

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК ОПУХОЛЕВЫХ ЭКЗОСОМ

Д.К. Чебанов¹, И.Н. Михайлова², А.А. Абрамов¹, Н.С. Воробьева³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ НИЦ «Курчатовский институт»

Цель исследования: Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли микроРНК и экзосом в формировании и развитии злокачественных опухолей молочной железы.

Материал и методы: В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей из базы данных Pubmed, опубликованных преимущественно в последние 5 лет.

Результаты: Описаны возможные механизмы участия нескольких десятков основных микроРНК в формировании злокачественных процессов. Отмечена роль экзосом в обмене микроРНК и других регуляторных молекул между клетками, который вызывает изменение свойств клеток, в том числе злокачественное перерождение и метастазирование.

Заключение: Необходимо проведение дальнейших исследований в направлении влияния экзосомальных микроРНК, циркулирующих в кровотоке, на процессы возникновения и развития злокачественных опухолей молочной железы с целью формирования диагностических и прогностических панелей для эффективной диагностики и персонализированного подбора терапии рака молочной железы.

Ключевые слова: экзосомальные микроРНК, рак молочной железы.

DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF THE COURSE OF BREAST CANCER BASED ON THE PROFILE OF THE EXPRESSION OF MICRORNA OF TUMOUR EXOSOMES

D.K. Tchabanov¹, I.N. Mikhailova², A.A. Abramov¹, N.S. Vorobyova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Peoples' Friendship University of Russia»

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ National Research Center «Kurchatov Institute»

Objective of the research. To conduct a systematic analysis of the data available in current literature concerning the role of microRNA and exosomes in the formation and development of breast cancer.

Materials and Methods. The review includes the data of foreign and national articles from Pubmed database, having been published primarily over the last 5 years.

Results. Possible mechanisms of the participation of several dozens of major microRNAs in the formation of malignant processes are described. The article highlights role of exosomes in the exchange of microRNA and other regulatory molecules between cells including malignant degeneration and metastasis.

Conclusion. It is necessary to conduct further research focusing on the influence of exosomal microRNA, circulating in the bloodstream, on the process of emergence and development of breast cancer with the objective of forming of diagnostic and prognostic panel needed for effective diagnosis and personalised selection of therapy for breast cancer.

Key words: exosomal microRNA, breast cancer.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин, которая в 2012 году привела к гибели 522 тыс. пациенток [70]. По данным Международного агентства по изучению рака (<http://www.iarc.fr/>), у 1,7 млн женщин (11,9%) был диагностирован рак молочной железы. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в России рак молочной железы также занимает первое место по показателям заболеваемости (20%) и смертности (17,3%) среди злокачественных заболеваний женщин в возрасте 40–85 лет.

Опухоли молочной железы неоднородны. Выделяют следующие варианты РМЖ: базально-подобный, люминальный А, люминальный В и HER-2, что соответствует различным профилям экспрессии генов и микроРНК [47].

МикроРНК — небольшие молекулы нуклеиновых кислот, способные регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, вызывая деградацию мРНК-мишеней или нарушение трансляции как специфически, так и нет [5]. В последние годы было показано, что микроРНК (миРНК) являются критическими регуляторами глобальной экспрессии мРНК в нормальных и ненормальных биологических процессах, в том числе и при раке [64].

Согласно последним исследованиям, процесс переноса многих микроРНК является функцией особых микровезикул, называемых экзосомами.

Экзосомы — это частицы (30–100 нм), состоящие из билипидной оболочки и содержащие внутри мРНК, микроРНК и белки, выполняют, таким образом, функции информационного межклеточного взаимодействия за счет адресной доставки информации и веществ к лизосомам и плазматическим мембранам других клеток. Конкретный состав экзосом уникален и зависит от типа клеток, в которых они образуются. Экзосомы выделяются при экзоцитозе поздних эндосом всеми клетками организма, однако было показано, что опухолевые клетки различных форм и стадий рака продуцируют экзосомы в значительно большем количестве, чем нор-

мальные клетки [42, 41]. Некоторые экзосомы участвуют в процессах восстановления тканей и в норме не блокируются иммунной системой. В опухолевых же клетках происходит более активная выработка экзосом, большинство из которых уничтожаются иммунным ответом, за исключением тех, которые имеют определенные маркеры и распознаются как нормальные пролиферативные.

