

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304>



ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК БИОМАРКЕРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ РАКЕ

О.А. Бейлерли¹, И.Ф. Гареев¹, В.Н. Павлов¹, Shiguang Zhao², Xin Chen², В.В. Кудряшов³

¹Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

²Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, Наньган, Баоцзянь-роуд, 157

³Западный китайский госпиталь Сычуаньского университета, Китай, 610065, провинция Сычуань, Чэнду, Йихуан-роуд

Контакты: Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeyleylerli@mail.ru, тел.: +7 (987) 598-00-03

Обширное изучение внеклеточных везикул началось примерно десять лет назад. Экзосомы — это внеклеточные мембранные везикулы диаметром 30–100 нм, которые секретируются различными типами клеток и присутствуют в большинстве биологических жидкостей. Долгое время считались нефункциональными клеточными компонентами, а на сегодняшний день уже доказано, что являются средством межклеточного обмена информацией. Они могут перемещать биоактивные молекулы, такие как белки, липиды, РНК и ДНК. Несколько исследований показали, что их содержимое, включая белки и некодирующие нуклеиновые кислоты, могут представлять особый интерес в качестве биомаркеров заболеваний. Из этих молекул наиболее привлекательными являются некодирующие РНК (нкРНК), включая микроРНК и длинные некодирующие РНК (lncRNA). lncRNAs являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) длиной более 200 нуклеотидов. lncRNAs как факторы регуляции играют важную роль в сложных клеточных процессах, таких как апоптоз, рост, дифференцировка, пролиферация и т. д. Несмотря на многие достижения в области диагностики и терапии (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия), рак по-прежнему остается одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения во всем мире. С каждым днем все лучше описывается роль экзосом в развитии рака и метастазировании. Жидкостная биопсия была разработана для выявления рака на ранней стадии на основе минимально инвазивных и серийных исследований жидкости организма с преимуществом отслеживания развития опухоли в режиме реального времени. Фактически были обнаружены циркулирующие lncRNAs в экзосомах, которые подтвердили, что они тесно связаны с онкогенезом, метастазированием и терапией. В этом материале мы представляем обзор текущих исследований функциональной роли экзосомальных lncRNAs при раке и обсуждаем их потенциальное клиническое применение в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней для рака.

Ключевые слова: экзосомы, некодирующие РНК, длинные некодирующие РНК, микроРНК, новообразования, биомаркеры новообразования, межклеточный обмен

Для цитирования: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Павлов В.Н., Shiguang Zhao, Xin Chen, Кудряшов В.В. Экзосомальные длинные некодирующие РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при раке. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):297–304. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304>

Бейлерли Озал Арзуман оглы — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: obeyleylerli@mail.ru, тел.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Гареев Ильгиз Фанилевич — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., член-корр АН, профессор, ректор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Shiguang Zhao — профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, e-mail: guangsz@hotmail.com

Xin Chen — ассистент кафедры нейрохирургии, врач-фармаколог, e-mail: chenxin_tracy@yeah.net

Кудряшов Валентин Вадимович — аспирант отделения гастроэнтерологии, e-mail: vkudryashov.uro@gmail.com, orcid.org/0000-0003-2444-9104

EXOSOMAL LONG NON-CODING RNAs AS CANCER BIOMARKERS AND THERAPEUTIC TARGETS

Beylerli Ozal Arzuman — Post-graduate student of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Gareev Ilgiz Fanilevich — Post-graduate student of the Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with the Course of Additional Professional Education, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Pavlov Valentin Nikolaevich — Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Shiguang Zhao — Professor, Head of the Department of Neurosurgery, e-mail: guangsz@hotmail.com

Xin Chen — Assistant lecturer of the Department of Neurosurgery, Pharmacologist, e-mail: chenxin_tracy@yeah.net

Kudriashov Valentin Vadimovich — Post-graduate student of the Department of Gastroenterology, e-mail: vkudryashov.uro@gmail.com, orcid.org/0000-0003-2444-9104

Ozal A. Beylerli¹, Ilgiz F. Gareev¹, Valentin N. Pavlov¹, Shiguang Zhao², Xin Chen², Valentin V. Kudriashov³

¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

²Harbin Medical University, 157 Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China

³West China Hospital of Sichuan University, Yihuan Road, Chengdu, Sichuan province, 610065, China

Contacts: Beylerli Ozal Arzuman, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +7 (987) 598-00-03

