг чанарыг ROC муруй ашиглан тодорхойлоход мэдрэг чанар 92.3%, өвөрмөц чанар 80.5% тус тус тодорхойлогдов (Зураг 5).



Зураг 5. miRNA-21-ийн өвөрмөц болон мэдрэг чанар.

Тайлбар: Хэвтээ тэнхлэгийн дагуу өвөрмөц чанар, босоо тэнхлэгийн дагуу мэдрэг чанар. Улаан зураасаар (Receiver Operating Characteristic Curve) ROC муруй, (Area Under the Curve) AUC=0.903, (Youden's index) J=0.286.

Хэлцэмж: Сүүлийн үед оношилгооны инвазив бус хавдрын маркер илрүүлэх судалгаа нь эрчимтэй хөгжиж байгаа ба miRNA судлах нь тэргүүлэх чиглэлийн нэг юм. miRNA нь эсийн үйл явцад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болох нь улам бүр тодорхой болж байгаа бөгөөд хавдар үүсэх, өвчний даамжрал, хавдрын нэвчилт болон үсэрхийлэлд оролцдог болох нь олон судалгаагаар тогтоогдсон байна.¹⁴ Энэхүү судалгаагаар тархины анхдагч хавдартай, эрүүл болон

мэдрэлийн эмгэгтэй үйлчлүүлэгчийн цусанд эргэлдэх miRNA-21-ийн экспрессийг үнэлж, бусад судалгааны үр дүнтэй харьцуулан судалсан.

Судалгааны үр дүнгийн чухал хэсэг нь тархины анхдагч хавдартай үйлчлүүлэгчийн сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс нь эрүүл бүлэг болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц өндөр ($p < 0.001$), харин эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлгийн хооронд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа ажиглагдаагүй ($p > 0.05$). Энэ нь цусанд эргэлдэх miRNA-21 нэмэгдэх нь зөвхөн мэдрэлийн эмгэгтэй холбоотой бус, харин тархины анхдагч хавдрын илрэлтэй холбоотой байж болохыг харуулж байна. Мөн тархины анхдагч хавдрын эмгэг судлалын оношноос хамааран miRNA-21-ийн экспресс ялгаатай байв. Сийвэнгийн miRNA-21-ийн экспресс нь глиома, менингиома болон аденоматой өвчтөнд эрүүл бүлэг болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай нэмэгдэж байлаа ($p < 0.001$). Мөн хавдрын төрлөөс глиоматой өвчтөнд miRNA-21-ийн экспресс тархины бусад хавдрын гистологи хэв шинж бүхий бүлгүүдтэй харьцуулахад өндөр байх хандлага ажиглагдав. Эдгээр үр дүн нь эргэлдэх miRNA-21 нь тархины бүх төрлийн хавдарт ижил хэмжээгээр нэмэгддэггүй бөгөөд түүний оношилгооны ач холбогдол нь хавдрын гистопатологийн төрлөөс хамааран ялгаатай байж болохыг харуулж байна. miRNA-21-ийн экспрессийг глиал болон глиал бус хавдар гэж ангилан авч үзэхэд энэхүү хоёр бүлэг нь эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай ихсэж байлаа ($p < 0.001$). Гэсэн хэдий ч глиал хавдрын бүлэгт miRNA-21-ийн экспресс илүү өндөр байх хандлага ажиглагдав. Түүнчлэн эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлгүүдтэй харьцуулахад miRNA-21-ийн экспресс нь тархины хавдрын 1 болон 2-р үе шатанд илэрхий ялгаатай нэмэгдсэн ($p < 0.001$) бөгөөд хавдрын үе шат хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p < 0.001$) байсан нь miRNA-21 тархины хавдрыг эрт үе шатанд, мэдрэлийн эмгэгээс ялгах боломжтойг харуулж байна. Мөн miRNA-21-ийн экспресс нь тархины хавдартай бүлгийг эрүүл болон мэдрэлийн эмгэгтэй бүлгээс ялгаж чадахуйц AUC=0.903 байгаа нь баталгаажуулж байна.

Эдгээр үр дүн нь тархины хавдрын үед miRNA-21-ийн экспрессийг тодорхойлсон Ван Ц. 2012, Ян К. 2019, Конти А. 2009 болон Вэй Д. 2015 нарын судалгааны үр дүнтэй тус тус дүйж байлаа. Түүнчлэн, тархины анхдагч хавдрын эмгэг судлалын онош ба miRNA-21-ийн экспресс эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад нэмэгдсэн бөгөөд глиома хавдрын үед сийвэн дэх miRNA-21-ийн экспресс мэдэгдэхүйц ихсэж, нэмэгддэг талаарх олон судалгааны үр дүнтэй адил байна.¹⁵⁻¹⁸ Мөн miRNA-21-ийн экспресс хавдрын I-IV үе шат нэмэгдэхийн хэрээр ач холбогдол бүхий ялгаатай ихэссэн байв ($p < 0.005$).^{15,19,20} Бидний судалгааны үр дүнгээр miRNA-21-ийн мэдрэг чанар 92.3%, өвөрмөц чанар 80.5% тодорхойлогдсон нь Чён Ван нарын тодорхойлсон мэдрэг чанар (sensitivity) 90%, өвөрмөц чанар (specificity) 100% гэсэн үр дүнтэй болон бусад судлаачдын үр дүнтэй тус тус дүйж байна.^{15,21,22}

Түүнчлэн олон судалгаагаар miRNA-21 нь тархины хавдрын эд болон тархи нугасны шингэнд өндөр хэмжээгээр илэрдэг болохыг тогтоосон бөгөөд энэ нь түүнийг тархины хавдрын эргэлдэх биомаркер болох боломжтойг илтгэж байна.