В основе всех новообразований лежит неконтролируемое деление клеток. С другой стороны, пролиферация играет в организме важную роль не только при патологических состояниях, но и при нормальной жизнедеятельности, например, в процессе восстановления поврежденных тканей и органов. В большинстве случаев вовлекаются множество клеток различного происхождения. Механизм регенерации невозможен без обмена информацией между клетками, который происходит с помощью экзосом. В то же время одним из этапов метастазирования является приобретение клетками свойств подвижности. Способность экзосом вызывать подвижность клеток коррелирует с их метастатической активностью. Такое заключение сделано в результате исследования клеточных линий РМЖ [18].

За последние годы было получено много информации о внутренних и поверхностных компонентах экзосом. Поверхностными маркерами всех экзосом являются белки CD63, CD81, CD9, CD24 и белки теплового шока Hsp [57, 36]. Внутри экзосом содержатся как матричные РНК, кодирующие информацию о белках, так и микроРНК. МикроРНК — это высококонсервативные малые (18–22 нуклеотидов) некодирующие нуклеиновые кислоты, регулирующие трансляцию белка путем направления РНК-индуцированных ингибирующих комплексов (RISCs) к 3'UTR мишени [6]. Поэтому микроРНК играют ключевую роль в развитии клеточной сигнализации, пролиферации и дифференцировки, регулируя экспрессию генов, необходимых для функционирования клетки [48]. Важно отметить, что признаки aberrантной экспрессии микроРНК были найдены почти при всех типах рака человека [30, 52, 8], а изменения их экспрессии

являются свидетельством злокачественного онкологического процесса [23]. Сами микроРНК присутствуют в крови в значительном количестве, однако определить их принадлежность именно к онкологическим процессам представляется весьма сложным, поскольку тотальные микроРНК вовлечены во многие процессы организма. Как было показано выше, экзосомы выделяются значительно более активно именно опухолевыми клетками, поэтому более специфичными по отношению к онкологическим процессам являются микроРНК, выделенные из экзосом. Экзосомы обеспечивают адресную доставку микроРНК к определенному типу клеток, проникая через клеточную мембрану при наличии тропных рецепторов. К тому же находящиеся в экзосомах микроРНК устойчивы к дегенерации, поскольку защищены от циркулирующих РНКаз мембраной.

Посредством переноса огромного количества информационных молекул экзосомы осуществляют важнейшие функции, как при формировании первичных опухолей, так и при их прогрессии, включая реорганизацию микроокружения и стромальных клеток [39, 44], увеличение инвазивной способности клеток [13], усиление экспрессии клетками проангиогенных факторов, активацию онкогенных сигнальных путей [3] и доставку проапоптотических факторов к клеткам-мишеням, участвующим в процессах противоопухолевого иммунитета [22]. Поэтому одной из функций экзосом является горизонтальный перенос мРНК, микроРНК, а также онкогенных рецепторов [62].

Экзосомы воздействуют на клетки-реципиенты, специфически проникая и вызывая в них каскад генетических и эпигенетических изменений. Таким образом, экзосомы злокачественных клеток способствуют формированию ниш для метастазов [20, 46], так как они переносят молекулы, участвующие в формировании таковых ниш, а также могут повышать проницаемость кровеносных сосудов, позволяя мигрирующим опухолевым клеткам находить локализации для образования метастазов [21].

Экзосомы находятся в большинстве тканей, и их можно выделять из всех биологи-

ческих жидкостей организма: крови, слюны [28], молока, мочи, цереброспинальной жидкости и др. [60, 51]. Все эти факты дают основания рассматривать экзосомы в качестве объектов для диагностики ранних стадий рака.

Существует несколько подходов выделения экзосом, позволяющих изолировать их независимо от их происхождения. Основными методами являются хроматография, выделение с помощью антител или с помощью смол [49, 26], но самым простым и экономически выгодным способом является ультрацентрифугирование в градиенте плотности сахарозы (1,12–1,19 г/см³) [63].