Extensive study of extracellular vesicles began about ten years ago. Exosomes are extracellular membrane vesicles 30–100 nm in diameter secreted by various types of cells and present in most biological fluids. For a long time they were considered non-functional cellular components. However, it has been proven that they serve as a means of intercellular exchange of information. They can move bioactive molecules such as proteins, lipids, RNA, and DNA. Several studies have shown that their contents, including proteins and non-coding nucleic acids, may be of particular interest as biomarkers of diseases. The most promising of all these molecules are non-coding RNAs (ncRNAs), including microRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs). LncRNAs are a large group of non-coding RNAs (ncRNAs) longer than 200 nucleotides. As regulatory factors lncRNAs play an important role in complex cellular processes, such as apoptosis, growth, differentiation, proliferation, etc. Despite many advances in diagnosis and treatment (surgery, radiation therapy, chemotherapy), cancer remains one of the most important public healthcare problems worldwide. Every day brings a better understanding of the role of exosomes in the development of cancer and metastases. Liquid biopsy has been developed as a method for the detection of cancer at an early stage. This is a series of minimally invasive tests of bodily fluids offering the advantage of real-time tracking of the tumour development. In fact, circulating exosomal lncRNAs have been found to be closely linked to processes of oncogenesis, metastasis and treatment. In this paper we review current studies into the functional role of exosomal lncRNAs in cancer and discuss their potential clinical use as diagnostic biomarkers and therapeutic targets for cancer.

Keywords: exosomes, noncoding RNA, long noncoding RNA, microRNAs, neoplasms, tumour biomarkers, intercellular exchange

For citation: Beylerli O.A., Gareev I.F., Pavlov V.N., Shiguang Zhao, Xin Chen, Kudriashov V.V. Exosomal Long Non-Coding Rnas as Cancer Biomarkers and Therapeutic Targets. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):297–304. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304>

Введение

Экзосомы — это внеклеточные везикулы диаметром от 30 до 100 нм [1]. Эти наноразмерные везикулы генерируются в мультивезикулярных эндосомах и высвобождаются клетками путем слияния этих компартментов с плазматической мембраной [2]. Они являются важными компонентами межклеточной коммуникации путем доставки внутриклеточных компонентов, таких как ДНК, РНК и белки [3]. Экзосомы могут высвобождаться различными типами клеток, включая иммунные клетки и опухолевые клетки [4, 5]. Опухолевые клетки выделяют больше экзосом, чем нормальные клетки [6]. Секретируемые экзосомы могут быть захвачены соседними или удаленными клетками [7, 8]. Примечательно, что опухолевые экзосомы играют важную роль в онкогенезе и прогрессировании опухоли. Кроме того, обнаружено, что экзосомы присутствуют во всех видах жидкостей организма, таких как слюна, кровь и моча [9]. Доступность экзосом почти во всех жидкостях организма демонстрирует их потенциал в качестве перспективных неинвазивных биомаркеров для различных типов рака. Некодирующие РНК (нкРНК) составляют большую часть транскрибируемой РНК. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) — это нкРНК размером более 200 нуклеотидов [10]. lncRNAs регулируют биологическую активность различными способами, включая транскрипционную регуляцию, посттранскрипционную регуляцию, регуляцию трансляции и локализацию белковых клеток. Также обнаружено, что lncRNAs играют необходимую роль в прогрессировании и прогнозе опухолей [11]. lncRNAs выполняют важные регуляторные функции в фундаментальных патологических и биологических процессах, что помогает объяснить использование lncRNAs и соответствующих им белков или пептидов для диагностики и терапии рака [12]. Установлено, что большое количество lncRNAs стабильно присутствует в экзосомах и может выделяться в кровеносную систему человека [13]. Циркулирующие экзосомальные lncRNAs привлекают внимание исследователей в области онкологии. Экзосомальные lncRNAs могут перемещаться в клетки-реципиенты, где они передают фенотипические изменения. Обнаружено, что полученные из экзосом lncRNAs участвуют в опухолевом росте, метастазировании, ангиогенезе и химиорезистентности. Кроме того, экзосомальные lncRNAs могут перепрограммировать клетки в микроокружении опухоли, способствуя тем самым развитию опухоли. Будучи внутри экзосом, lncRNAs могут секретироваться в различные жидкости организма [14]. lncRNAs в экзосомах защищены от опосредованной рибонуклеазой деградации и стабильно присутствуют в жидкостях организма [15]. Экзосомальные lncRNAs могут иметь потенциал в качестве биомаркеров для различных типов рака [16]. Клиническое значение экзосомальных lncRNAs еще предстоит полностью изучить. Таким образом, lncRNAs привлекают все большее внимание в области исследований экзосом. В этом обзоре мы обобщаем современные знания о вкладе экзосомальных lncRNAs в прогрессирование рака, а также

обсуждаем их потенциальное клиническое применение в качестве новых биомаркеров и терапевтических мишеней при лечении рака.

lncRNAs

В настоящее время все больше данных свидетельствуют о том, что lncRNAs оказывают значительное влияние на различные молекулярные механизмы. Предыдущие исследования показали, что мутации некодирующего генома широко распространены при различных заболеваниях человека [17]. Регуляторные мутации ДНК могут широко влиять на транскрипцию, изменяя активность энхансера и промотора или состояния хроматина, что приводит к дифференциальной экспрессии lncRNAs при раке [18]. lncRNAs регулируют селективный сплайсинг и стабильность мРНК [19]. Кроме того, lncRNAs контролируют посттранскрипционную регуляцию, функционируя как ceRNAs (конкурирующие эндогенные RNAs) или губки miRNA [20, 21]. lncRNAs также могут напрямую взаимодействовать с важными сигнальными белками (например, фосфорилировать) и модулировать их функции [22]. Некоторые lncRNAs кодируют функциональные микропептиды с помощью небольших открытых рамок считывания [23]. Сообщалось, что дерегуляция lncRNAs участвует в пролиферации, метастазировании и рецидивировании множества разновидностей рака.

