

## GINECOLOGICA ONCOLOGIA

# Tumori ginecologici e microRNA: un dialogo molecolare che cambia la clinica

**Dal laboratorio alla clinica: come i microRNA stanno cambiando la gestione dei tumori ginecologici grazie anche all'intelligenza artificiale**

**FINO A POCHI ANNI FA**, i microRNA (miRNA) erano considerati un tema di nicchia, confinato ai laboratori di biologia molecolare. Ma nel 2024, il Nobel assegnato a Victor Ambros e Gary Ruvkun per le loro scoperte su queste molecole regolatrici ha acceso definitivamente i riflettori su un campo già in forte espansione. Da allora, la loro rilevanza clinica è diventata ancora più evidente, favorendo il passaggio dai banchi di laboratorio alla pratica clinica quotidiana.

In ginecologia e ostetricia la loro importanza è ormai innegabile. I miRNA sono coinvolti in un'infinità di processi: regolano la maturazione degli ovociti, l'impianto embrionale, le risposte infiammatorie, e giocano un ruolo decisivo in patologie complesse come l'endometriosi, la preeclampsia e soprattutto i tumori ginecologici. Oggi sappiamo che alterazioni nel loro funzionamento possono essere il primo segnale di malattia o un fattore determinante nella risposta a una terapia. Per chi lavora nella salute della donna, ignorarli non è più possibile: la conoscenza dei miRNA sta già trasformando diagnosi, prognosi e strategie terapeutiche.

Ma cosa sono esattamente i miRNA? Si tratta di piccolissime sequenze di RNA, lunghe appena 20-25 nucleotidi - le "lettere" del codice genetico - che non servono a costruire proteine, bensì a regolare l'attività dei geni. In pratica, mentre l'RNA messaggero (mRNA) trasporta le istruzioni per fabbricare proteine, i miRNA agiscono come "sorveglianti molecolari": decidono se quelle protei-

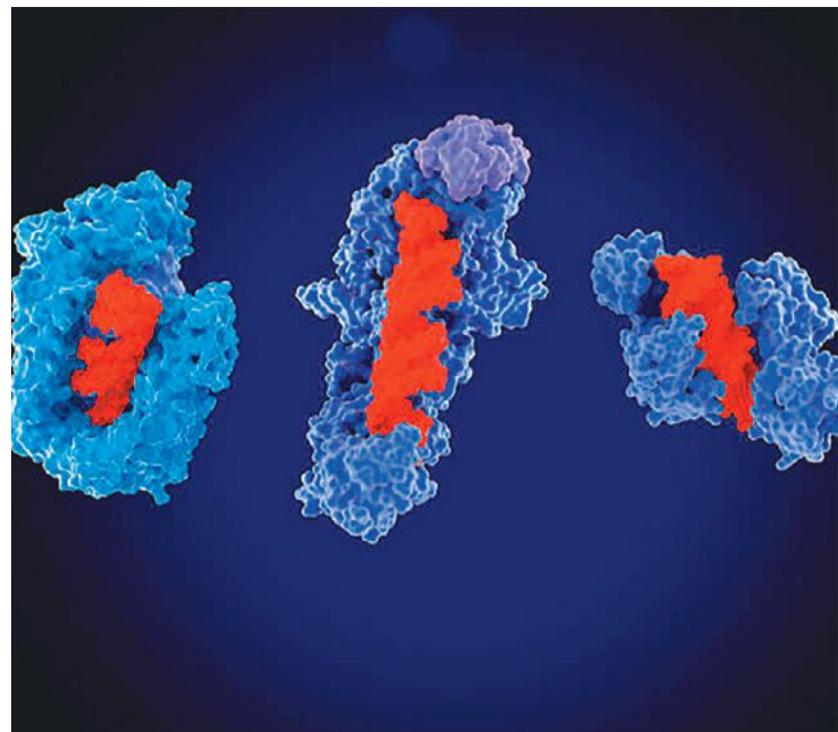


**CARLO SBIROLI**  
Già direttore Uoc di Ginecologica Oncologia Istituto Nazionale dei Tumori "Regina Elena IFO", Roma  
Past president Aogoi

ne verranno prodotte e in che quantità. Lo fanno in due modi principali: bloccano la traduzione dell'mRNA in proteine oppure ne favoriscono la degradazione, un meccanismo noto come *silenziamento genico* (vedi Box 1). Questo sistema di controllo, estremamente sofisticato e modulato, consente alla cellula di adattare le proprie funzioni in base alle necessità. Quando questo equilibrio si altera, la cellula perde la capacità di autoregolarsi, aprendo la strada a malattie severe e difficili da trattare.

## I miRNA nella patogenesi dei tumori ginecologici

**COME GIÀ ACCENNATO** nell'introduzione, i miRNA rivestono un ruolo fondamentale nel controllo dei meccanismi molecolari alla base dei tumori ginecologici. Queste piccole molecole di RNA non codificante sono capaci di alterare l'espressione genica con una precisione sorprendente, agendo da veri e propri "interruttori molecolari". Quando agiscono come *oncogeni*, possono spingere le cellule verso una crescita incontrollata e favorire la diffusione metastatica; al contrario, come *oncosoppressori*, bloccano la progressione tumorale e potenziano l'efficacia delle terapie. Questa duplice attività - promuovere o inibire la crescita delle cellule maligne - rende i miRNA un "campo di studio obbligatorio per comprendere i meccanismi più intimi che determinano l'insorgenza



Enzimi coinvolti nel processamento dei microRNA: exportin/RanGTP (sinistra) Dicer/TRP, Argonaute (destra). Pre-microRNA e microRNA (rosso)



Un altro tema importante è la **chemioresistenza**, che resta uno degli ostacoli clinici più difficili da superare. Studi recenti hanno individuato diversi miRNA coinvolti in questo fenomeno, aprendo nuove strade per comprendere e contrastare la resistenza ai farmaci

do la crescita incontrollata e una prognosi sfavorevole (Aguilar-Martínez e coll., 2024; Chen e coll., 2025). Altri, come miR-155, svolgono un ruolo immunomodulatore: in presenza di infezione da HPV, contribuiscono a regolare l'infiammazione cronica e la risposta immunitaria con un possibile effetto protettivo (Michaille e coll., 2019). D'altra parte, miRNA oncosoppressori come miR-15a e miR-34a aumentano la sensibilità delle cellule tumorali ai farmaci, rappresentando un'interessante opportunità per migliorare l'efficacia terapeutica (Shirani e coll., 2025; Singh e coll., 2022). Infine, miRNA come miR-200c e miR-501 intervengono nella transizione epitelio-mesenchimale (EMT), un passaggio importante per la formazione di metastasi (Mei e coll., 2018; Sun e coll., 2021). Questi esempi rappresentano solo una parte di un panorama in rapido aggiornamento (Tab. c).

e l'evoluzione delle neoplasie”.