В результате последних исследований показано, что экзосомальные микроРНК могут использоваться не только в качестве диагностических маркеров, но и могут применяться в лечении рака. Экзосомы — идеальный переносчик лекарств [29]. Благодаря специфическим рецепторам на поверхности экзосомы избирательно находят клетки-реципиенты, увеличивая эффективность транспорта лекарственных препаратов, белков и микроРНК, и уменьшая вероятность побочных эффектов [61].

Как уже говорилось выше, экзосомы, являясь переносчиками микроРНК, участвуют во многих опухолево-связанных процессах, таких как пролиферация, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), стимулирование иммунного побега и метастазирование с участием многих типов клеток [4, 75, 32]. Так, например, ЭМП часто наблюдается при опухолевой инвазии и метастазировании и сопровождается потерей эпителиальных маркеров, коррелируя с экспрессией микроРНК-200а, микроРНК-200b, микроРНК-200с, микроРНК-141, и микроРНК-429 [15]. Р.К. Lim и др. [32] показали, что экзосомальные микроРНК, полученные из метастазов РМЖ в костном мозге (микроРНК-127, микроРНК-197, микроРНК-222 и микроРНК-223), ингибируют пролиферацию раковых клеток молочной железы с помощью прямого воздействия на ген CXCL12, что приводит к ингибированию развития рака молочной железы. Наряду с этим М. Yang и др. [69] сообщили, что экзосомы опухолеассоциированных

макрофагов переносят микроРНК-223, индуцируя накопление ядерного β-катенина, приводящего к усилению инвазии опухоли.

Недавние исследования W. Zhou и др. [74] показали, что экзосомальные микроРНК способствуют метастазированию рака молочной железы. Высокие уровни экспрессии и количество секретируемого микроРНК-105 коррелирует с высокой степенью метастазирования РМЖ. МикроРНК-105 разрушает плотные образования путем подавления экспрессии белка плотных соединений ZO-1 в отдаленных органах.

Кроме того, экзосомальные микроРНК связаны с приобретением лекарственной устойчивости. W.X. Chen и др. [9] показали, что такие микроРНК (микроРНК-17, микроРНК-30а, микроРНК-100 и микроРНК-222), выделенные из экзосом клеток рака молочной железы, уменьшают химиочувствительность раковых клеток. Например, микроРНК-222, попадая в клетки-реципиенты, подавляет в них экспрессию фосфатазы и тензин гомолога, которые участвуют в снижении эффективности адриамицина (adriamycin) и доцетаксела (docetaxel) [73].

Многие типы микроРНК вовлечены в процесс канцерогенеза, и отклонение от нормального уровня их экспрессии может приводить к развитию и прогрессированию различных типов рака [7, 25]. Зрелые микроРНК взаимодействуют с частично комплементарными последовательностями в 3'UTRs областях генов-мишеней, что приводит к деградации мРНК или ингибированию трансляции [24]. Кроме того, было показано, что некоторые микроРНК могут также связываться с 5'UTR или с открытой рамкой считывания их мишеней [34, 38]. Так, M. Liu и др. [35] показали, что микроРНК-483-5р (ген инсулиноподобного фактора роста 2-IGF2) связывается непосредственно с 5'UTR этого гена и индуцирует транскрипцию в эмбриональной почке человека и при опухоли Вильмса.

Основными микроРНК, обладающими онкогенными свойствами, являются микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-373/520с и микроРНК, супрессирующие развитие опухоли: микроРНК-31, микроРНК-34с, микроРНК-125b,

микроРНК-200, микроРНК-145. Метастатический потенциал опухоли также может быть связан с изменением экспрессии определенных микроРНК, наиболее известными из которых являются микроРНК-10b, микроРНК-31, микроРНК-373/520с, микроРНК-335 и др.

Некоторые микроРНК, экспрессия которых сопровождается люминальным или базальным типом, связана с эпителиальной и миоэпителиальной природой опухоли молочной железы. Самым ярким маркером люминального подтипа является микроРНК-200 [45]. МикроРНК из семейства miR-200 супрессируют работу ZEB1 и ZEB2 генов, которые отвечают за эпителиальный фенотип клетки и связаны с эпителиально-мезенхимальным переходом, который обеспечивает метастазирование клеток. Наряду с этим микроРНК-200 связана с эпидермальным фактором роста и, соответственно, с клеточной инвазией. Таким образом, низкий уровень микроРНК-200 характеризует высокий потенциал метастазирования и инвазии опухоли при базально-подобном типе РМЖ.