Экзосомы и циркулирующие экзосомальные lncRNAs

Экзосомы — это внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм с двухслойной липидной структурой. Процесс образования экзосом в основном зависит от эндоцитоза клеточной мембраны с образованием эндосом. Эндосомальная лимитирующая мембрана встречается во множестве депрессий и внутренне прорастает, образуя внутрипросветные везикулы, которые превращают ранние эндосомы в многовезикулярные тела (МВТ), то есть поздние эндосомы. МВТ могут сливаться с плазматической мембраной и секретироваться внеклеточно с образованием экзосом. Следовательно, экзосомы содержат большое количество нуклеиновых кислот (ДНК и нкРНК, включая мРНК, микроРНК и lncRNA), белков и липидов. Они воздействуют на клетки реципиента, перенося эти вещества [24, 25]. Способ, которым экзосомы связываются с реципиентными клетками, зависит от размера экзосом и веществ, которые они переносят. В настоящее время считается, что комбинация экзосом происходит главным образом следующими тремя способами: (1) связывание с реципиентными клетками путем прямого слияния с клеточной мембраной; (2) связывание с помощью клаатрин-опосредованного, кавеолин-опосредованного или липид-опосредованного плота эндоцитоза; и (3) прямой фагоцитоз реципиентной клеткой. Также было показано, что связывание экзосом с реципиентными клетками может быть вовлечено в микропиноцитоз [26]. Экзосомы содержат множество нкРНК. Было обнаружено, что экзосомальная miRNA, один из основных типов ncRNAs, является новым биомаркером при различных формах рака [27].

В последние годы было определено, что lncRNAs регулируют экспрессию генов с помощью различных механизмов [28]. Было показано, что lncRNA играет важную роль в онкогенезе и метастазировании [29]. Интересно, что Dong et al. изучили содержание РНК в экзосомах, апоптотических телах, микровезикулах в крови и обнаружили, что lncRNAs в крови в основном распределяются в экзосомах, что позволяет предположить, что lncRNAs могут секретироваться в кровь в виде внеклеточных везикул [30]. Также было показано, что lncRNAs из экзосом стабильны в других жидкостях организма, таких как моча, слюна, цереброспинальная жидкость. Следовательно, циркулирующие экзосомальные lncRNAs считаются значимыми для диагностики рака, мониторинга прогноза и лечения рака [31].

Функции экзосомальных lncRNAs при раке

Экзосомальные lncRNAs могут быть использованы в качестве раковых биомаркеров и активно участвуют в онкогенезе, устойчивости к лекарственным средствам от рака, передаче сигналов гипоксии и эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП).

Биомаркер рака

Специфические lncRNAs, содержащиеся в везикулах, происходящих из раковых клеток, могут быть измеримыми и неинвазивными клиническими биомаркерами [32]. Кроме того, экзосомы предотвращают деградацию белков и РНК, что делает их интактными и функциональными [33]. В статьях, опубликованных на сегодняшний день, экзосомальные lncRNAs, связанные с диагнозом и прогнозом рака, составляют большинство пунктов. Сывороточные lncRNAs обычно используются при обнаружении рака. lncARSR высоко экспрессируется в плазме пациентов с почечно-клеточным раком. Кроме того, уровень lncRNA-ARSR в плазме снижается после резекции опухоли и снова повышается при рецидиве. Также наблюдаются корреляции между lncRNA-ARSR в плазме и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком, которые прошли терапию сунитинибом [34]. Уровень экспрессии экзосомального ZFAS1 повышены у пациентов с карциномой желудка и связаны с лимфатическим метастазированием и стадией TNM [35]. Кроме того, с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (80,0 и 75,7 %) экзосомальный ZFAS1 является перспективным биомаркером для диагностики рака желудка. Экзосомальные lncRNAs также могут быть биомаркерами для плоскоклеточного рака гортани и холангиокарциномы [36, 37].

В дополнение к сыворотке экзосомальные lncRNAs, извлеченные из других биологических жидкостей, также признаны вероятными биомаркерами. Экзосомальная lncRNA MALAT1, HOTAIR и MEG3 по-разному экспрессируются в образцах рака шейки матки, что свидетельствует о том, что эти lncRNAs могут быть перспективными биомаркерами при обнаружении рака шейки матки [38]. Кроме того, несколько lncRNAs (HOTAIR, HOX-AS-2, MALAT1, SOX2, OCT4, HYMA1, LINC00477, LOC100506688 и OTX2-AS1) обогащены в экзосомах

мочи пациентов с раком мочевого пузыря [39]. Несмотря на различные сообщения об экзосомальных lncRNAs, функционирующих как опухолевые биомаркеры, некоторые из этих исследований не определяли чувствительность и специфичность lncRNAs при применении к пациентам.