Nei prossimi paragrafi analizzeremo come specifici miRNA intervengano nei tre principali tumori ginecologici – carcinoma ovarico, cervicale ed endometriale – illustrando le prospettive che la loro conoscenza offre per diagnosi più precoci e terapie sempre più mirate.

Per accompagnare il lettore in questo passaggio tecnico, si è scelto un formato agile e funzionale: le informazioni molecolari più specifiche – come le sigle dei miRNA, i loro bersagli cellulari e le funzioni regolatorie – sono raccolte in *tabelle dedicate*, pensate per offrire un quadro sintetico e immediatamente consultabile a colpo d'occhio, senza appesantire la narrazione principale.

Va però sottolineato che il campo dei miRNA è in continua e rapida evoluzione. Nuovi dati emergono quasi quotidianamente, arricchendo il panorama con molecole appena scoperte o funzioni ancora in fase di definizione. Le tabelle proposte rappresentano quindi una *selezione ragionata* dei miRNA attualmente più studiati e rilevanti, basata sulle evidenze scientifiche consolidate fino ad oggi.

**CARCINOMA OVARICO** – Nei tumori ovarici diversi miRNA oncoageni agiscono come “propulsori” della malattia: stimolano la proliferazione, alimentano l'infiammazione e accrescono la capacità delle cellule maligne di invadere i tessuti circostanti. Ad esempio, miR-25-3p e miR-135a-3p interferiscono con circuiti di controllo importanti come

la Hippo pathway, un sistema che normalmente frena la crescita cellulare. Quando questo sistema di sicurezza viene disattivato, le cellule tumorali oltrepassano i limiti fisiologici e iniziano a moltiplicarsi senza controllo (Kubelac e coll., 2021).

Un altro tema importante è la **chemioresistenza**, che resta uno degli ostacoli clinici più difficili da superare. Studi recenti hanno individuato diversi miRNA coinvolti in questo fenomeno, aprendo nuove strade per comprendere e contrastare la resistenza ai farmaci (vedi Tab. a).

Ma la biologia del tumore è anche un equilibrio sottile tra segnali di aggressione e di difesa. Accanto ai miRNA oncogenici, esistono infatti miRNA oncosoppressori: piccole molecole che agiscono come vere sentinelle del genoma. Questi miRNA protettivi possono bloccare la proliferazione, inibire l'angiogenesi e contrastare la disseminazione delle cellule maligne. Alcuni, inoltre, sono in grado di arrestare i programmi genetici che governano la transizione epitelio-mesenchimale, un passaggio cruciale per la formazione di metastasi. Proprio questa straordinaria capacità di rallentare l'evoluzione del tumore li rende protagonisti potenziali di future terapie di precisione (vedi Tab. b).

**CARCINOMA CERVICALE** – In questo tumore, diversi miRNA contribuiscono in modo decisivo alla progressione e all'aggressività della malattia. Alcuni, come miR-21, agiscono da **oncoageni**, favoren-

**CARCINOMA ENDOMETRIALE** – Tra gli oncogeni più studiati nel carcinoma endometriale spicca miR-21, già noto nel tumore cervicale e frequentemente sovraespresso anche qui. La sua presenza favorisce una proliferazione incontrollata delle cellule maligne, rendendolo un potenziale bersaglio terapeutico (Sato e coll., 2024).

Un altro snodo cruciale è la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), processo che permette alle cellule tumorali di acquisire mobilità e invadere i tessuti circostanti. In questo contesto, miR-200 si conferma un regolatore fondamentale: la sua alterazione è legata a un aumento del potenziale metastatico (Ma e coll., 2024).

Sul fronte opposto agiscono miRNA oncosoppressori, capaci di rallentare la progressione tumorale. Tra questi, miR-205 sta attirando crescente interesse: studi recenti (Bogaczyk e coll., 2024) mostrano che ripristinarne i livelli può potenziare la risposta alla terapia ormonale, aprendo la strada a strategie sempre più personalizzate.

I miRNA citati sono solo una parte di un panorama in costante evoluzione, come illustrato nella Tab. d, che raccoglie i principali miRNA studiati nel carcinoma endometriale in base alla loro funzione biologica.

Comprendere il ruolo dei miRNA nei tumori ginecologici ha rivoluzionato il nostro approccio alla cancerogenesi: non si tratta più solo di mutazioni geniche, ma di un delicato equilibrio modulato anche dai miRNA, tra attivazione e silen-

# GINECOLOGICA ONCOLOGIA



La ricerca si muove oggi lungo due direttrici principali: bloccare i miRNA oncogeni che alimentano la crescita tumorale, oppure ripristinare miRNA oncosoppressori, spesso silenziati nelle cellule maligne

ziamento genico. Proprio in questo spazio si aprono opportunità per diagnosi precoci, e terapie mirate. Oggi questa rivoluzione è già in atto: i miRNA non sono più semplici marcatori, ma possono diventare veri strumenti terapeutici, capaci di colpire il “cuore molecolare” della malattia.

## I miRNA come strumenti terapeutici nei tumori ginecologici

**OLTRE AL RUOLO BEN DOCUMENTATO** nella genesi e progressione dei tumori, i miRNA stanno acquisendo un nuovo e promettente profilo: quello di “molecole terapeutiche intelligenti”. Grazie alla loro capacità di regolare con estrema precisione l’attività genica, si candidano a diventare strumenti centrali in nuove strategie oncologiche, sempre più mirate e personalizzate, anche nei tumori ginecologici.

Molti approcci sono ancora in fase sperimentale – dai test preclinici alle prime applicazioni sull’uomo – ma i risultati preliminari sono incoraggianti. I miRNA offrono infatti la possibilità di intervenire su meccanismi fondamentali come la proliferazione cellulare incontrollata, la resistenza ai farmaci o la capacità del tumore di sfuggire al sistema immunitario.

La ricerca si muove oggi lungo due direttrici principali: bloccare i miRNA oncogeni che alimentano la crescita tumorale, oppure ripristinare miRNA oncosoppressori, spesso silenziati nelle cellule maligne.