Зарим багийн судалгаа нь miRNA-21-ийн экспрессийг тархины хавдрын мэс заслын өмнө болон дараах үед ялгаатай, мөн miRNA-21 нь мэс заслын дараах үе, эмийн болон химийн эмчилгээний үед буурч байгааг харуулсан байна.¹⁵

Судалгааны ажлын хязгаарлагдмал тал: Бидний судалгааны хязгаарлагдмал тал нь miRNA-21-ийн экспрессийг тархи нугасны шингэн, хавдрын эд болон эмчилгээний өмнө ба дараа тодорхойлоогүй цаашид энэ чиглэлээр судлах боломжтой.

Дүгнэлт: Тархины анхдагч хавдрын үед miRNA-21 нь хавдартай бүлгийг эрүүл болон эмгэг бүлгээс ялган оношлох чадамжтай байна. Мөн тархины хавдрын гистологи хэв шинж болон хавдрын үе шатаас хамааран нэмэлт мэдээлэл өгч буй нь оношилгооны нэмэлт ач холбогдолтой байж болохыг харуулж байна.

Ном зүй:

1. Filho AM, Znaor A, Sungu C, et al. Cancers of the brain and central nervous system: global patterns and trends in incidence. *Journal of neuro-oncology*. 2025;172(3):567-578
2. Board PDQATE. Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
3. Price M, Ballard C, Benedetti J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro-oncology*. 2024;26(Supplement 6):vi1-vi85.
4. Altaf A, Sufiyan, Amin W, et al. Clinical and Molecular Characterization of Glioma Patients: miR-21 Expression as a Prognostic Biomarker in Tissue and Serum. 2024.
5. Khristov V, Nesterova D, Trifoi M, et al. Plasma IL13Ra2 as a novel liquid biopsy biomarker for glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2022;160(3):743-752.
6. Shankar GM, Balaj L, Stott SL, Nahed B, Carter BS. Liquid biopsy for brain tumors. Expert review of molecular diagnostics. 2017;17(10):943-947.
7. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. *Clinical and Translational Imaging*. 2022;10.
8. Huang Y, Shen XJ, Zou Q, Wang SP, Tang SM, Zhang GZ. Biological functions of microRNAs: a review. *Journal of physiology and biochemistry*. 2011;67(1):129-139.
9. Huang Y, Shen XJ, Zou Q, Wang SP, Tang SM, Zhang GZ. Biological functions of microRNAs: a review. *Journal of physiology and biochemistry*. 2011;67(1):129-139.
10. Jiang G, Mu J, Liu X, et al. Prognostic value of miR-21 in gliomas: comprehensive study based on meta-analysis and TCGA dataset validation. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4220.
11. Rhim J, Baek W, Seo Y, Kim JH. From Molecular Mechanisms to Therapeutics: Understanding MicroRNA-21 in Cancer. *Cells*. 2022;11(18).
12. Nieland L, van Solinge TS, Cheah PS, et al. CRISPR-Cas knockout of miR21 reduces glioma growth. *Molecular therapy oncolytics*. 2022;25:121-136.
13. Makowska M, Smolarz B, Romanowicz H. microRNAs (miRNAs) in Glioblastoma Multiforme (GBM)—Recent Literature Review. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(4):3521.
14. Aslam MI, Taylor K, Pringle JH, Jameson JS. MicroRNAs are novel biomarkers of colorectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Jul;96(7):702-