Гипоксия и ЭМП

Гипоксия при раковой патологии считается значимым элементом. Опухолевые клетки часто используют передачу сигналов гипоксии для поддержания пролиферативного ответа при нормоксии и избежания остановки роста при гипоксии [40]. Takahashi et al. впервые выявили, что lncRNA-ROR является чувствительной к гипоксии и может способствовать выживанию раковых клеток в ишемических условиях. Что еще более важно, эти исследователи обнаружили, что lncRNA-ROR может модулировать межклеточные реакции на гипоксию посредством переноса внеклеточных везикул. Кроме того, передача сигналов гипоксии часто стимулирует процесс клеточного эпителиально-мезенхимального перехода, который является критическим регулятором метастазирования. Было показано, что некоторые экзосомальные lncRNAs влияют на передачу сигналов ЭМП в раковых клетках. Xue et al. обнаружили, что UMUC2 оказывает положительное влияние на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток при инкубации с гипоксическими экзосомами [41]. Более того, по сравнению с экзосомами, полученными из нормоксических клеток, lncRNA-UCA1 обогащена экзосомами, происходящими из гипоксических клеток. Эти lncRNA-UCA1, содержащие экзосомы, могут усиливать онкогенез как *in vivo*, так и *in vitro* и вызывать трансформацию ЭМП в клетках. Transforming growth factor (TGF)- β может стимулировать ЭМП и дополнительно вызывать инвазию и метастазирование при раке поджелудочной железы [42].

Резистентность к лекарственным средствам

lncRNA-UCA1 заметно поднималась в резистентных к тамоксифену клетках рака молочной железы и их производных экзосомах [43]. lncRNA-UCA1 может быть перенесен из устойчивых к тамоксифену клеток рака молочной железы в чувствительные к тамоксифену клетки через экзосомы. В реципиентных клетках экзосомная доставка lncRNA-UCA1 обеспечивает устойчивость к тамоксифену раковых клеток посредством ингибирования апоптоза путем подавления активации каспазы-3. Напротив, потеря lncRNA-UCA1 привела к значительному снижению устойчивости к тамоксифену в клетках рака молочной железы. SNHG14 (lncRNA-small nucleolar RNA host gene 14) был обогащен резистентными к трастузумабу клетками рака молочной железы по сравнению с чувствительными клетками рака молочной железы [44]. Анализ потери функциональности показал, что глушение lncRNA-SNHG14 может усилить индуцированную трастузумабом цитотоксичность. Внеклеточная lncRNA-SNHG14 может быть включена в экзосомы и перенесена в чувствительные раковые клетки, следовательно, переда-

вая устойчивость к трастузумабу. Опосредованный экзосомой перенос lncRNA-SNHG14 может приводить к устойчивости к трастузумабу раковых клеток-реципиентов путем активации сигнального пути Bcl-2/Bax. Кроме того, экспрессия сывороточной экзосомальной lncRNA-SNHG14 была выше у пациентов, которые показали устойчивость к лечению трастузумабом, в отличие от чувствительных пациентов. В совокупности lncRNA-SNHG14 может служить многообещающей терапевтической мишенью для вмешательства при раке молочной железы.

lncRNA RP11-838N2.4 (lncRP11-838N2.4) экспрессировалась в большом количестве в устойчивых к эрлотинибу клетках НМРЛ по сравнению с нормальными клетками НМРЛ [45]. FOXO1 (Forkhead box protein O1), супрессор транскрипции, негативно регулирует lncRP11-838N2.4 путем рекрутирования гистондеацетилазы [46]. lncRP11-838N2.4 может быть перенесен из устойчивых к эрлотинибу клеток НМРЛ в чувствительные клетки через экзосомы, что придает устойчивость к эрлотинибу реципиентным раковым клеткам. Механически lncRP11-838N2.4 был способен ингибировать клеточную цитотоксичность, индуцированную эрлотинибом, путем подавления уровней расщепленной PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) и расщепленной каспазы-3. Уровень экзосомального lncRP11-838N2.4 в сыворотке был повышен у пациентов с резистентностью к эрлотинибу по сравнению с пациентами с чувствительностью к лечению эрлотинибом. Таким образом, экзосомный lncRP11-838N2.4 может быть потенциальной терапевтической мишенью для пациентов с НМРЛ. Экспрессия lncRNA PART1 была повышена в клетках, устойчивых к gefitinibu, по сравнению с клетками плоскоклеточного рака пищевода (ПКРП) [47]. Глушение lncRNA PART1 усиливало гибель клеток, индуцированную gefitinибом, в то время как повышенный PART1 способствовал устойчивости клеток ПКРП к gefitinibu, функционируя как конкурирующая эндогенная РНК (ceRNA) против miR-129 для повышения экспрессии Bcl-2. PART1 может быть упакован в экзосомы и доставлен в чувствительные клетки, следовательно, распространяя устойчивость к gefitinibu. Кроме того, высокий уровень экзосомальной PART1 в сыворотке коррелировал с устойчивостью опухоли к лечению gefitinибом у пациентов с ПКРП. Часть 1, переданная экзосомами, участвовала в регуляции ответов gefitinиба в ПКРП. lncARSR коррелировал с клинически слабым ответом на сунитиниб у пациентов с запущенной ПМК [48]. lncARSR был активирован в сунитиниб-резистентных клетках ПМК по сравнению с их родительскими клетками. lncARSR усиливал устойчивость к сунитинибу клеток ПМК посредством конкурентного связывания miR-34/miR-449 для облегчения экспрессии онкогенных рецепторных тирозинкиназ AXL и c-Met. Аналогично уровень экзосомального lncARSR был значительно выше в резистентных к сунитинибу клетках ПМК, чем в родительских клетках. lncARSR может транспортироваться в чувствительные клетки через экзосомы. Перено-