**INIBIZIONE DEI MIRNA ONCOGENI** – Una delle strategie più promettenti nella terapia genica dei tumori ginecologici è l’utilizzo degli *antagomir* (o anti-miR): molecole sintetiche progettate per disattivare selettivamente miRNA oncogeni, come il miR-21, spesso sovraespresso in tumori ginecologici e associato a prognosi sfavorevole. In condizioni patologiche, questi miRNA si legano al complesso *RISC* (RNA-Induced Silencing Complex), disattivando geni importanti per la difesa cellulare. Gli antagomir si legano a questi miRNA “difettosi” e li neutralizzano riattivando così i geni soppressi (vedi Box 2). Studi pionieristici, come quello di Banno e coll. (2014), hanno dimostrato che l’uso di anti-miR-21 in pazienti con carcinoma cervicale può aumentare la sensibilità alla chemio- e radioterapia, migliorando l’efficacia dei trattamenti standard.

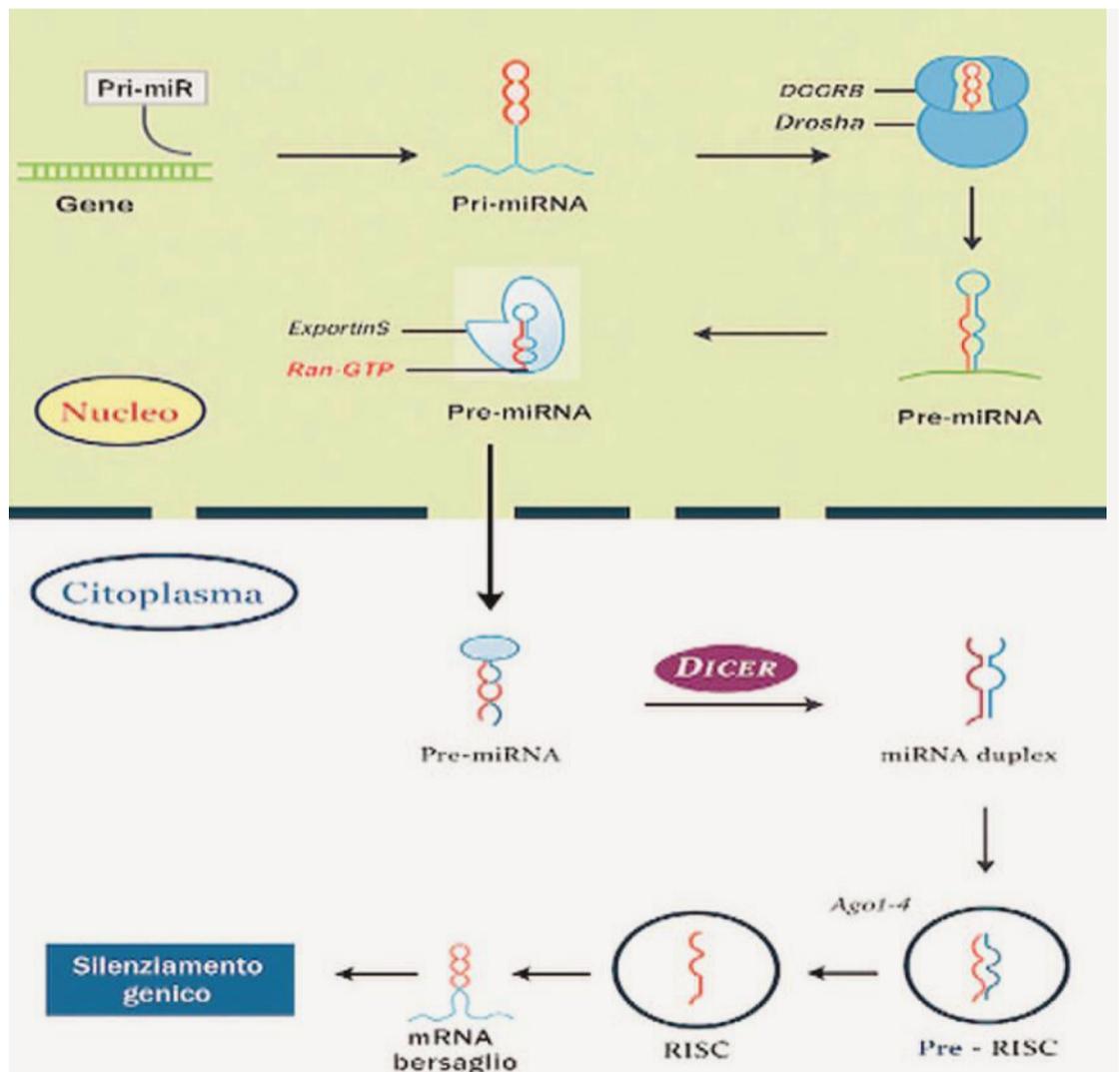
**RIPRISTINO DEI MIRNA ONCOSOPPRESSORI** – Sul fronte opposto rispetto ai miRNA oncogeni, molti miRNA esercitano un’azione antitetica: sono i *miRNA oncosoppressori* che agiscono come potenti “freni molecolari”, ma risultano silenziati nei tumori, compromettendo la capacità delle cellule di limitare la proliferazione incontrollata o innescare l’apoptosi. Per restituire queste funzioni protettive, la ricerca ha sviluppato i cosiddetti *miRNA mimici* (mimics): copie sintetiche di miR-

**TABELLA A**  
Selezione di microRNA oncogeni recentemente identificati nel carcinoma ovarico

## Percorso di maturazione del miRNA

**IL PERCORSO MOLECOLARE** che, partendo dal nucleo, trasforma un gene in miRNA attivo si articola in diverse tappe essenziali. Nel nucleo, il gene codificante viene trascritto in un lungo *pri-miRNA* contenente strutture a forcina (“hairpins”). Questo viene elaborato dal complesso *Drosha/DGCR8*, che produce un *pre-miRNA* di circa 70 nucleotidi. Il *pre-miRNA* è quindi esportato nel citoplasma tramite *Exportin-5*. Qui l’endonucleasi *Dicer* lo taglia in un duplex di circa 22 nucleotidi, generando un filamento guida (miRNA maturo) e un

filamento passeggero destinato a degradarsi. Il filamento guida si associa al complesso *RISC* (RNA-Induced Silencing Complex), che media il *silenziamento genico* dirigendosi verso l’*mRNA* bersaglio: se la complementarità è perfetta, l’*mRNA* viene degradato; se parziale, la traduzione viene bloccata. Questo sofisticato meccanismo consente ai miRNA di modulare in modo preciso l’espressione genica, svolgendo un ruolo cruciale nella regolazione di numerosi processi biologici.