Исследования доброкачественных опухолей молочной железы выявили молекулы, которые влияют на пролиферацию клеток и являются супрессором опухолевого роста (микроРНК-193b, микроРНК-193а-3р, микроРНК-126, микроРНК-134, микроРНК-486-5р, микроРНК-886-3р, микроРНК-195, микроРНК-497, микроРНК-143) и онкогенами (микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-17, микроРНК-9, let-7) [1]. Разные микроРНК могут либо стимулировать, либо супрессировать развитие опухоли и метастазов. Они ассоциированы с разными подтипами рака и могут служить маркерами прогноза ответа на лекарственную терапию. Так, микроРНК-221 и микроРНК-222 определяют чувствительность к тамоксифену, участвуя в регуляции экспрессии гена — рецептора эстрогена ESR1 [72]. Кроме того, микроРНК-221 и микроРНК-222 определяют чувствительность к фулвестранту (fulvestrant), который применяют при неэффективном лечении тамоксифеном при РМЖ [50].

Во многих исследованиях показана ключевая роль микроРНК-21 в инициации и прогрессировании РМЖ, так как она влияет на синтез

белка опухолевого супрессора тропомиозина 1 (TPM1) и протеина, программирующего клеточную гибель 4 (PDCD4). В экспериментах на клеточных линиях установлено, что подавление активности этой микроРНК затормаживает рост опухоли [43]. МикроРНК-21 взаимодействует с 3'UTR концом мРНК, кодирующей белки TPM1 и PDCD4 (programmed cell death protein 4). Блокируя синтез этих белков, микроРНК-21 стимулирует рост опухоли [17]. Кроме того, этот биомаркер возможно использовать еще в качестве детектора опухолевой прогрессии и метастатической активности [54]. В ряде исследований также было показано, что наряду с целевыми генами TIMP3 и PDCD4, мишенями для микроРНК-21 являются гены семейства RAS: RAB1B, RAB6B, RAB14 и RAB18 [68]. Более детальные исследования показали, что повышенный уровень экспрессии микроРНК-21 связан с негативным прогнозом больных РМЖ и зависит не только от стадии заболевания, но и от наличия рецепторов прогестерона, гистологического класса и возраста [33].

МикроРНК-155 — другая молекула, экспрессия которой возрастает при поздних стадиях РМЖ, а также в клетках рака легкого, щитовидной железы, поджелудочной железы, толстой кишки и других органов. В нескольких работах доказано, что экспрессия микроРНК-155 регулируется компонентами TGF- β -SMAD-сигнального пути [67]. Ингибирование экспрессии микроРНК-155 тормозит TGF- β -индуцированный эпителиально-мезенхимальный переход и влияет на способность клеток к миграции и инвазии.

При опухолевых процессах РМЖ наблюдается снижение уровня экспрессии микроРНК-145, которая находится в норме в миеоэпителиальных клетках. При ее отсутствии происходят перестройки ткани молочной железы [55]. Добавление микроРНК-145 в культуру клеток РМЖ приводит к увеличению апоптоза, а также ингибированию инвазии и метастазированию, через регуляцию гена MUC-1 [59].

Другим маркером РМЖ с высоким пролиферативным индексом служит увеличение экспрессии гена let-7. Он характеризует высокую

степень метастазирования в лимфоузлы и служит маркером негативного прогноза развития заболевания. МикроРНК гена let-7 участвует в регуляции таких опухолевых-специфических генов, как RAS и C-MYC [2].

Мишенью для микроРНК miR-10b является ген HOXD1. Избыточная экспрессия этой микроРНК активирует инвазию и метастазирование при раке молочной железы. Аналогичной функциональной активностью обладают микроРНК miR-335, miR-31 (гены-мишени: SOX4, TNC), miR-34, miR-29b (VEGFA, ANGPTL4, LOX) и miR-708 (NNAT) [37, 65, 27, 10, 53]. При активации роста опухоли в первую очередь играют роль let-7 (влияющий на работу генов RAS и HMGA2), микроРНК-200с (BMI-1) [56, 71], семейство микроРНК-200, микроРНК-205, микроРНК-103/107 и микроРНК-22, влияющие на работу генов ZEB1, DICER и TET семейство (TET1–3) [14, 40, 58].