симый экзосомой lncARSR придает резистентность к сунитинибу реципиентным клеткам ПМК и эндотелиальным клеткам. Глушение lncARSR *in vivo* может восстановить ответ сунитиниба при ПМК. Эти данные указывают на то, что lncARSR может работать в качестве потенциальной терапевтической мишени для устранения устойчивости к сунитинибу при ПМК.

Таким образом, экзосомальные lncRNAs играют важную роль в передаче свойств химиорезистентности опухоли, следовательно, снижая эффективность химиотерапевтических агентов. В опухолевых клетках lncRNAs, передаваемые экзосомами, ингибируют клеточную гибель, вызванную химиотерапией, и способствуют выживанию клеток путем регулирования пути клеточного апоптоза. Химиотерапия является основным методом лечения широкого спектра раковых заболеваний [49]. Тем не менее лекарственная устойчивость является преобладающей причиной заболеваемости и смертности у онкологических больных и будет оставаться острой проблемой в клинической терапии рака [50]. Следовательно, дальнейшие исследования роли экзосомальных lncRNAs в химиорезистентности опухолей приведут к разработке таких биомаркеров, как новые мишени для лечения рака. Миметики и/или антагонисты для каждой мишени экзосомальной lncRNA можно использовать в качестве дополнительной терапии для повышения эффективности обычных химиотерапевтических агентов.

Циркулирующие экзосомальные lncRNAs в терапии рака

Помимо того что они являются биомаркерами для ранней диагностики и прогноза рака, экзосомальные lncRNAs показали свою важную роль в лекарственной устойчивости опухолевых клеток, что предполагает клиническое применение в терапии. Gefitinиб, ингибитор тирозинкиназы, в настоящее время используется в качестве первой линии лечения пациентов с раком легкого, но он часто сопровождается лекарственной устойчивостью и влияет на терапевтический эффект [51]. Интересно, что экзосомальная lncRNA обнаруживает значительную корреляцию с устойчивостью к gefitinibu. Высвобождаемая опухолью lncRNA H19 способствовала устойчивости gefitinиба к пациентам с НМРЛ посредством упаковки в экзосомы [52]. Следовательно, онкологи могли бы предсказать реакцию gefitinиба на пациентов с НМРЛ, обнаружив экзосомальную lncRNA H19 и подготовившись к следующей целевой терапии. Кроме того, экзосомопосредованный перенос lncRNA PART1 индуцировал резистентность к gefitinibu при ПКРП посредством функционирования в качестве конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA) [53]. Эти результаты показывают, что экзосомальные lncRNAs могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней. Сунитиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ТК1 (tyrosine kinase inhibitor) с множественными эффектами ингибирования ангиогенеза опухоли и роста противоопухолевых клеток. Лечение сунитинибом было активным

у большинства пациентов с запущенной ПМК и было связано с управляемой токсичностью [54]. Было установлено, что lncRNA ARSR способствует устойчивости сунитиниба к клетке ПМК, действуя в качестве ceRNA [55]. Чтобы улучшить терапевтический эффект противоопухолевой химиотерапии, нацеливание на экзосомальную lncRNA может усилить реакцию современных клинических препаратов против рака первой линии на различные опухоли.