| Tipo     | miRNA     | Funzione principale  | Effetti clinici  | Bibliografia                |
|----------|-----------|--|--|-----------------------------|
| Oncogeno | miR-223   | Regola vie immunitarie e apoptosi. Implicato in chemioresistenza | Contribuisce a resistenza farmacologica                | Barbagallo e coll., 2024    |
| Oncogeno | miR-588   | Inibisce SRSF6, promuovendo proliferazione                       | Aumenta radioresistenza e invasività tumorale          | Su e coll., 2023            |
| Oncogeno | miR-200   | Attiva PI3K/AKT/mTOR, promuove EMT                               | Favorisce metastasi e resistenza terapeutica           | Chen e coll., 2024          |
| Oncogeno | miR-205   | Attiva PI3K/AKT/mTOR, inibisce PTEN nei macrofagi                | Aumenta angiogenesi e progressione tumorale            | He e coll., 2025            |
| Oncogeno | miR-424   | Regola ciclo cellulare e proliferazione via CDC25A               | Aumenta progressione tumorale                          | Ghafouri-Fard e coll., 2024 |
| Oncogeno | miR-93-5p | Regola PTEN/VEGF-A → promuove proliferazione e angiogenesi       | Favorisce resistenza terapeutica, prognosi sfavorevole | Zhou e coll., 2025          |

**TABELLA B**  
Selezione di microRNA oncosoppressori recentemente identificati nel carcinoma ovarico

| Tipo            | miRNA       | Funzione molecolare                                       | Effetti clinici                                      | Bibliografia             |
|-----------------|-------------|---|--|--------------------------|
| Oncosoppressore | miR-125b-5p | Downregola DDX5 tramite esosomi MSC                       | Inibisce la progressione tumorale                    | Wang e coll., 2025       |
| Oncosoppressore | miR-5590-3p | Inibisce la segnalazione Wnt/ $\beta$ -catenina           | Riduce metastasi e progressione tumorale             | Wu e coll., 2024         |
| Oncosoppressore | miR-223-3p  | Regola pathways proliferativi e di risposta farmacologica | Coinvolto nella riduzione della chemioresistenza     | Barbagallo e coll., 2024 |
| Oncosoppressore | miR-885-5p  | Sopprime il pathway VASH1 attraverso il lncRNA MEG3       | Riduce la progressione tumorale                      | Li e coll., 2024         |
| Oncosoppressore | miR-370-3p  | Inibisce HMGA2 e BCL2                                     | Riduce proliferazione, aumenta apoptosi              | Gao e coll., 2025        |
| Oncosoppressore | miR-449a    | Modula soppressione tumorale in sinergia con mir-34b      | Induce effetto antiproliferativo su cellule ovariche | Sharma e coll., 2025     |

NA naturali, progettate per ristabilire le funzioni protettive perse nel corso della malattia. Spesso sono racchiusi in minuscole “navette” lipidiche – chiamate *nanoliposomi* – che li proteggono e li aiutano a entrare nelle cellule tumorali.

Uno dei primi esempi clinici è stato *MRX34* - una versione sintetica del miR-34a - uno dei più noti miRNA oncosoppressori. In uno studio di fase I condotto da Beg e coll. (2017) su pazienti con tumori solidi avanzati, *MRX34* ha mostrato una promettente attività antitumorale iniziale. Tuttavia, la comparsa di effetti collaterali legati al sistema immunitario ha portato all'interruzione precoce dello studio. Nonostante ciò, *MRX34* ha segnato un passaggio storico: è stato il primo miRNA utilizzato come farmaco in uno studio clinico sull'uomo. L'esperienza, successivamente analizzata anche da Hong e coll. (2020), ha evidenziato le difficoltà tecniche di questa frontiera: in particolare la gestione della risposta immunitaria e la consegna mirata del farmaco, stimolando lo sviluppo di mimetici di nuova generazione, più sicuri e selettivi.

L'obiettivo del ripristino dei miRNA oncosoppressori non si esaurisce nella correzione del silenziamento genico: crescenti evidenze indicano che essi possano potenziare la risposta ai farmaci, ridurre la chemioresistenza e persino agire in sinergia con l'immunoterapia, rafforzando l'attacco immunitario contro il tumore, soprattutto in neoplasie refrattarie o recidivanti.

Il futuro della terapia con miRNA punta verso un'oncologia di precisione. Mappare il “profilo di espressione miRNA di ciascun paziente permetterà di personalizzare i trattamenti”, selezionando le molecole più adatte per ogni fase della malattia. Le sfide tecniche restano: dalla stabilità dei miRNA nel circolo sanguigno alla selettività nella consegna. Alcuni studi recenti (Di Martino e coll., 2025) indicano che strumenti come mimics e antagomir sono già in grado di modulare in modo selettivo geni importanti della crescita tumorale, offrendo nuove opportunità terapeutiche concrete (in Tab. e, sono riportati alcuni esempi recenti di antagomir e miRNA mimici sperimentati nei tumori ginecologici). Anche la sicurezza e la tollerabilità sono oggi al centro di programmi di sviluppo di seconda generazione, più raffinati e mirati, come evidenziato in un editoriale pubblicato su *Nature Biotechnology* (2024). Tutto lascia pensare che i miRNA, da regolatori silenziosi del genoma, diventeranno attori centrali della nuova oncologia molecolare.

## I miRNA nella diagnosi e prognosi dei tumori ginecologici

**I MIRNA STANNO RIVOLUZIONANDO** la diagnosi e la prognosi in oncologia ginecologica. Grazie alla loro sorprendente stabilità nei fluidi corporei (sangue, urina, secrezioni cervicali) e alla specificità verso tipo e stadio tumorale, questi piccoli

**TABELLA C**  
Selezione di microRNA recentemente identificati nel carcinoma cervicale

| Tipo            | miRNA       | Funzione molecolare   | Effetti clinici  | Bibliografia          |
|-----------------|-------------|---|--|-----------------------|
| Oncogeno        | miR-21      | Regola RECK e NTF3, promuove proliferazione migrazione        | Favorisce crescita tumorale e invasività                     | Chen e coll., 2025    |
| Oncogeno        | miR-6805-3p | Inibito da circ_0064516, favorisce angiogenesi                | Coinvolto nella promozione della crescita tumorale cervicale | Wang e coll., 2024    |
| Oncogeno        | miR-210-3p  | Regola la risposta ipossica e promuove l'angiogenesi tumorale | Correlato con crescita tumorale aggressiva e metastasi       | Dong e coll., 2024    |
| Oncosoppressore | miR-129-5p  | Inibisce geni oncogeni regolati dall'acido gallico            | Soppressione della progressione tumorale                     | You e coll., 2025     |
| Oncosoppressore | miR-203a    | Inibisce l'EMT tramite soppressione di SLUG                   | Riduce proliferazione e ciclo cellulare                      | Chen e coll., 2024    |
| Oncosoppressore | miR-218     | Regola l'espressione di ROBO1 e survivin                      | Riduce proliferazione e invasività                           | Martino e coll., 2024 |