Кроме того, наблюдалась связь микроРНК-720 и микроРНК-155 с развитием рака молочной железы [19]. Установлено, что экспрессия микроРНК-720 снижена при метастатическом РМЖ, а реэкспрессия этой же микроРНК-720 ингибирует клеточную инвазию, миграцию клеток и увеличивает эпителиальные маркеры, такие как E-кадгерин, и снижает мезенхимальные маркеры, такие как N-кадгерин, фибронектин, виментин и MMP-2 в ткани опухоли молочной железы [31]. МикроРНК-31 так же обладает способностью регулировать метастатическое прогрессирование РМЖ [66]. В работе 2009 года была показана обратная зависимость между ее экспрессией и метастатическим потенциалом клеток: повышенный уровень микроРНК-31 обратно пропорционален склонности к образованию метастазов. Кроме того, стоит отметить, что использование микроРНК-31 как биомаркера эффективно при любом молекулярном подтипе опухоли.

Другая микроРНК-125b имеет около 65 мишеней, в частности, эпидермальный фактор роста HER-2/neu или CD340, определение которого является обязательным в терапии РМЖ [12].

Также описаны микроРНК-196а-2, микроРНК-499 и микроРНК-27а, которые могут выступать в роли защитных факторов, снижая риск развития РМЖ [11].

Несмотря на растущую эффективность используемых на данный момент терапевтических стратегий по лечению РМЖ, смертность от этого заболевания занимает второе место среди смертности от злокачественных новообразований у женщин [16]. В свою очередь, доставка экзосомами специфических

микроРНК, подавляющих рост опухоли, может стать эффективной и широко применимой методикой в клинике.

Таким образом, создание новых терапевтических стратегий, основанных на модуляции уровней экспрессии микроРНК и определении их мишеней, дают хорошую базу для нового подхода к ранней диагностике, подбору терапевтических методов, а в перспективе и к клиническому лечению рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чехун В.Ф. и др. МикроРНК в опухолевом процессе // Онкология. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 136–140.
2. Akae Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull.* — 2006. 29: 903–6.
3. Al-Nedawi K, Meehan B, Kerbel R.S. et al. Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. *Proc Natl Acad Sci USA* — 2009. 106(10):3794–9.
4. Azmi A.S., Bao B., Sarkar F.H. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Review.* — 2013. 32:623–642.
5. Bartel D. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* — 2009 Jan 23. 136(2):215–33.
6. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. — 2009. *Cell* 136: 215–233.
7. Blenkiron C., Goldstein L.D., Thorne N.P., Spiteri I., Chin S.F., Dunning M.J., Barbosa-Morais N.L., Teschendorff A.E., Green A.R., Ellis I.O. et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol.* — 2007, 8. — P. 214.
8. Calin G.A., Croce C.M. (2006) MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer.* 6:857–866.
9. Chen W.X., Liu X.M., Lv M.M., Chen L., Zhao J.H., Zhong S.L., Ji M.H., Hu Q., Luo Z., Wu J.Z. et al. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. *PLoS ONE.* — 2014, 9.
10. Chou J., Lin J.H., Brenot A., Kim J.W., Provot S., Werb Z. Gata3 suppresses metastasis and modulates the tumour microenvironment by regulating microRNA-29b expression. *Nat. Cell Biol.* — 2013, 15. — P. 201–213.
11. Du W., Ma X., Zhao C., Liu T., Du Y., Kong W., Wei B., Yu J., Li Y., Huang J., Li Z., Liu L. Associations of single nucleotide polymorphisms in miR-146a, miR-196a, miR-149 and miR-499 with colorectal cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2014. 15(2):1047–55.
12. Fassan M., Pizzi M., Realdon S. et al. The HER2-miR125a5p/ miR125b loop in gastric and esophageal carcinogenesis // *Human Pathology.* — 2013. — Vol. 44, no. 9. — P. 1804–1810.
13. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R. et al. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res.* — 2004. 64(19):7045–9.
14. Gregory P.A., Bert A.G., Paterson E.L., Barry S.C., Tsykin A., Farshid G., Vadas M.A., Khew-Goodall Y., Goodall G.J. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat. Cell Biol.* — 2008, 10. — P. 593–601.
15. Gregory P.A., Bert A.G., Paterson E.L., Barry S.C., Tsykin A., Farshid G., Vadas M.A., Khew-Goodall Y., Goodall G.J. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat. Cell Biol.* — 2008, 10. — P. 593–601.
16. Hamed et al.: Integrative network-based approach identifies key genetic elements in breast invasive carcinoma. *BMC Genomics.* — 2015 16(Suppl5):S2.
17. Han M., Wang Y., Liu M. et al. MiR-21 regulates epithelial-mesenchymal transition phenotype and hypoxia-inducible factor-1a expression in third-sphere forming breast cancer stem cell-like cells. *Cancer Sci.* — 2012. 103(6): 1058–64.
18. Harris D.A., Patel S.H., Gucek M., Hendrix A., Westbrook W., Taraska J.W. (2015) Exosomes Released from Breast Cancer Carcinomas Stimulate Cell Movement. *PLoS ONE.* 10(3): e0117495.

