

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯИЧНИКА

Е.М. Чевкина, И.Б. Зборовская, С.А. Галецкий, М.Е. Аксельрод
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Аналитический обзор данных литературы о молекулярном составе экзосом при раке яичника.

Материалы и методы. В обзор включены результаты международных скрининговых и экспериментальных исследований, опубликованные за последние 20 лет.

Результаты. Представлены данные об изменении количества и молекулярного состава экзосом, включая микроРНК, ассоциированных с патогенезом рака яичника.

Заключение. Проведенный анализ выявил ряд микроРНК и их комбинаций в качестве потенциальных маркеров рака яичников, однако, судя по источникам литературы, данные по конкретным молекулам значительно разнятся. Поиск и идентификация наиболее чувствительных микроРНК позволит улучшить раннюю диагностику рака яичника и, соответственно, прогноз у этих больных.

Ключевые слова: экзосомы, экстраклеточные везикулы, микроРНК, рак яичника, диагностика.

PROSPECTS FOR THE USE OF EXOSOMAL MICRORNA IN THE DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER

E.M. Tchevkina, I.B. Zborovskaya, S.A. Galetskiy, M.E. Akselrod

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»

Objective of the study — is to conduct an analytical overview of literature data on molecular composition of exosomes in ovarian cancer.

Materials and Methods. The overview comprises the results of international screening and experimental studies published over the past 20 years.

Results. The work reports the data on the change of the number and molecular composition of exosomes, including microRNA, associated with ovarian cancer pathogenesis.

Conclusion. The analysis, that had been performed, revealed a number of microRNA and their combinations as potential markers of ovarian cancer, but, based on diverse sources in the literature, data on specific molecules vary considerably. Searching and identifying the most sensitive microRNA will improve early detection of ovarian cancer, and respectively, the prognosis for such patients.

Keywords: exosomes, extracellular vesicles, microRNA, ovarian cancer, diagnosis.

В последние годы все более активно предпринимаются попытки использования экзосом в качестве источника маркеров ранней неинвазивной диагностики и мониторинга различных неоплазий, в том числе рака яичника (РЯ). Экзосомы представляют собой наноструктуры, относящиеся к классу секретлируемых везикул (внеклеточные везикулы или экстраклеточные везикулы, ЭКВ). Другими основными представителями ЭКВ являются микровезикулы,

а также апоптотические тельца и ретровирусоподобные частицы. В отличие от двух последних типов ЭКВ, которые продуцируются клетками только при определенных обстоятельствах (апоптоз и дерепрессия транскрипции эндогенных ретровирусных последовательностей соответственно), секреция экзосом и микровезикул происходит конститутивно. При этом продукция как экзосом, так и микровезикул усиливается при злокачественной

трансформации и различного рода клеточных стрессах.

Экзосомы являются самыми маленькими и наиболее охарактеризованными представителями ЭКВ и представляют собой окруженные двуслойной липидной мембраной частицы размером от 30 до 120 нм. Похожими представителями ЭКВ являются микровезикулы, называемые также отпочковывающимися везикулами, эктосомами, микрочастицами или онкосомами. Считается, что микровезикулы отличаются размерами (в среднем 100–1000 нм), однако в действительности «крайние» размеры экзосом и микровезикул перекрываются. Основным отличием экзосом от всех перечисленных типов ЭКВ является их происхождение — они не являются результатом того или иного вида отпочковывания везикул непосредственно от плазматической мембраны (ПМ) родительских клеток (что является основным путем формирования микровезикул), а формируются в системе внутриклеточного везикулярного транспорта и высвобождаются во внеклеточную среду при слиянии мультивезикулярных телец (или мультивезикулярных эндосом) с ПМ. Экзосомы попадают в межклеточное пространство и кровоток, где взаимодействуют с клетками-реципиентами (акцепторами), оказывая значительное влияние на многие внутриклеточные процессы. Механизмы такого взаимодействия включают как непосредственное слияние мембран экзосом с ПМ клеток-реципиентов, так и лиганд-рецепторное взаимодействие, а также эндоцитоз и фагоцитоз. В последнем случае происходит деградация содержимого экзосом (экзосомального карго), в остальных случаях экзосомальное карго либо передается клеткам-реципиентам, либо активирует клеточные рецепторы, но так или иначе изменяет внутриклеточную сигнальную систему. Таким образом, передача биологически активных молекул с помощью экзосом является дополнительным способом межклеточной коммуникации и используется клетками для направленного дистанционного обмена информацией.