Экспрессия lncRNA UCA1 была заметно выше в устойчивых к цетуксимабу клетках колоректального рака (КРР) и их экзосомах. Циркулирующие UCA1-содержащие экзосомы могут предсказать клинический результат терапии цетуксимабом у пациентов с КРР, и экспрессия UCA1 была значительно выше у пациентов с прогрессирующим заболеванием или стабильным заболеванием, чем у пациентов с частичным или полным ответом. Кроме того, экзосомы, полученные из устойчивых к цетуксимабу клеток, могут изменять экспрессию UCA1 и передавать устойчивость к цетуксимабу чувствительным клеткам [56]. Эти результаты показали способность UCA1-содержащих экзосом передавать устойчивость к лекарственным средствам и потенциальное клиническое использование для прогнозирования устойчивости к цетуксимабу. Таким образом, жидкостная биопсия путем обнаружения экзосомальной lncRNA обеспечивает минимально инвазивный мониторинг реакции лекарственного средства в режиме реального времени и более точную информацию для клиницистов о введении нужного лекарства.

Заключение

Пациенты с раком часто не могут проходить высокоинвазивные обследования из-за плохого физического состояния. Новый тип минимально инвазивного, воспроизводимого обнаружения в реальном времени крайне желателен. Таким образом, жидкая биопсия на основе lncRNA из экзосом неизбежно станет новым способом диагностики и прогнозирования рака в будущем. Большинство экзосомальных lncRNAs могут стабильно присутствовать в жидкостях организма человека благодаря защите экзосом. Фактически было подтверждено, что lncRNAs тесно связаны с развитием рака. Следовательно, экзосомальные lncRNAs имеют широкий спектр применений в диагностике, прогнозировании и лечении рака [57, 58]. Хотя исследования экзосомальных lncRNAs увеличиваются, широкое клиническое использование не имело места. Во-первых, необходимо полностью изучить клиническое значение экзосомальных lncRNAs в диагностике, прогнозе и лечении рака. Чтобы использовать экзосомальные lncRNAs в качестве новых биомаркеров, требуется высокая чистота и точность lncRNAs в экзосомах для обнаружения. В настоящее время разработано много методов для экстракции экзосом, каждый из которых имеет много преимуществ и недостатков [59]. Процедуры выделения и очистки экзосом должны постоянно оптимизироваться для улучшения качества экзосомальных lncRNAs [60]. Кроме того, метод

загрузки лекарств через экзосомы все еще нуждается в улучшении. Наночастицы требуют долгосрочного и более глубокого изучения. С быстрым развитием высокопроизводительных нанотехнологий будет определена клиническая роль и точный механизм экзосомальной lncRNA в процессах развития рака. Циркулирующие экзосомальные lncRNAs в качестве биомаркеров имеют огромный потенциал.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1208–15. DOI: 10.1172/JCI81135
- Tomasetti M., Lee W., Santarelli L., Neuzil J. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy. *Exp Mol Med.* 2017;49(1):e285. DOI: 10.1038/emmm.2016.153
- Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373–83. DOI: 10.1083/jcb.201211138
- Chettimada S., Lorenz D.R., Misra V., Dillon S.T., Reeves R.K., Manickam C., et al. Exosome markers associated with immune activation and oxidative stress in HIV patients on antiretroviral therapy. *Sci Rep.* 2018;8(1):7227. DOI: 10.1038/s41598-018-25515-4
- King H.W., Michael M.Z., Gleagle J.M. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2012;12:421. DOI: 10.1186/1471-2407-12-421
- Sun Z., Shi K., Yang S., Liu J., Zhou Q., Wang G., et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. *Mol Cancer.* 2018;17(1):147. DOI: 10.1186/s12943-018-0897-7
- Melo S.A., Sugimoto H., O'Connell J.T., Kato N., Villanueva A., Vidal A., et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2014;26(5):707–21. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.005
- Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med.* 2012;18(6):883–91. DOI: 10.1038/nm.2753
- Ogawa Y., Kanai-Azuma M., Akimoto Y., Kawakami H., Yanoshita R. Exosome-like vesicles with dipeptidyl peptidase IV in human saliva. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(6):1059–62. DOI: 10.1248/bpb.31.1059
- Fu Y., Li C., Luo Y., Li L., Liu J., Gui R. Silencing of long non-coding RNA MIAT sensitizes lung cancer cells to gefitinib by epigenetically regulating miR-34a. *Front Pharmacol.* 2018;9:82. DOI: 10.3389/fphar.2018.00082
- Cai T., Liu Y., Xiao J. Long noncoding RNA MALAT1 knockdown reverses chemoresistance to temozolomide via promoting microRNA-101 in glioblastoma. *Cancer Medicine.* 2018;7(4):1404–15. DOI: 10.1002/cam4.1384
- Pang Y., Mao C., Liu S. Encoding activities of non-coding RNAs. *Theranostics.* 2018;8(9):2496–507. DOI: 10.7150/thno.24677
- Qi P., Zhou X.Y., Du X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives. *Mol Cancer.* 2016;15(1):39. DOI: 10.1186/s12943-016-0524-4
- Enderle D., Spiel A., Coticchia C.M., Berghoff E., Mueller R., Schlumberger M., et al. Characterization of RNA from exosomes and other extracellular vesicles isolated by a novel spin column-based method. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136133. DOI: 10.1371/journal.pone.0136133
- Zhou R., Chen K.K., Zhang J., Xiao B., Huang Z., Ju C., et al. The decade of exosomal long RNA species: an emerging cancer antagonist. *Mol Cancer.* 2018;17(1):75. DOI: 10.1186/s12943-018-0823-z
- Dong L., Lin W., Qi P., Xu M.D., Wu X., Ni S., et al. Circulating long RNAs in serum extracellular vesicles: their characterization and potential application as biomarkers for diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2016;25(7):1158–66. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0006
- Maurano M.T., Humbert R., Rynes E., Thurman R.E., Haugen E., Wang H., et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012;337(6099):1190–5. DOI: 10.1126/science.1222794