19. Higgs G., Slack F. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis. *J Clin Bioinforma.* — 2013, Sep. 28. 3(1):17.
20. Hood J., San R., Wickline S. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis. *Cancer Res.* — 2011, Jun 1. 71(11):3792–801.
21. Hoshino A. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* — 2015. — V. 527. — P. 329–335.
22. Ichim T.E., Zhong Z., Kaushal S. et al. Exosomes as a tumor immune escape mechanism: possible therapeutic implications. *J Transl Med.* — 2008. 6:37.
23. Iorio M.V., Croce C.M. (2012) MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med.* 4:143–159.
24. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: Diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol. Med.* — 2012, 4. — P. 143–159.
25. Iorio M.V., Ferracin M., Liu C.G., Veronese A., Spizzo R., Sabbioni S., Magri E., Pedriali M., Fabbri M., Campiglio M. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res.* — 2005, 65. — P. 7065–7070.
26. John F. et al. Isolation of Circulating MicroRNAs from Microvesicles Found in Human Plasma. *Molecular Diagnostics for Melanoma Methods and Protocols.* — New York. — 2014.
27. Kim N.H., Kim H.S., Li X.Y., Lee I., Choi H.S., Kang S.E., Cha S.Y., Ryu J.K., Yoon D., Fearon E.R. et al. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition. *J. Cell Biol.* — 2011, 195. — P. 417–433.
28. Lasser C., Alikhani V.S., Ekström K. et al. Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. *J Transl Med.* — 2011. 9:9.
29. Lawson L.B., Freytag L.C., Clements J.D. (2007). Use of nanocarriers for transdermal vaccine delivery. *Clin. Pharmacol. Ther.* 82. — P. 641–643.
30. Lee Y.S., Dutta A. (2009) MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 4:199–227; Erson AE, Petty EM (2008) MicroRNAs in development and disease. *Clin Genet* 74: 296–306.
31. Li L., Zhang C., Liu L., Yi C., Lu S., Zhou X., Zhang Z., Peng Y., Yang Y., Yun J. miR-720 inhibits tumor invasion and migration in breast cancer by targeting TWIST1. *Carcinogenesis.* — 2014, Feb. 35(2):469–78.
32. Lim P.K., Bliss S.A., Patel S.A., Tabora M., Dave M.A., Gregory L.A., Greco S.J., Bryan M., Patel P.S., Rameshwar P. Gap junction-mediated import of microRNA from bone marrow stromal cells can elicit cell cycle quiescence in breast cancer cells. *Cancer Res.* — 2011, 71. — P. 1550–1560.
33. Liu G., Friggeri A., Yang Y. et al. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med.* — 2010; 207(8):1589–97.
34. Liu M., Roth A., Yu M., Morris R., Bersani F., Rivera M.N., Lu J., Shioda T., Vasudevan S., Ramaswamy S. et al. The IGF2 intronic MIR-483 selectively enhances transcription from IGF2 fetal promoters and enhances tumorigenesis. *Genes Dev.* — 2013, 27. — P. 2543–2548.
35. Liu M., Roth A., Yu M., Morris R., Bersani F., Rivera M.N., Lu J., Shioda T., Vasudevan S., Ramaswamy S. et al. The IGF2 intronic MIR-483 selectively enhances transcription from IGF2 fetal promoters and enhances tumorigenesis. *Genes Dev.* — 2013, 27. — P. 2543–2548.
36. Lotcall et al., 2014; Graner M.W., Alzate O., Dechkovskaia A.M. et al. Proteomic and immunologic analyses of brain tumor exosomes. *FASEB J.* — 2009. 23(5):1541–57.
37. Ma L., Teruya-Feldstein J., Weinberg R.A. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature.* — 2007, 449. — P. 682–688.
38. Mandke P., Wyatt N., Fraser J., Bates B., Berberich S.J., Markey M.P. MicroRNA-34a modulates MDM4 expression via a target site in the open reading frame. *PLoS ONE.* — 2012, 7. e42034.
39. Marhaba R., Klingbeil P., Nuebel T. et al. CD44 and EpCAM: cancer-initiating cell markers. *Curr Mol Med.* — 2008. 8(8):784–804.
40. Martello G., Rosato A., Ferrari F., Manfrin A., Cordenonsi M., Dupont S., Enzo E., Guzzardo V., Rondina M., Spruce T. et al. A microRNA targeting dicer for metastasis control. *Cell.* — 2010, 141, 1195–1207.
41. Mathivanan S., Ji H., Simpson R. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication // *J Proteomics.* — 2010, Sep. 10. 73(10):1907–20.
42. Meredith C. Henderson and David O. Azorsa. The genomic and proteomic content of cancer cell-derived exosomes. *Front. Oncol.* — D'Souza-Schorey, Clancy. — 2012.
43. Negrini M., Calin G.A. Breast cancer metastasis: a micro RNA story. *Braest Cancer Res.* — 2008. 10(2):203.