**TABELLA D**  
Selezione di microRNA recentemente identificati nel carcinoma endometriale

| Tipo            | miRNA      | Funzione molecolare  | Effetti clinici  | Bibliografia                  |
|-----------------|------------|--|--|-------------------------------|
| Oncogeno        | miR-205    | Regolazione correlata al grado istologico C Endometrio         | Espressione $\uparrow$ con grado tumorale G1 $\rightarrow$ G3  | Bogaczyk e coll., 2024        |
| Oncogeno        | miR-497-5p | Inibisce SPP1, regolando l'apoptosi e favorisce l'angiogenesi  | Favorisce angiogenesi e progressione tumorale                  | Ma e coll., 2024              |
| Oncogeno        | miR-1264   | Sopprime MSH2, coinvolto nella riparazione DNA                 | Aumenta proliferazione, migrazione e invasione                 | Han e coll., 2025             |
| Oncosoppressore | miR-185-5p | Regola negativamente geni oncogeni Sopprime crescita cellulare | Associato ridotta progressione cellulare e prognosi favorevole | Oropeza-de Lara e coll., 2024 |
| Oncosoppressore | miR-101-3p | Inibisce EZH2, coinvolto nella regolazione crescita tumorale   | Sopprime crescita tumorale e metastasi, prognosi favorevole    | Zhu Z e coll., 2024           |
| Oncosoppressore | miR-449    | Collabora con mir-34b per inibire proliferazione cellulare     | Riduce crescita tumorale e invasività                          | Sharma e coll., 2025          |

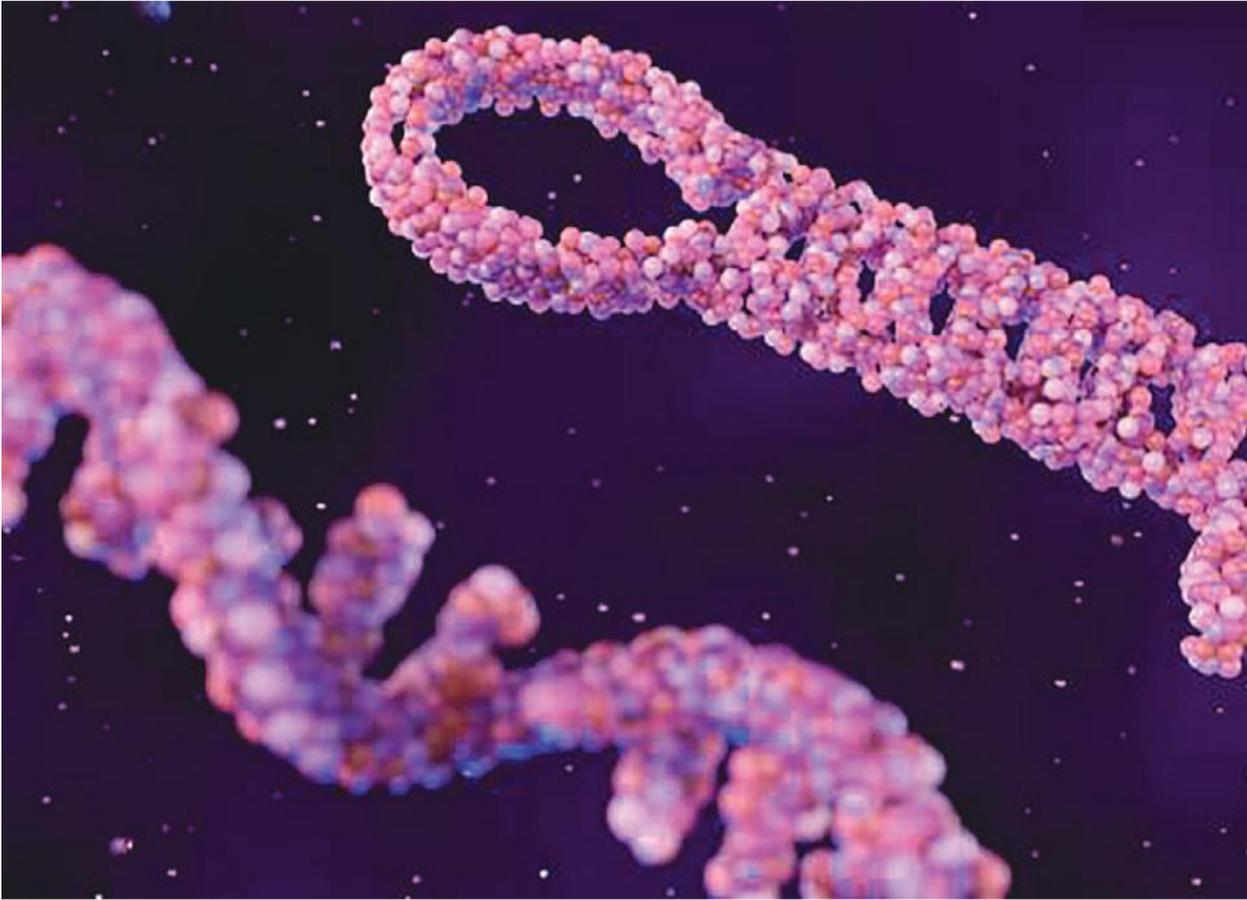
**TABELLA E**  
Esempi di miRNA terapeutici recentemente sperimentati nei tumori ginecologici

| Tipo      | miRNA       | Funzione principale  | Effetti clinici  | Bibliografia           |
|-----------|-------------|--|--|------------------------|
| Antagomir | miR-506-3p  | Inibitore di FOXP1 nell'ovaio, favorisce l'autofagia cellulare               | Ripristina la sensibilità al carboplatino                                | Xia e coll., 2022      |
| Antagomir | miR-324-3p  | Nell'ovaio regola negativamente SOX4, gene associato alla malignità          | Riduce invasività e proliferazione                                       | Xiang e coll., 2025    |
| Antagomir | miR-520d-3p | Sopprime ZFP36L2, coinvolto nell'EMT e nella proliferazione del Ca Cervicale | Potenzia i meccanismi pro-apoptotici                                     | Zhang e coll. 2023     |
| Mimico    | miR-25-3p   | Target: asse PAX8-AS1/LATS2 Attivazione Hippo pathway                        | Inibizione della proliferazione dell'invasività nelle cellule Ca Ovarico | Liu e Tian, 2024       |
| Mimico    | miR-205     | Regola l'espressione di geni epiteliali                                      | Migliora la risposta alla terapia ormonale nell'endometrio               | Bogaczyk e coll., 2025 |
| Mimico    | miR-34c     | Modula geni legati alla funzione epiteliale endometriale                     | Ripristino della funzione differenziativa e antiproliferativa            | Hume e coll., 2023     |