10. doi: 10.1002/bjs.6628. PMID: 19526617.
15. Wang Q, Li P, Li A, Jiang W, Wang H, Wang J, Xie K. Plasma specific miRNAs as predictive biomarkers for diagnosis and prognosis of glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012 Nov 22;31(1):97. doi: 10.1186/1756-9966-31-97. PMID: 23174013; PMCID: PMC3554474.
16. Yang K, Wang S, Cheng Y, Tian Y, Hou J. Role of miRNA-21 in the diagnosis and prediction of treatment efficacy of primary central nervous system lymphoma. *Oncol Lett.* 2019 Mar;17(3):3475-3481. doi: 10.3892/ol.2019.9941. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30867786; PMCID: PMC6396200.
17. Conti A, Aguenouz M, La Torre D, Tomasello C, Cardali S, Angileri FF, Maio F, Cama A, Germanò A, Vita G, Tomasello F. miR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II–IV astrocytic tumors. *J Neurooncol.* 2009;93:325–332. doi: 10.1007/s11060-009-9797-4.
18. Wei D, Wan Q, Li L, Jin H, Liu Y, Wang Y, Zhang G. MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosing cancers of central nervous system: A meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2015;51:1452–1461. doi: 10.1007/s12035-014-8822-6.
19. Altaf, Ali &, Sufiyan & Amin, Wajiha & Adnan, Umer & Naeem, Sana & Abidi, Syed Hani & Ilyas, Sahar & Uddin, Siraj & Bajwa, Mohammad Hamza & Enam, Syed Ather & Mughal, Muhammad. (2024). Clinical and Molecular Characterization of Glioma Patients: miR-21 Expression as a Prognostic Biomarker in Tissue and Serum. 10.1101/2024.11.20.624501.
20. Laghari, A.A., Sufiyan, S., Amin, W. et al. miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in glioma: tissue and serum expression analysis in a Pakistani cohort. *J Neurooncol* 176, 34 (2026). <https://doi.org/10.1007/s11060-025-05287-4>
21. Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U, Maghnouj A, Zöllner H, Schmiegel W, Hahn S, Schroers R. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as biomarker for the diagnosis of glioma. *Neuro Oncol.* 2012;14:29–33. doi: 10.1093/neuonc/nor169.
22. Roth P, Wischhusen J, Hoppold C, Chandran PA, Hofer S, Eisele G, Weller M, Keller A. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients. *J Neurochem.* 2011;118:449457. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07307.x.

Determination of miRNA-21 as a Marker in Primary Brain Tumors

Enkhtuya S^{1,2}, Orkhontuul Sh^{1,3}, Ariunzaya B¹, Batbaatar G¹ Tsogtsaikhan S¹, Gansukh Ch¹, Enkhsaikhan L^{1,4}

¹Department of Immunology, School of Biomedicine, MNUMS

²Institute of Medical Sciences, Ministry of Economy and Development

³The Department of Neurosurgery, The Third State Central Hospital of Mongolia

⁴Institute of Biomedical Sciences, MNUMS

E-mail: fbm25e005@gt.mnums.edu.mn, Tel: +976-95547085

Abstract:

Background: Globally, approximately 322,000 new cases of brain and central nervous system (CNS) tumors were reported in 2022, accounting for 1.6% of all newly diagnosed cancers. Primary brain tumors represent 85–90% of all CNS tumors, and survival varies substantially by tumor type and stage. Malignant brain tumors have a 5-year survival rate of approximately 35.7%, while meningioma, the most common benign brain tumor, has a 5-year survival rate of 88.2%. Furthermore, survival outcomes are substantially poorer in low- and middle-income countries (LMICs). For example, the median survival of patients with glioblastoma (GBM) is 12–15 months in high-income countries but only 6–9 months in LMICs. In Mongolia, 93 new cases of brain and CNS tumors were reported in 2024. Although the incidence is lower than that of other common cancers, the mortality rate remains high (80.4%). Because brain tissue biopsy is invasive and repeated sampling is often impractical, in Mongolia, brain and CNS tumors continue to be associated with high mortality, underscoring the need for minimally invasive biomarkers for early diagnosis and disease monitoring. MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs (18–22 nucleotides) that regulate gene expression at the post-transcriptional level and remain stable in body fluids, making them promising biomarkers. Among them, miR-21 is a well-characterized oncogenic miRNA that is overexpressed in glioma and glioblastoma. However, evidence regarding its clinical utility in LMICs, particularly in Mongolia, remains limited.

Aim: To evaluate plasma miRNA-21 expression in patients with primary brain tumors and evaluate its diagnostic performance.

Materials and Methods: This study enrolled 120 participants, including patients with primary brain tumors, patients with other neurological disorders (non-tumor), and healthy controls. Peripheral blood samples were collected, and plasma miRNA-21 expression was quantified using quantitative real-time polymerase chain reaction. Relative expression was calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. Descriptive statistics and one-way analysis of variance (ANOVA) were performed to evaluate differences among groups. Receiver operating characteristic curve analysis was performed to assess diagnostic performance, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Results: Plasma miRNA-21 expression was significantly higher in patients with primary brain tumors than in healthy individuals, showing a 3.81-fold increase ($p < 0.001$), and was 1.53-fold higher than in patients with neurological disorders ($p < 0.001$). miRNA-21 expression was significantly elevated in patients with glioma, meningioma, and adenoma compared with both healthy individuals and patients with neurological disorders ($p < 0.001$). Similarly, miRNA-21 expression was significantly higher in both glial and non-glial tumors than in the healthy and neurological disorder groups ($p < 0.001$) and showed an increasing trend according to tumor stage/grade ($p < 0.001$). ROC curve analysis demonstrated that miRNA-21 had a sensitivity of 92.3% and a specificity of 80.5% for distinguishing patients with primary brain tumors from the comparison groups.

Conclusion: Plasma miRNA-21 has the potential to distinguish patients with primary brain tumors from healthy individuals and patients with neurological disorders and may serve as a minimally invasive diagnostic biomarker for primary brain tumors.

Keywords: miRNA, liquid biopsy, Central nervous system tumors, Tumor biomarker