Основные характеристики экзосом и их роль в опухолевой прогрессии

К числу основных характеристик экзосом, определяющих их высокий потенциал в контек-

сте диагностики и терапии злокачественных опухолей, относятся их высокая стабильность, позволяющая сохранить состав и биохимическую активность молекул карго; присутствие во всех биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость, слюна, слеза, лимфа, сперма, асциты и др.), а также наличие в их составе всех известных классов биологически активных молекул, среди которых множество хорошо известных регуляторов канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Важно подчеркнуть, что, хотя экзосомы секретируются самыми разными нормальными клетками организма (прежде всего клетками крови, стволовыми клетками и клетками иммунной системы), клетки злокачественных опухолей продуцируют экзосомы в значительно большем количестве по сравнению с нормальными клетками. Наконец, еще одной важнейшей характеристикой этих структур является специфичность их состава. Доказано, что молекулярный состав экзосомального карго является результатом строго контролируемой внутриклеточной селекции и соответствует контенту клеток-продуцентов, что позволяет выявлять комбинации молекул, соответствующих индивидуальному портрету опухоли (tumor signature).

О важнейшей роли экзосом в опухолевой прогрессии свидетельствует множество исследований, выявивших участие этих структур в малигнизации клеток первичной опухоли, в ремоделировании стромы и «перепрограммировании» клеток иммунной системы (рис. 1). Более того, взаимодействие клеток стромы с опухолевыми экзосомами, в свою очередь, стимулирует секрецию этих везикул стромальными клетками, способствуя дальнейшей малигнизации клеток первичной опухоли и их инвазии. В связи со сказанным неудивительно то огромное внимание, которое уделяется экзосомам в контексте молекулярной онкологии как при поиске маркеров для диагностики, прогноза и мониторинга онкологических заболеваний, так и в разработке новых подходов к терапии. Значимость экзосом в патогенезе рака яичника подтверждена уже целым рядом свидетельств, начиная с 1980-х годов, когда впервые *in vivo* экзосомы были обнаружены в периферической крови и асцитах больных РЯ [1–4]. Недавно проведенный сравнительный

анализ экзосом из сыворотки крови здоровых доноров, пациенток с доброкачественными заболеваниями яичников и больных РЯ выявил увеличение количества везикул у больных РЯ в 3–4 раза [5]. Более того, показано наличие корреляции количества секретируемых везикул в периферической крови и асцитической жидкости со стадией РЯ [6–10]. Сходные данные были получены в работе 2017 года при анализе фосфатидилсерин-содержащих экзосом в плазме крови больных РЯ, пациентов с доброкачественными опухолями яичников и здоровых доноров. Фосфатидилсерин (phosphatidylserine (PS)) высоко представлен на плазматической мембране опухолевых клеток, и авторы показали достоверное повышение количества PS-позитивных везикул в плазме больных РЯ по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями. В свою очередь, количество PS-позитивных везикул в образцах пациентов с наличием пато-

логии яичников значительно превышало такое у здоровых доноров [11]. Некоторые данные указывают на то, что количество экзосом в образцах РЯ может быть даже более информативным показателем для мониторинга РЯ, чем СА-125. Так, еще в 1999 году было обнаружено значительное увеличение числа везикул в биологических жидкостях больных РЯ по сравнению с доброкачественными заболеваниями (цистоаденомы, фибромы и др.). Более того, возрастание количества везикул в асцитической жидкости наблюдались при прогрессировании заболевания и не сопровождалось увеличением показателя СА-125 [12].