**TABELLA F**  
Selezione di microRNA recentemente identificati come biomarcatori nei tumori ginecologici

| Tumore     | miRNA                  | Funzione principale   | Bibliografia              |
|------------|------------------------|---|---------------------------|
| Ovaio      | miR-21, miR-145        | Prognosi e risposta terapeutica su base sierica   | Zhong e coll., 2025       |
| Ovaio      | miR-223 (esosomiale)   | Biomarcatore non invasivo nel sangue  | Yang e coll. 2024         |
| Cervice    | miR-486-5p             | Diagnosi precoce e correlazione con parametri clinici   | Wang e coll. 2024         |
| Cervice    | miR-9, miR-21, miR-375 | Utili per distinguere lesioni precancerose da tessuto sano, promettenti per diagnosi precoci. | Suwanasuthi e coll., 2025 |
| Endometrio | miR-1301               | Prognosi attraverso effetto su FHL1   | Zhu e coll., 2024         |
| Endometrio | miR-142-5p, miR-30a-5p | Biomarcatori diagnostici e prognostici su base estrogenica                                    | Xie e coll., 2025         |

## GINECOLOGICA ONCOLOGIA



Rendering 3d dell'RNA a forcina corta o noto come shRNA

*biomarcatori molecolari* possono essere misurati con un semplice prelievo, offrendo un'alternativa meno invasiva rispetto alla biopsia tradizionale. E, ancora più importante, in molti casi mostrano alterazioni del profilo di espressione già nelle fasi iniziali della malattia, rendendoli potenzialmente utili per diagnosi tempestive, soprattutto nei tumori ovarici e cervicali. Ad esempio, miR-9 e miR-375 si sono dimostrati capaci di distinguere tra tessuto sano e lesioni precancerose nella cervice uterina, migliorando le possibilità di uno screening precoce (Zhang e coll.,

2025). Il loro ruolo si estende ben oltre la diagnosi: molti miRNA sono strettamente legati a fattori prognostici come il rischio di recidiva, l'aggressività del tumore o la risposta alle terapie. Nel carcinoma ovarico, ad esempio, miR-21 e miR-145 sono associati a resistenza alla chemioterapia e a una prognosi più sfavorevole, come dimostra il test MiROvaR, sviluppato in Italia, che combina l'analisi di 35 miRNA per predire la recidiva precoce nel carcinoma ovarico epiteliale (Bagnoli e coll., 2016).

Nel carcinoma endometriale, modelli basati su profili di miRNA come miR-1301 hanno dimostrato una capacità predittiva superiore al sistema FIGO, permettendo di identificare con maggiore precisione i pazienti a rischio di progressione (Wang e coll., 2020).

Infine, studi recenti (2024-2025) hanno evidenziato diversi miRNA come biomarcatori diagnostici o prognostici nei tumori ginecologici, come illustrato nella Tab. f, dai miRNA legati alla chemioresistenza nell'ovaio (miR-21, miR-145), a quelli che distinguono le lesioni precancerose nella cervice (miR-9, miR-375), fino ai miRNA associati alla prognosi nell'endometrio (miR-1301, miR-30a-5p).

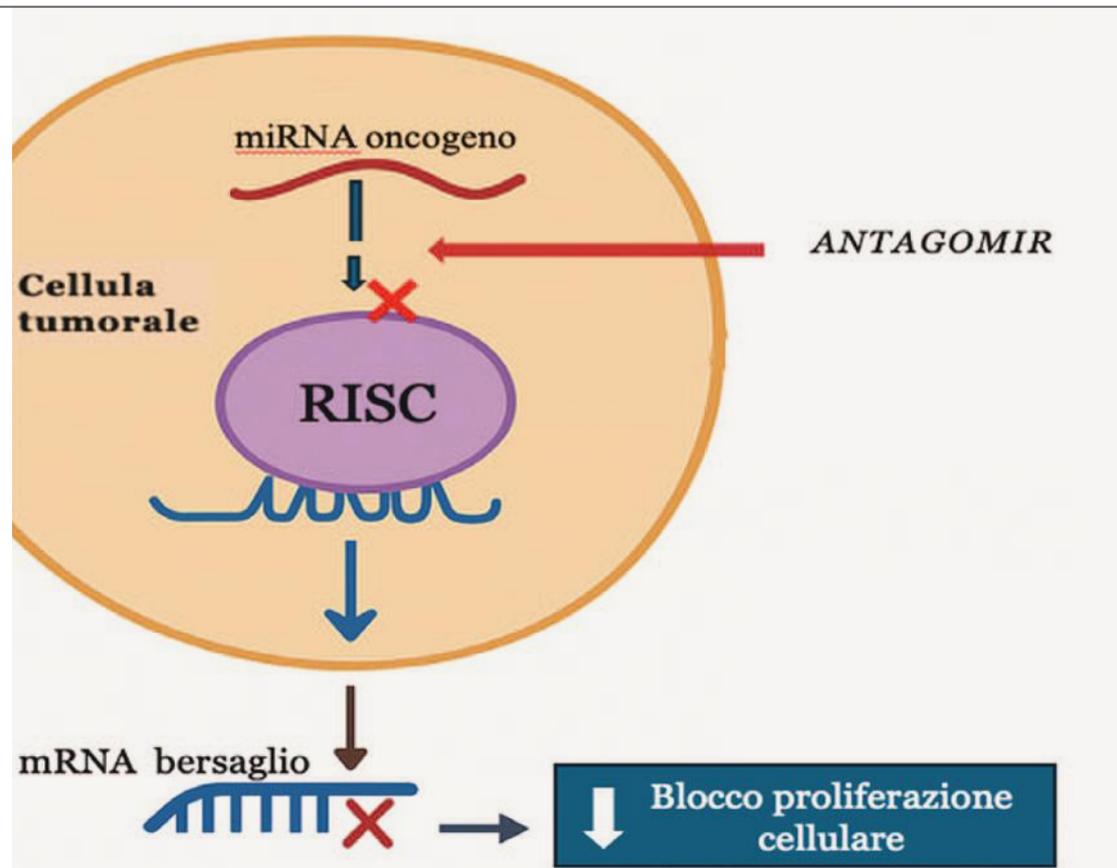
In sintesi, i miRNA rappresentano strumenti chiave della medicina di precisione, capaci di garantire diagnosi più precoci, terapie mirate e prognosi più accurate. Tuttavia, per tradurre questo potenziale in pratica clinica, sono necessari studi più ampi, validazioni multicentriche e protocolli standardizzati, affinché queste piccole molecole possano davvero trasformare la gestione dei tumori ginecologici.