- 18 Schmitt A.M., Chang H.Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell*. 2016;29(4):452–63. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010
- 19 Peng Z., Zhang C., Duan C. Functions and mechanisms of long non-coding RNAs in lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:4411–24. DOI: 10.2147/OTT.S109549
- 20 Cao C., Zhang T., Zhang D., Xie L., Zou X., Lei L., et al. The long non-coding RNA, SNHG6-003, functions as a competing endogenous RNA to promote the progression of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2017;36(8):1112–22. DOI: 10.1038/ncr.2016.278
- 21 Hu Y., Wang J., Qian J., Kong X., Tang J., Wang Y., et al. Long noncoding RNA GAMLINC regulates CD44-dependent cell invasiveness and associates with poor prognosis of gastric cancer. *Cancer Res*. 2014;74(23):6890–902. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0686
- 22 Li D., Liu X., Zhou J., Hu J., Zhang D., Liu J., et al. Long noncoding RNA HULC modulates the phosphorylation of YB-1 through serving as a scaffold of extracellular signal-regulated kinase and YB-1 to enhance hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2017;65(5):1612–27. DOI: 10.1002/hep.29010
- 23 Andrews S.J., Rothnagel J.A. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames. *Nat Rev Genet*. 2014;15(3):193–204. DOI: 10.1038/nrg3520
- 24 Xu R., Rai A., Chen M., Suwakulsiri W., Greening D.W., Simpson R.J. Extracellular vesicles in cancer — implications for future improvements in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):617–38. DOI: 10.1038/s41571-018-0036-9
- 25 Trajkovic K., Hsu C., Chiantia S., Rajendran L., Wenzel D., Wieland F., et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*. 2008;319(5867):1244–7. DOI: 10.1126/science.1153124
- 26 Mulcahy L.A., Pink R.C., Carter D.R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014;3. DOI: 10.3402/jev.v3.24641
- 27 Jin X., Chen Y., Chen H., Fei S., Chen D., Cai X., et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5311–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577
- 28 Engreitz J.M., Haines J.E., Perez E.M., Munson G., Chen J., Kane M., et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. *Nature*. 2016;539(7629):452–5. DOI: 10.1038/nature20149
- 29 Lin C., Wang Y., Wang Y., Zhang S., Yu L., Guo C., et al. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HOXA13 by lncRNA HOTTIP facilitates tumorigenesis and metastasis in esophageal squamous carcinoma cells. *Oncogene*. 2017;36(38):5392–406. DOI: 10.1038/ncr.2017.133
- 30 Dong L., Lin W., Qi P., Xu M.D., Wu X., Ni S., et al. Circulating long RNAs in serum extracellular vesicles: their characterization and potential application as biomarkers for diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1158–66. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0006
- 31 Zhou R., Chen K.K., Zhang J., Xiao B., Huang Z., Ju C., et al. The decade of exosomal long RNA species: an emerging cancer antagonist. *Mol Cancer*. 2018;17(1):75. DOI: 10.1186/s12943-018-0823-z
- 32 Revenfeld A.L.S., Bak R., Nielsen M.H., Stensballe A., Varming K., Jørgensen M. Diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in peripheral blood. *Clin Ther*. 2014;36(6):830–46. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.05.008
- 33 Skog J., Wurdinger T., Rijn S., Meijer D., Gainche L., Esteves M.S., et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*. 2008;10(12):1470–6. DOI: 10.1038/ncb1800
- 34 Qu L., Ding J., Cheng Chen, Zhen Jie Wu, Bing Liu, Yi Gao, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*. 2016;29(5):653–68. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004
- 35 Pan L., Liang W., Fu M., Huang Z.H., Li X., Zhang W., et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(6):991–1004. DOI: 10.1007/s00432-017-2361-2
- 36 Wang J., Zhou Y., Lu J., Sun Y., Xiao H., Liu M., et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma. *Med Oncol*. 2014;31(9):148. DOI: 10.1007/s12032-014-0148-8
- 37 Ge X., Wang Y., Nie J., Li Q., Tang L., Deng X., et al. The diagnostic/prognostic potential and molecular functions of long non-coding RNAs in the exosomes derived from the bile of human cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;25;8(41):69995–70005. DOI: 10.18632/oncotarget.19547
- 38 Zhang J., Liu S.C., Luo X.H., Tao G.X., Guan M., Yuan H., et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1116–21. DOI: 10.1002/jcla.21990