Малые некодирующие РНК вызывают растущий интерес в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров при различных онкопатологиях, включая РЯ [13]. Некоторые из них проходят различные стадии клинических испытаний [14]. Однако эти моле-

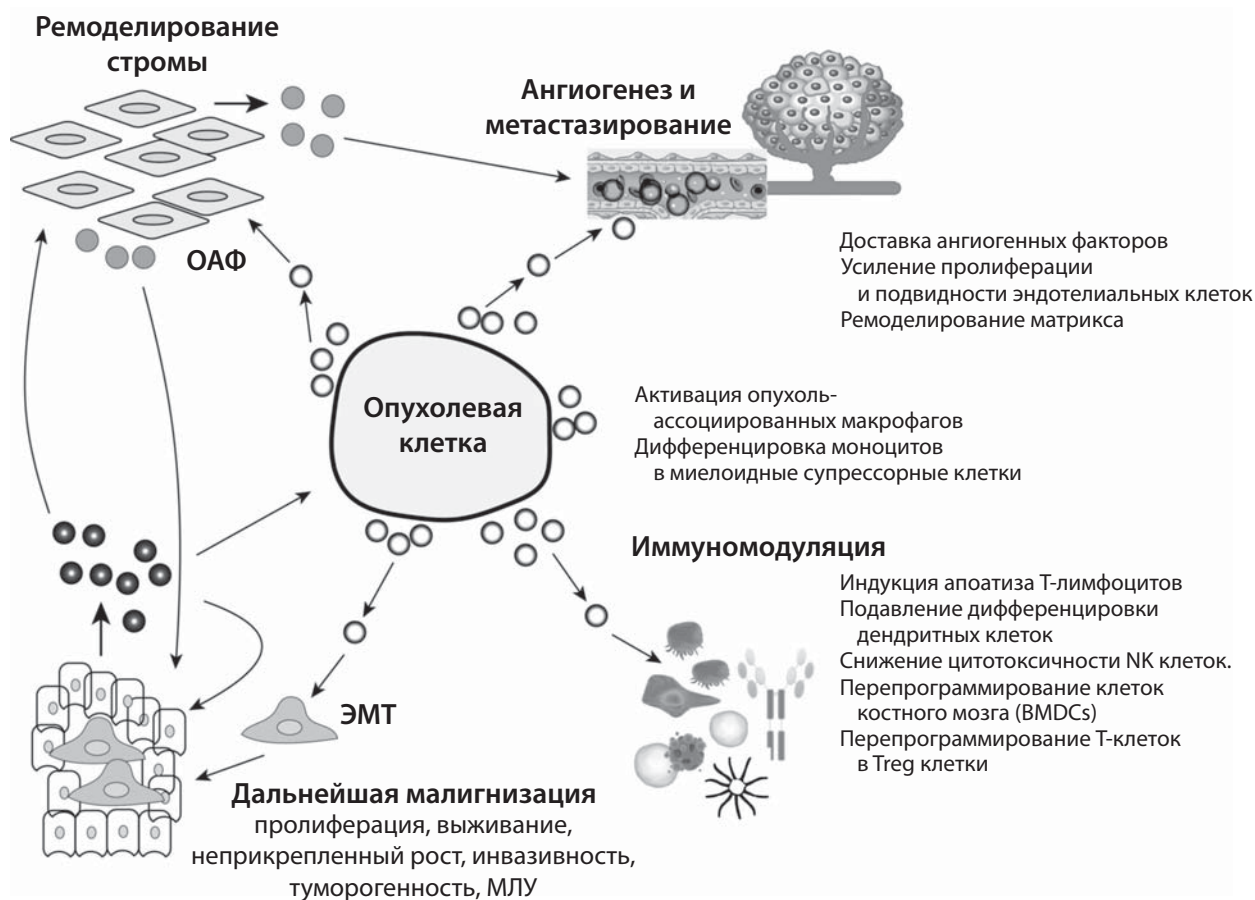


Рис. 1. Роль экзосом в прогрессии злокачественных опухолей.
ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость;
ОАФ — опухоль-ассоциированные фибробласты