### Intelligenza Artificiale e miRNA

L'**INTEGRAZIONE** tra Intelligenza Artificiale (IA) e ricerca sui miRNA sta aprendo nuovi scenari in oncologia. Algoritmi avanzati, come quelli basati su machine learning, riescono oggi ad analizzare enormi quantità di dati biologici – come i

## Meccanismo d'azione degli antagomir

**NELLE CELLULE TUMORALI**, alcuni miRNA oncogeni possono favorire la crescita del tumore, spegnendo i geni che normalmente lo contrastano. Questo avviene attraverso un complesso molecolare chiamato *RISC*, che agisce come un "interruttore" per silenziare i messaggi genetici difensivi. Gli antagomir sono molecole progettate per fermare questo processo. Come mostra la figura, l'antagomir blocca il miRNA oncogeno *prima* che entri nel RISC. In questo modo impedisce che vengano disattivati i geni protettivi e permette alla cellula di difendersi. Il risultato è un blocco della proliferazione tumorale, una sorta di "freno molecolare" che può aprire la strada a nuove terapie più mirate e intelligenti.



profili di espressione dei miRNA – individuando correlazioni complesse con la presenza, l'aggressività o la recidiva dei tumori. Si tratta di schemi troppo articolati per essere colti con metodi tradizionali, ma che possono diventare fondamentali per impostare una diagnosi precoce, personalizzare i trattamenti e prevedere l'evoluzione della malattia.

Questa tecnologia è già in grado – anche se ancora a livello sperimentale – di distinguere con altissima precisione tessuti sani da quelli tumorali, prevedere la risposta ai trattamenti e persino anticipare le recidive. Un esempio? Uno studio giapponese ha mostrato che un algoritmo addestrato su un pannello di dieci miRNA circolanti supera le prestazioni del marcatore CA125 nella diagnosi del carcinoma ovarico: 99% di sensibilità, 100% di specificità (Yokoi e coll., 2018). E le prospettive si allargano ancora. Lavori più recenti, come quello di Pane e coll. (2022), hanno identificato firme molecolari comuni a diversi tumori ginecologici, suggerendo la possibilità di sviluppare pannelli diagnostici unificati, utili non solo per identificare le malattie ma anche per ottimizzare le terapie.

Ma l'IA non si ferma alla diagnosi. Può guidare la scelta dei bersagli molecolari, contribuire allo sviluppo di terapie su misura e ridurre gli effetti collaterali, grazie a una selezione più precisa dei trattamenti.

In sintesi: la sinergia tra IA e miRNA rappresenta uno dei capitoli più promettenti dell'oncologia del futuro. Servono ancora rigore, validazione clinica e standardizzazione, ma i primi risultati indicano chiaramente la direzione: verso una medicina sempre più predittiva, personalizzata e precisa.

## CONCLUSIONE

**NON SONO GENI, MA LI REGOLANO. NON SONO VISIBILI, MA LASCIANO TRACCE OVUNQUE.**

I microRNA – per anni relegati nelle retrovie della ricerca – stanno ora ridefinendo il vocabolario della medicina oncologica. E lo fanno in silenzio, come fanno le cose che contano davvero. Il Nobel 2024 non ha soltanto premiato due pionieri. Ha sancito un cambio di paradigma per tutta l'oncologia molecolare.

Oggi i miRNA sono candidati a diventare ciò che gli anticorpi monoclonali sono stati per l'oncologia degli anni 2000: una rivoluzione silenziosa, ma irreversibile.

Certo, la strada è ancora lunga. Servono test più accessibili, protocolli clinici standardizzati, e una validazione robusta dei modelli predittivi. Ma il percorso è tracciato. E in questo viaggio, l'IA non è solo compagna di strada: è acceleratore, guida, traduttore.

Per medici, ginecologi, oncologi, aggiornarsi non è un vezzo da convegno: è un dovere verso i propri pazienti. Perché riconoscere il potere dei miRNA oggi, significa offrire cure migliori, più giuste, più precise – domani.

E il domani, in medicina, si scrive oggi.



**Oggi i miRNA sono candidati a diventare ciò che gli anticorpi monoclonali sono stati per l'oncologia degli anni 2000: una rivoluzione silenziosa, ma irreversibile**

### PER SAPERNE DI PIÙ

Aguilar-Martínez SY, Campos-Viguri GE. miR-21 regulates growth and migration of cervical cancer cells by RECK signaling pathway. *Int J Mol Sci.* 25:4086; 2024.

Barbagallo D e coll. miR-223-3p in cancer development and drug resistance: two sides of the same coin. *Int J Mol Sci.* 25(15):8191; 2024.

Bagnoli M e coll. Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study. *Lancet Oncol.* 17(7):1137–1146; 2016.

Banno K e coll. MicroRNA in cervical cancer: oncomiRs and tumor suppressor miRs in diagnosis and treatment. *Sci World J.* 2014:178075; 2014.

Beg MS e coll. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 35(2):180–188; 2017.

Bogaczyk A e coll. Absolute quantification of selected microRNAs expression in endometrial cancer by digital PCR. *Int J Mol Sci.* 25(6):3286; 2024.

Chen J e coll. miR-200a promotes tumorigenesis of ovarian cancer via PI3K/AKT signaling. *J Ovarian Res.* 17(2):112; 2024.

Chen Y e coll. miR-21 promotes cervical cancer by regulating NTF3. *Sci Rep.* 15(1):2442; 2025.

Di Martino MT e coll. microRNA in cancer therapy: breakthroughs and challenges in early clinical applications. *J Exp Clin Cancer Res.* 44:126; 2025.

Dong J e coll. miR-210-3p is upregulated in cervical cancer and promotes tumor angiogenesis. *Oncol Lett.* 28(5):524; 2024.

Ghafari-Fard S e coll. The role of miR-424 in carcinogenesis. *Clin Transl Oncol.* 26(1):16–38; 2024.

Han W e coll. miR-1264 exacerbates proliferation, migration and invasion of endometrial cancer cells by targeting MSH2. *Reprod Sci.* 32(4):1290–1300; 2025.