- 39 Berrondo C., Flax J., Kucherov V., Siebert A., Osinski T., Rosenberg A., et al. Expression of the long non-coding RNA HOTAIR correlates with disease progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147236. DOI: 10.1371/journal.pone.0147236
- 40 Guo K., Yao J., Yu Q., Li Z., Huang H., Cheng J., et al. The expression pattern of long non-coding RNA PVT1 in tumor tissues and in extracellular vesicles of colorectal cancer correlates with cancer progression. *Tumor Biology*. 2017;39(4). DOI: 10.1177/1010428317699122
- 41 Xue M., Chen W., Xiang A., Wang R., Chen H., Pan J., et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1. *Mol Cancer*. 25;16(1):143. DOI: 10.1186/s12943-017-0714-8
- 42 David C.J., Huang Y.H., Chen M., Su J., Zou Y., Bardeesy N., et al. TGF- β Tumor Suppression through a Lethal EMT. *Cell*. 2016;164(5):1015–30. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.009
- 43 Xu C.G., Yang M.F., Ren Y.Q., Wu C.H., Wang L.Q. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4362–8. PMID: 27831634
- 44 Dong H., Wang W., Chen R., Zhang Y., Zou K., Ye M., et al. Exosome-mediated transfer of lncR-NASNHG14 promotes trastuzumab chemoresistance in breast cancer. *Int J Oncol*. 2018;53(3):1013–26. DOI: 10.3892/ijo.2018.4467
- 45 Zhang W., Cai X., Yu J., Lu X., Qian Q., Qian W. Exosome-mediated transfer of lncRNA RP11838N2.4 promotes erlotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*. 2018;53(2):527–38. DOI: 10.3892/ijo.2018.4412
- 46 Schmidt M., Fernandez de Mattos S., van der Horst A., Klompaker R., Kops G.J., Lam E.W., et al. Cell cycle inhibition by FoxO forkhead transcription factors involves downregulation of cyclin D. *Mol Cell Biol*. 2002;22(22):7842–52. DOI: 10.1128/mcb.22.22.7842-7852.2002
- 47 Kang M., Ren M., Li Y., Fu Y., Deng M., Li C. Exosome-mediated transfer of lncRNA PART1 induces gefitinib resistance in esophageal squamous cell carcinoma via functioning as a competing endogenous RNA. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):171. DOI: 10.1186/s13046-018-0845-9
- 48 Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*. 2016;29(5):653–68. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004
- 49 Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
- 50 Senthilane D.A., Rowe A., Thomford N.E., Shipanga H., Munro D., Mazeedi MAMA, et al. The role of tumor microenvironment in chemoresistance: to survive, keep your enemies closer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1586. DOI: 10.3390/ijms18071586
- 51 Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380–8. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530
- 52 Lei Y., Guo W., Chen B., Chen L., Gong J., Li W. Tumor-released lncRNA H19 promotes gefitinib resistance via packaging into exosomes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3438–46. DOI: 10.3892/or.2018.6762
- 53 Kang M., Ren M., Li Y., Fu Y., Deng M., Li C. Exosome-mediated transfer of lncRNA PART1 induces gefitinib resistance in esophageal squamous cell carcinoma via functioning as a competing endogenous RNA. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):171. DOI: 10.1186/s13046-018-0845-9
- 54 Coelho R.C., Reinert T., Campos F., Peixoto F.A., de Andrade C.A., Castro T., et al. Sunitinib treatment in patients with advanced renal cell cancer: The Brazilian National Cancer Institute (INCA) experience. *Int Braz J Urol*. 2016;42(4):694–703. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0226
- 55 Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*. 2016;29(5):653–68. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004

- 56 Yang Y.N., Zhang R., Du J.W., Yuan H.H., Li Y., Wei X., et al. Predictive role of UCA1-containing exosomes in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Cell Int.* 2018;18:164. DOI: 10.1186/s12935-018-0660-6
- 57 Fan Q., Yang L., Zhang X., Peng X., Wei S., Su D., et al. The emerging role of exosome-derived non-coding RNAs in cancer biology. *Cancer Lett.* 2018;414:107–115. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.040
- 58 Yang H., Fu H., Xu W., Zhang X. Exosomal non-coding RNAs: a promising cancer biomarker. *Clin Chem Lab Med.* 2016;1;54(12):1871–9. DOI: 10.1515/cclm-2016-0029
- 59 Marrugo-Ramírez J., Mir M., Samitier J. Blood-based cancer biomarkers in liquid biopsy: a promising non-invasive alternative to tissue biopsy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10). DOI: 10.3390/ijms19102877
- 60 Coumans F.A.W., Brisson A.R., Buzas E.I., Dignat-George F., Drees E.E.E., El-Andaloussi S., et al. Methodological guidelines to study extracellular vesicles. *Circ Res.* 2017;120(10):1632–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309417