кулы подвержены воздействию РНКаз и других факторов и недостаточно стабильны [15]. Этим отчасти объясняется все возрастающий интерес к исследованию регуляторных РНК в составе секретируемых экстраклеточных везикул. МикроРНК относятся к большому классу малых некодирующих РНК, основной функцией которых является посттранскрипционная регуляция экспрессии генов. Эти малые РНК со средним размером 21–22 нуклеотида связываются с комплементарными последовательностями в 3'-нетранслируемых областях (3' UTR) таргетных мРНК, что приводит к подавлению трансляции либо деградации мРНК [16]. В настоящее время считается, что микроРНК, каждая из которых способна связывать десятки и даже сотни мишеней, являются важнейшими регуляторами всех внутриклеточных клеточных процессов и играют огромную роль в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Большое разнообразие молекул микроРНК обнаружено в составе секретируемых везикул, на сегодняшний день общее количество зарегистрированных экзосомальных микроРНК приближается к 3000. Направленная передача микроРНК в составе экзосом клеткам-реципиентам неоднократно доказана, более того, одни и те же клетки способны экспортировать разный пул микроРНК в составе разных везикул [17]. Точный механизм сортировки и включения микроРНК в состав экзосом остается не до конца понятным, однако ключевую роль в этом процессе играет РНК-связывающий белок hnRNP A2B1 (sumoylated RNA-binding nuclear protein hnRNP A2B1), который связывает специфические сигнальные 4-нуклеотидные последовательности (GGAG) и направляет соответствующие молекулы микроРНК для их включения в состав мультивезикулярных телец и последующей секреции в экзосомах [18]. Важно отметить, что помимо самих микроРНК ЭКВ содержат в составе карго и белки, участвующие в их биогенезе и внутриклеточном трафике, включая компоненты комплекса RISC (microRNA/RNA-induced silencing complex), например белок Argonaute 2, а также различные РНК-связывающие белки, участвующие в сортировке и отборе микроРНК для секреции.

Потенциальное диагностическое/прогностическое значение экзосом при РЯ было показано в работах известной группы исследовате-

лей под руководством Taylor D. В частности, был проведен анализ профилей экзосомальных микроРНК из сыворотки крови пациентов с доброкачественными заболеваниями, с различными стадиями РЯ, а также микроРНК из опухолевой ткани тех же пациентов [9]. Сравнение по 8 микроРНК (микроРНК-21, микроРНК-141, микроРНК-200a, микроРНК-200c, микроРНК-200b, микроРНК-203, микроРНК-205 и микроРНК-214), которые ранее были охарактеризованы как дифференциально экспрессирующиеся и имеющие потенциальное диагностическое значение для РЯ [19], выявило сходный уровень их присутствия в экзосомальных и клеточных образцах от одних и тех же больных РЯ. И хотя этот уровень для большинства из 8 микроРНК значимо не отличался в зависимости от стадии заболевания (за исключением микроРНК-200c и микроРНК-214, уровень которых был ниже в группе образцов, относящихся к I стадии, по сравнению со стадиями II и III), он был достоверно выше для всех случаев РЯ по сравнению с образцами доброкачественных опухолей [9]. Диагностическое значение части из этих 8 экзосомальных микроРНК подтверждено и другими данными. Так, в работе 2016 года было проведено сравнение количества определенных экзосомальных микроРНК в сыворотке крови 163 больных РЯ, пациентов с доброкачественными опухолями яичников и здоровых доноров, которое показало, что концентрация микроРНК-200a, микроРНК-200b, микроРНК-200c и микроРНК-373 в экзосомах больных РЯ значительно выше, чем у здоровых доноров. Также значимые различия были обнаружены при сравнении концентрации экзосомальных микроРНК-200a, микроРНК-200b, микроРНК-200c в группах больных РЯ и с доброкачественными опухолями яичников. Более того, уровень микроРНК-200b и микроРНК-200c коррелировал со стадией заболевания, наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (как отдельный параметр сравнения), значением СА-125 и снижением выживаемости пациентов. Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о высоком уровне диагностической и прогностической (для микроРНК-200b и микроРНК-200c) значимости экзосомальных микроРНК семейства микроРНК-200 [20].