44. Park J.E., Tan H.S., Datta A. et al. Hypoxic tumor cell modulates its microenvironment to enhance angiogenic and metastatic potential by secretion of proteins and exosomes. *Mol Cell Proteomics*. — 2010. 9(6):1085–99.
45. Park S.M., Gaur A.B., Lengyelet E. et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. — *Genes Dev*. — 2008, 22. — P. 894–907.
46. Peinado H. et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET // *Nat Med*. — 2012, Jun. 18(6):883–91.
47. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. — 2000, 406. — P. 747–752.
48. Pillai R.S. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? — 2005. *RNA* 11:1753–1761.
49. Quackenbush J. et al. Isolation of circulating microRNAs from microvesicles found in human plasma. *Methods Mol Biol*. — 2014. 1102:641–53.
50. Rao X., Di Leva G., Li M., Fang F., Devlin C., Hartman-Frey C., Burow M.E., Ivan M., Croce C.M., Nephew K.P. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways. *Oncogene*. — 2011, Mar. 3. 30(9):1082–97.
51. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends // *J Cell Biol*. — 2013, Feb. 18. 200(4):373–83.
52. Ruan K., Fang X., Ouyang G. (2009) MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett*. 285:116–126.
53. Ryu S., McDonnell K., Choi H., Gao D., Hahn M., Joshi N., Park S.M., Catena R., Do Y., Brazin J. et al. Suppression of miRNA-708 by polycomb group promotes metastases by calcium-induced cell migration. *Cancer Cell*. — 2013, 23. — P. 63–76.
54. Savad S., Nehdipour P., Miryounesi M. et al. Expression analysis of MiR-21, MiR-205 and MiR-342 in breast cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2012. 13(3):873–7.
55. Schdeva M. and Mo Y.Y. miR-145-mediated suppression of cell growth, invasion and metastasis. *Am J. Transl. Res*. — 2010, 2, 170–180; Sempere L.F., Cgristensen M., Silahiroglu A. et al., Altered microRNA expression confined to specific epithelial cell subpopulations in breast cancer. *Cancer Res*. — 2007, 67. 11612–11620.
56. Shimono Y., Zabala M., Cho R.W., Lobo N., Dalerba P., Qian D., Diehn M., Liu H., Panula S.P., Chiao E. et al. Down-regulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell*. — 2009, 138. — P. 592–603.
57. Simons M., Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication // *Curr Opin Cell Biol*. — 2009, Aug. 21(4):575–81.
58. Song S.J., Poliseno L., Song M.S., Ala U., Webster K., Ng C., Beringer G., Brikkak, N.J., Yuan, X., Cantley, L.C., et al. MicroRNA-Antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET-family-dependent chromatin remodeling. *Cell* 2013, 154. — P. 311–324.
59. Spizzo R., Nicoloso M.S., Lupini L. et al. miR-145 participates with TP53 in a death-promoting regulatory loop and targets estrogen receptor-alpha in human breast cancer cells. *Cell Death Differ*. — 2010, 17. — P. 246–254.
60. Street J.M., Barran P.E., Mackay C.L. et al. Identification and proteomic profiling of exosomes in human cerebrospinal fluid. *J Transl Med*. — 2012. 10:5.
61. Suntutres Z.E., Smith M.G., Momen-Heravi F. et al., Kuo W.P. Exosomes and Microvesicles. — 2013. *Therapeutic Uses of Exosomes*.
62. Taylor D., Gercel-Taylor C. The origin, function, and diagnostic potential of RNA within extracellular vesicles present in human biological fluids // *Front Genet*. — 2013, Jul. 30. 4:142.
63. Therey et al. — 2006.
64. Uchino K., Takeshita F., Takahashi R.U., Kosaka N., Fujiwara K., Naruoka H., Sonoke S., Yano J., Sasaki H., Nozawa S. et al. Therapeutic effects of microRNA-582-5p and -3p on the inhibition of bladder cancer progression // *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther*. — 2013, 21. — P. 610–619.
65. Valastyan S., Reinhardt F., Benaich N., Calogrias D., Szasz A.M., Wang Z.C., Brock J.E., Richardson A.L., Weinberg R.A. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. *Cell*. — 2009, 137. — P. 1032–1046.
66. Valastyan S., Weinberg R. MicroRNAs: Crucial multi-tasking components in the complex circuitry of tumor metastasis. *Cell Cycle*. — 2009, Nov. 1. 8(21):3506–12. Epub 2009, Nov. 13.
67. Wang J., Wu J. Role of MiR-155 in breast cancer. *Front Biosci*. — 2012. 17:2350–5.
68. Yan L.X., Huang X.F., Shao Q. et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA*. — 2008. 14(11):2348–60.