He L e coll. microRNA-205 promotes cell proliferation and invasion by targeting PTEN in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 18(1):37; 2025.

Hong DS e Kang YK. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 122(11):1630–1637; 2020.

Jin S e coll. miR-34b-3p-mediated regulation of STC2 and FN1 enhances chemosensitivity and inhibits proliferation in cervical cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 56(5):740–752; 2024.

Kubelac P e coll. Comprehensive analysis of the expression of key genes related to Hippo signaling and their prognosis impact in ovarian cancer. *Diagnostics.* 11(2):344; 2021.

Li Y e coll. m6A-regulated lncRNA MEG3 suppresses ovarian cancer via miR-885-5p/VASH1 axis. *J Transl Med.* 22(1):113; 2024.

Ma Y e coll. miR-200a-3p promotes the malignancy of endometrial carcinoma through negative regulation of epithelial-mesenchymal transition. *Discov Oncol.* 15(1):243; 2024.

Martino C e coll. miR-218 suppresses tumor growth by targeting survivin in cervical cancer. *J Cell Mol Med.* 28(1):111–122; 2024.

Mei J e Wang DH. microRNA-200c suppressed cervical cancer cell metastasis and growth via targeting MAP4K4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 22(2):329–337; 2018.

Michaille JJ e Awad H. miR-155 expression in antitumor immunity: the higher the better? *Genes Chromosomes Cancer.* 58(4):208–218; 2019.

Oropeza-de Lara SA e coll. Comparative evaluation of miR-185-5p and miR-191-5p expression from normal endometrium to high-grade endometrial cancer. *Cells.* 13(13):1099; 2024.

Pane K e coll. Discovering common miRNA signatures underlying female-specific cancers via a machine learning approach driven by the cancer hallmark ERBB. *Biomedicines.* 10(6):1306; 2022.

Sato K e coll. microRNA-21 expression in cancer cells is an independent biomarker of progression-free survival of endometrioid endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 479(5):883–891; 2021.

Sharma A e coll. Molecular interaction of miR-449a and miR-34b in endometrial and ovarian cancer cells in vitro. *Gene.* 947:149337; 2025.

Shirani A e coll. Pyrogallol acts as a novel anticancer factor to enhance the sensitivity to cisplatin in ovarian cancer cells through inducing miR-15a upregulation. *Egypt J Med Hum Genet.* 26(1); 2025.

Singh G e coll. miR-34a negatively regulates cell cycle factor Cdt2/DTL in HPV infected cervical cancer cells. *BMC Cancer.* 22:777; 2022.

Srinath S e coll. Regulation and tumor-suppressive function of the miR-379/miR-656 (C14MC) cluster in cervical cancer. *Mol Oncol.* 18(6):1608–1630; 2024.

Su Y e coll. miR-588 promotes radioresistance in ovarian cancer by targeting HDAC4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 117(3):678–685; 2023.

Sun X e coll. miR-501 promotes tumor proliferation and metastasis by targeting HOXD10 in endometrial cancer. *Cell Mol Biol Lett.* 26(1):20; 2021.

Suwanasuthi R e coll. Analysis of microRNAs associated with precancerous lesions for early detection of cervical cancer in the Thai population. *Sci Rep.* 15(1):142; 2025.

Wang L e coll. Role of microRNA-486-5p in the diagnosis and association with clinical symptoms of cervical cancer. *Biomark Med.* 18(20):869–876; 2024.

Wang Y e coll. Tumor cells-derived extracellular vesicles carry circ\_0064516 competitively inhibit miR-6805-3p and promote cervical cancer angiogenesis and tumor growth. *Expert Opin Ther Targets.* 28(1-2):97–112; 2024.

Wang Y e coll. Exosome-derived miR-125b-5p from MSCs inhibits ovarian cancer progression by targeting DDX5. *Oncol Lett.* 29(5):255; 2025.

Wang Q e coll. Novel miRNA markers for the diagnosis and prognosis of endometrial cancer. *J Cell Mol Med.* 24(8):4533–4546; 2020.

What will it take to get miRNA therapies to market? *Nat Biotechnol.* 42(4):345–354; 2024.

Wu X e coll. miR-5590-3p suppresses proliferation and invasion of ovarian cancer cells by targeting TNIK via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Histol Histopathol.* 39(3):345–355; 2024.

Xia X e coll. lncRNA XIST promotes carboplatin resistance of ovarian cancer through miR-506-3p/FOXp1 axis. *J Gynecol Oncol.* 33(6):81; 2022.

Xiang Y e coll. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 silencing inhibits malignant behaviors of ovarian cancer cells via miR-324-3p/SOX4 signaling axis. *Reprod Sci.* 32(4):1003–1012; 2025.

Xie Q e coll. Identification of diagnostic and prognostic biomarkers for endometrioid endometrial carcinoma based on estradiol-regulated miRNA-mRNA co-expression networks. *Clinics (Sao Paulo).* 80:100672; 2025.

Yang L e coll. Diagnostic value of plasma-derived exosomal miR-223 for epithelial ovarian cancer. *BMC Womens Health.* 24(1):150; 2024.

Yokoi A e coll. Integrated extracellular microRNA profiling for ovarian cancer screening. *Nat Commun.* 9:4319; 2018.

You Z e coll. Therapeutic target genes and regulatory networks of gallic acid in cervical cancer. *Front Genet.* 15:1350; 2025.

Zhang Z e coll. miR-937 amplification promotes ovarian cancer progression by attenuating FBXO16-mediated ULK1 autophagy. *Cell Death Dis.* 15(10):735; 2024.

Zhang Z e coll. Unveiling hotspots of emerging research in the miRNA-related mechanism underlying cancer through comprehensive bibliometric analysis with implications for precision medicine and non-invasive diagnostics. *Front Oncol.* 15:1521251; 2025.

Zhang Y e coll. miR-520d-3p suppresses the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells by targeting ZFP36L2. *Heliyon.* 9(8):e18789; 2023.

Zhong S e coll. Prognostic significance and therapeutic outcome prediction through serum miR-21 and miR-145 in ovarian cancer. *An Acad Bras Cienc.* 97(2):e20240565; 2025.

Zhu M e coll. Inhibition of FHL1 by miR-1301-3p promotes proliferation and migration in uterine corpus endometrial carcinoma cells: a prognostic insight. *Curr Med Chem.* 2024.

Zhu Z e coll. MGAT5A/Galectin-3-driven N-glycosylation aberration as a promoting mechanism for poor prognosis of endometrial cancer with TP53 mutation. *Adv Sci (Weinh).* 11(19):e2307151; 2024.