В то же время сравнение двух клеточных линий РЯ — высоко инвазивной линии SKOV-3 и низко инвазивной линии OVCAR 3 — выявило присутствие микроРНК-200b и микроРНК-200c только в линии OVCAR 3, причем концентрация этих микроРНК в экзосомах значительно превышала их уровень в клетках. Интересно, что в экзосомах линии SKOV-3 был одновременно обнаружен высокий уровень микроРНК семейства let-7, значительно превышающий уровень let-7 в экзосомах линии OVCAR 3, притом что клеточный уровень let-7 в SKOV-3 был ниже [21]. Если учесть, что микроРНК семейства let-7 считаются в большей степени «супрессорными» за счет подавления пролиферации клеток [22], то получается, что более агрессивные клетки селективно экспортируют (количество секретируемых молекул превышает количество молекул, остающихся внутри клеток) «супрессорные» микроРНК, в то время как менее агрессивные клетки селективно экспортируют опухоль-ассоциированные микроРНК.

Еще одной из 8 перечисленных выше экзосомальных микроРНК, дифференциально представленных в сыворотке больных РЯ, по данным D. Taylor, является микроРНК-21. Эта микроРНК экспрессируется на очень высоком уровне в клетках большинства злокачественных опухолей, включая РЯ, и играет важную роль в регуляции процессов трансформации, инвазии и метастазирования преимущественно за счет антиапоптотической активности, реализуемой посредством ингибирования супрессоров PTEN и PDCD4 и активации АКТ-зависимого сигнального пути [23]. Возможное значение экспортирования опухолевыми клетками этой микроРНК в составе экзосом для прогрессии РЯ подтверждается данными нескольких работ. В частности, увеличение уровня микроРНК-21 в экзосомах асцитической жидкости обнаружено у больных серозным РЯ по сравнению с образцами пациентов с серозной цистаденомой. Накопление микроРНК-21 коррелировало со снижением PDCD4 как на уровне мРНК в везикулах, так и на уровне белка в клетках. Примечательно, что гибридизация *in situ* в тканях детектировало микроРНК-21 только в клетках карциномы [24]. В другой работе при профилировании

экзосомальных микроРНК из асцитической жидкости и плевритов больных РЯ была продемонстрирована корреляция высокого уровня микроРНК-21 со снижением общей выживаемости, а также микроРНК-21 и двух других микроРНК (-23b и -29a) — со снижением безрецидивной выживаемости пациентов. Интересно, что 11 микроРНК, включая три приведенные выше, были ассоциированы со стадией заболевания и даже с локализацией опухолевого экссудата (асцит или плеврит) [25]. Функциональное значение межклеточной передачи микроРНК-21 в составе экзосом для прогрессии РЯ было недавно исследовано на экспериментальной модели. Поскольку одним из основных путей распространения клеток РЯ является внутрибрюшинная инвазия, авторы работы исследовали механизмы взаимодействия клеток первичной опухоли и стромальных клеток (опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ) и опухоль-ассоциированных адипоцитов (ОАА)) в сальнике. Сравнение профилей внутриклеточных и экзосомальных микроРНК в различных типах клеток выявило значительное превышение уровня микроРНК-21 (как экзосомальных, так и внутриклеточных) в обоих типах стромальных клеток по сравнению с клетками РЯ [26]. Дальнейший функциональный анализ показал, что микроРНК-21, активно экспрессируемая в ОАА и ОАФ, экспортируется в составе экзосом и поступает в опухолевые клетки, где подавляет апоптоз и снижает чувствительность к химиотерапии. Авторы обнаружили и новый механизм, обеспечивающий эти эффекты, а именно подавление экспрессии гена ARAF1, продукт которого обеспечивает сборку комплекса инициации апоптоза. Таким образом, инвазирующие клетки, взаимодействующие со стромой посредством обмена экзосомами, могут приобретать более агрессивный и химиорезистентный фенотип по сравнению с первично трансформированными клетками, находящимися в первичной опухоли.