69. Yang M., Chen J., Su F., Yu B., Su F., Lin L., Liu Y., Huang J.D., Song E. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells // *Mol. Cancer*. — 2011, 10.
70. Yi T., Zhai B., Yu Y., Kiyotsugu Y., Raschle T., Eitzkorn M., Seo H.C., Nagiec M., Luna R.E., Reinherz E.L. et al. Quantitative phosphoproteomic analysis reveals system-wide signaling pathways downstream of SDF-1/CXCR4 in breast cancer stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. — USA*, 2014, 111. — P. 2182–2190.
71. Yu F., Yao H., Zhu P.
72. Zhao J.J., Lin J., Yang H., Kong W., He L., Ma X., Coppola D., Cheng J.Q. MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor alpha and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer // *J Biol Chem*. — 2008, Nov. 7. 283(45):31079–86.
73. Zhong S., Li W., Chen Z., Xu J., Zhao J. MiR-222 and miR-29a contribute to the drug-resistance of breast cancer cells. *Gene*. — 2013, 531. — P. 8–14.
74. Zhou W., Fong M.Y., Min Y., Somlo G., Liu L., Palomares M.R., Yu Y., Chow A., O'Connor S.T., Chin A.R. et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell*. — 2014, 25. — P. 501–515.
75. Zhou W., Fong M.Y., Min Y., Somlo G., Liu L., Palomares M.R., Yu Y., Chow A., O'Connor S.T., Chin A.R. et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell*. — 2014, 25. — P. 501–515.

ЛИТЕРАТУРА

Чебанов Д.К., сотрудник кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов».

Tchebanov D.K., staff member of the Chair of Hospital Therapy Services with a course of clinical laboratory diagnostics of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia».

Михайлова И.Н., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Mikhailova I.N., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Biotherapy of Tumours of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Абрамов А.А., сотрудник кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов».

Abramov A.A., staff member of the Chair of Hospital Therapy Services with a course of clinical laboratory diagnostics of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia».

Воробьева Н.С., сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».

Vorobyova N.S., staff member of National Research Center «Kurchatov Institute».