Помимо рассмотренных выше микроРНК следует отметить микроРНК-222-3p, уровень которой в экзосомах из сыворотки крови больных РЯ значительно превышал таковой у здоровых доноров. При этом концентрация данной микроРНК в экзосомах была значительно

выше, чем в клетках-продуцентах. Несмотря на небольшую выборку, эти результаты дают основания для дальнейшего анализа возможного диагностического значения экзосомальной микроРНК 222–3р [27]. Более того, в цитируемой работе в экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что передача РНК 222–3р в составе экзосом опухолевых клеток вызывает поляризацию макрофагов и приобретение ими иммуно-супрессорного фенотипа (опухоль-ассоциированные макрофаги), а также приводит к активации в них STAT3-зависимого сигнального пути. Это, в свою очередь, способствует инициации ангиогенеза в опухолевом микроокружении, усиливает рост и метастазирование опухолей у экспериментальных животных.

При рассмотрении микроРНК в контексте маркеров РЯ необходимо отметить работу прошлого года, в которой на высоком методическом уровне с использованием большой статистической выборки был проведен анализ состава циркулирующих микроРНК в сыворотке крови больных с различными стадиями РЯ, доброкачественными новообразованиями и здоровых доноров. Авторы обнаружили комбинацию из 8 микроРНК с высоким диагностическим потенциалом, при этом максимальное диагностическое значение (чувствительность 0,984, специфичность 0,956) имела комбинация маркера СА-125 и шести микроРНК (микроРНК-200а-3р, микроРНК-766-3р, микроРНК-26а-5р, микроРНК-142-3р, микроРНК-let-7d-5р и микроРНК-328-3р). Для дифференциальной диагностики ранних стадий РЯ в сравнении с доброкачественными опухолями авторы предложили использовать чуть модифицированную панель из 7 микроРНК без СА-125, включая 6 представленных выше, плюс микроРНК-130b-3р (чувствительность 0,861, специфичность 0,833). Более того, авторы показали эффективность использования панели из 8 микроРНК для дифференциальной диагностики разных субтипов РЯ (серозного, светлоклеточного, эндометриоидного и муцинозного). И хотя авторы не исследовали состав этих микроРНК в экзосомах пациентов, ими показано присутствие всех микроРНК (за исключением микроРНК-328-3р) в различных клеточных линиях РЯ [28].

Роль экзосом в процессе канцерогенеза

Несмотря на большое количество данных о проканцерогенной роли экзосом, совершенно очевидно, что в их составе присутствуют и опухолевые супрессоры [29], среди которых детектированы как белки-онкосупрессоры, например фосфатаза PTEN [30], так и микроРНК, ассоциированные с ингибированием опухолевой прогрессии. Одним из таких примеров при РЯ может служить микроРНК-6126, обнаруженная в составе экзосом, секретлируемых различными клетками РЯ в культуре. В экспериментах *in vivo* было показано, что эта экзосомальная микроРНК подавляет экспрессию интегрина v1 (регулятора метастатической активности клеток РЯ), снижает инвазивную активность клеток, а также уменьшает рост и размер подкожных ксенографтов у мышей. У больных РЯ повышение уровня микроРНК-6126 параллельно со снижением интегрина v1 коррелировало с увеличением выживаемости [31]. Возможно, что опухоль-супрессорными функциями обладает и микроРНК-101. Так, в работе 2017 года продемонстрировано снижение уровня этой микроРНК как в тканях РЯ (по сравнению с нормальным контролем), так и в экзосомах больных РЯ по сравнению с экзосомами сыворотки крови здоровых доноров. Также показано, что подавление экспрессии микроРНК-101 усиливает миграцию и инвазию клеток РЯ в культуре [32].

Подводя итоги, нужно отметить неуклонно растущий интерес исследователей и соответственно стремительное накопление данных о молекулярной композиции экзосом и потенциальных диагностических/прогностических маркерах РЯ в составе этих везикул, включая различные молекулы микроРНК. Понятно также, что в этом контексте наиболее эффективным будет использование не отдельных молекул, а комбинации микроРНК или их сочетания с белковыми экзосомальными маркерами. Тем не менее, несмотря на очевидную роль экзосом в патогенезе РЯ и несомненные перспективы их практического использования для диагностики, индивидуального мониторинга и даже терапии, на сегодняшний день можно говорить лишь о разработке новых подходов к использованию этих наночастиц в клинической практике.

Работа выполнена при поддержке Минздравом России в рамках научно-экспериментальной разработки по теме «Разработка тест-системы для определения чувствительности рака яичника к химиотерапии» НИОКТР № АААА-А18–118031090002–9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Homesley H.D., Doellgas tG.J. Binding of Specific Peroxidase-labeled Antibody to Placental-type Phosphatase on Tumor-derived Membrane Fragments. *Cancer Res.* 1980; 40(11):4064–9.
2. Taylor D.D., Homesley H.D., Doellgast G.J. Membrane Associated» Immunoglobulins in Cyst and Ascites Fluids of Ovarian Cancer Patients. *Am J Reprod Immunol.* 1983; 3(1):7–11.
3. Taylor D.D., Levy E.M., Black P.H. Shed membrane vesicles: a mechanism for tumor induced immunosuppression. In: S.Mitchell, A.E.Reif M, editors. *Immunity to Cancer.* Ann Arbor: Academic Press; 1985. p. 369–373.
4. Taylor D.D., Black P.H. Shedding of plasma membrane fragments: neoplastic and developmental importance. M Steinb (Ed), *Dev Biol.* 1986; 3:33–57.
5. Gercel-Taylor C., Atay S., Tullis R.H., Kesimer M., Taylor D.D. Nanoparticle analysis of circulating cell-derived vesicles in ovarian cancer patients. *Anal Biochem.* 2012; 428(1):44–53.
6. Kajdos M., Janas L., Kolasa-Zwierzchowska D., Wilczyński J.R., Stetkiewicz T. Microvesicles as a potential biomarker of neoplastic diseases and their role in development and progression of neoplasm. *Prz Menopauzalny [Internet].* 2015;14(4):283–91. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607992655%5Cnhttp://dx.doi.org/10.5114/pm.2015.56540%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=22990038&id=doi:10.5114%2Fpm.2015.56540&atitle=Microvesicles+as+a+potential+>
7. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res [Internet].* 2004;64(19):7045–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466198>
8. Giusti I., D'Ascenzo S., Dolo V. Microvesicles as potential ovarian cancer biomarkers. Vol. 2013, *BioMed Research International.* 2013.
9. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):13–21.
10. Resnick K.E., Alder H., Hagan J.P., Richardson D.L., Croce C.M., Cohn D.E. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):55–9.
11. Lea J., Sharma R., Yang F., Zhu H., Ward E.S., Schroit A.J. et al. Detection of phosphatidylserine-positive exosomes as a diagnostic marker for ovarian malignancies: a proof of concept study. *Oncotarget [Internet].* 2017; 8(9):14395–407. Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/14795>
12. Ginestra A., Miceli D., Dolo V., Romano F.M., Vittorelli M.L. Membrane vesicles in ovarian cancer fluids: a new potential marker. *Anticancer Res [Internet].* 1999;19(4C):3439–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10629632
13. Zheng H., Zhang L., Zhao Y., Yang D., Song F., Wen Y. et al. Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *PLoS One.* 2013; 8(11).
14. Smith B., Agarwal P., Bhowmick N.A. MicroRNA applications for prostate, ovarian and breast cancer in the era of precision medicine. Vol. 24, *Endocrine-Related Cancer.* 2017. p. R157–75.
15. Cheng L., Sun X., Scicluna B.J., Coleman B.M., Hill A.F. Characterization and deep sequencing analysis of exosomal and non-exosomal miRNA in human urine. *Kidney Int.* 2014;86(2):433–44.
16. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell [Internet].* 2009 Jan 23 [cited 2017 Sep 4]; 136(2):215–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167326>
17. Palma J., Yaddanapudi S.C., Pigati L., Havens M.A. et al. MicroRNAs are exported from malignant cells in customized particles. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(18):9125–38.
18. Villarroya-Beltri C., Gutiérrez-Vázquez C., Sánchez-Madrid F., Mittelbrunn M. Analysis of microRNA and protein transfer by exosomes during an immune synapse. *Methods Mol Biol.* 2013;1024:41–51.
19. Iorio M.V., Visone R., Di Leva G., Donati V. et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res [Internet].* 2007; 67(18):8699–707. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17875710
20. Meng X., Müller V., Milde-Langosch K., Trillsch F. et al. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget [Internet].* 2016; 7(13):16923–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943577%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4941360>

21. Kobayashi M., Salomon C., Tapia J., Illanes S.E. et al. Ovarian cancer cell invasiveness is associated with discordant exosomal sequestration of Let-7 miRNA and miR-200. *J Transl Med.* 2014;12(1).
22. Helland Å., Anglesio M.S., George J., Cowin P.A. et al. Deregulation of MYCN, LIN28B and LET7 in a molecular subtype of aggressive high-grade serous ovarian cancers. *PLoS One.* 2011;6(4).
23. Lou Y., Yang X., Wang F., Cui Z., Huang Y. MicroRNA-21 promotes the cell proliferation, invasion and migration abilities in ovarian epithelial carcinomas through inhibiting the expression of PTEN protein. *Int J Mol Med.* 2010; 26(6):819–27.
24. Cappellesso R., Tinazzi A., Giurici T., Simonato F. et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(9):685–93.
25. Vaksman O., Tropé C., Davidson B., Reich R. Exosome-derived miRNAs and ovarian carcinoma progression. *Carcinogenesis.* 2014;35(9):2113–20.
26. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T., Yeung T.L. et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016;7.
27. Ying X., Wu Q., Wu X., Zhu Q. et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(28):43076–87. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/9246>
28. Yokoi A., Yoshioka Y., Hirakawa A., Yamamoto Y. et al. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(52):89811–23. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/20688>
29. Al-Nedawi K. The yin-yang of microvesicles (exosomes) in cancer biology. *Front Oncol* [Internet]. 2014;4(12):172. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011622%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3423894%5Cnhttp://www.nature.com/doi/10.1038/ncb1800%5Cnhttp://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00172/abstract%5Cnhttp://www>
30. Gabriel K., Ingram A., Austin R., Kapoor A. et al. Regulation of the tumor suppressor PTEN through exosomes: a diagnostic potential for prostate cancer. *Batra SK, editor. PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2016 Dec 7]; 8(7):e70047. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0070047>
31. Kanlikilicer P., Rashed M.H., Bayraktar R., Mitra R. et al. Ubiquitous release of exosomal tumor suppressor miR-6126 from ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2016;76(24):7194–207.
32. Xu Y., Xu L., Zheng J., Geng L., Zhao S. MiR-101 inhibits ovarian carcinogenesis by repressing the expression of brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Open Bio.* 2017;7(9):1258–66.

АВТОРЫ

Чевкина Елена Максимовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tchevkina@mail.ru

Tchevkina Elena M., PhD, Chief of the Oncogenes Regulation Laboratory, Institute of Carcinogenesis of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: tchevkina@mail.ru

Зборовская Ирина Борисовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: zborovskaya@mail.ru

Zborovskaya Irina B., PhD in biology, leading scientist of the Oncogenes Regulation Laboratory, Institute of Carcinogenesis of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: zborovskaya@mail.ru

Галецкий Сергей Антонович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: sg8126@mail.ru

Galetsky Sergey A., PhD in biology, researcher of the Oncogenes Regulation Laboratory, Institute of Carcinogenesis of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: sg8126@mail.ru

Аксельрод Мария Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: munevich@yandex.ru

Akselrod Maria E., junior researcher of the Oncogenes Regulation Laboratory, Institute of Carcinogenesis of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: munevich@yandex.ru