

УДК 577.218

МИКРОРНК В ОНКОЛОГИИ: ОТ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ДО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ НИШИ

Обзор

© 2021 Е.В. Семина^{1,2*}, К.Д. Рысенкова^{1,2}, К.Э. Трояновский²,
А.А. Шмакова¹, К.А. Рубина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552 Москва, Россия; электронная почта: e-semina@yandex.ru

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119192 Москва, Россия

Поступила в редакцию 11.03.2021

После доработки 11.03.2021

Принята к публикации 31.03.2021

Проект «Геном человека» к 2003 году позволил выявить полную структуру генома, но оказалось, что 97% ДНК приходится на последовательности, которые не кодируют белки. Объяснение этому пришло позднее, когда в нетранслируемых областях ДНК были обнаружены последовательности, кодирующие короткие микроРНК, длинные некодирующие РНК и другие типы нуклеотидных последовательностей, которые участвуют в регуляции экспрессии генов. Впервые идентифицированные в цитоплазме, с изначальной функцией деградации целевой мРНК, на сегодняшний день микроРНК обнаружены во всех компартментах клетки. В составе экзосом или в комплексе с белками микроРНК секретируются во внеклеточное пространство и участвуют в процессах морфогенеза и регенерации, а также онкогенезе, метастазировании и химиорезистентности клеток опухоли. В онкогенезе микроРНК играют двоякую роль: с одной стороны, они могут выступать в качестве онкосупрессоров, подавляя экспрессию онкогенов, с другой стороны, функционируя как онкогены, они нивелируют инактивирующее действие онкосупрессоров, стимулируют опухолевый ангиогенез и опосредуют иммуносупрессивные свойства в опухоли. Обзор описывает современное представление о биогенезе микроРНК, их функциях в цитоплазме и ядре. Особое внимание уделено неканоническим механизмам регуляции экспрессии генов, контролируемым микроРНК, и их участию в онкогенезе. В обзоре также приведено представление авторов о роли микроРНК в процессах метастазирования и формировании метастатической ниши.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроРНК, биогенез микроРНК, функции микроРНК в ядре, экзосомы, внеклеточные микроРНК, онкогенез, метастазирование, метастатическая ниша.

DOI: 10.31857/S0320972521050055

ВВЕДЕНИЕ

Первая микроРНК была обнаружена в 1993 г. у нематоды *C. elegans* в локусе гена *lin-4* [1]. Группа Lee et al. продемонстрировала считывание с этого гена 22-нуклеотидной РНК, комплементарной мРНК другого гена, *lin-14*, в результате чего происходило торможение его трансляции, определяющее переход *C. elegans* от первой

ко второй личиночной стадии [1]. Гораздо позднее, уже в 2000 г., двумя независимыми командами ученых было обнаружено, что небольшая (21 нуклеотид) РНК, *let-7*, играет важную роль в процессе развития личинок нематоды во взрослую особь *C. elegans* [2]. Впоследствии микроРНК были описаны у многих живых организмов, эволюционно друг от друга далёких, включая человека [3]. На сегодняшний день эти молекулы определены как малые некодирующие эволюционно консервативные РНК длиной 18–25 нуклеотидов, участвующие в регуляции экспрессии генов. Обнаружены и описаны тысячи микроРНК, информация о которых хранится в различных базах данных, основные из которых miRbase (<http://www.mirbase.org/>),

Принятые сокращения: МЭП – мезенхимально-эпителиальный переход; НТО – нетранслируемая область; ПТИГ – посттранскрипционная инактивация генов; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; Ago – белок аргонавт, каталитический компонент комплекса RISC; RISC – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена.

* Адресат для корреспонденции.

miRDB (<http://mirdb.org/>) и miRTarBase (<http://mirtarbase.cuhk.edu.cn/php/index.php>).

Хорошо описанной функцией микроРНК является регуляция экспрессии генов путём связывания с 3'-нетранслируемой областью (НТО) мРНК-мишени и ингибирования её трансляции. Однако за последние несколько лет появились данные о взаимодействии микроРНК с другими мишенями, включая промоторы генов, кодирующих последовательность, и 5'-НТО [4]. В литературе накапливаются данные о свободном перемещении микроРНК между разными компартментами клетки, где они регулируют различные процессы, включая транскрипцию, трансляцию, альтернативный сплайсинг и репарацию ДНК. Кроме того, микроРНК секретируются во внеклеточное пространство и являются молекулярными маркерами онкологических заболеваний, в развитии которых могут играть ключевую роль. По всей вероятности, микроРНК способны выступать как в роли онкосупрессоров, подавляя прогрессию опухоли, так и в роли онкогенов, стимулируя канцерогенез [5]. Данный обзор посвящен описанию различных путей биогенеза микроРНК, их функциям в клетках, секреции во внеклеточное пространство и определению их потенциальной роли в формировании премеастатической ниши.

БИОГЕНЕЗ микроРНК

Биогенез микроРНК является многостадийным процессом и начинается с транскрипции их генов. В ядре микроРНК транскрибируются в виде длинной последовательности, называемой при-микроРНК (primary – pri-miRNA), с участием РНК-полимеразы II либо с собственных промоторов, либо с промотора гена-хозяина [6]. Биогенез микроРНК может происходить как по каноническому (рис. 1), так и по неканоническому пути, например, миртронному, при котором микроРНК образуются Drosha-независимым способом (см. ниже).

Предшественники микроРНК могут быть закодированы в коротких интронах [7] – именно они получили название миртроны. Такие предшественники имеют шпильчатую структуру, напоминающую пре-микроРНК. Однако после транскрипции миртроны не претерпевают процессинг комплексом Drosha–DGCR8 в отличие от классических при-микроРНК (рис. 1, справа). Вместо этого миртроны подвергаются сплайсингу, при котором образованный продукт, как и все сплайсированные интроны, формируется в виде лассо, в котором 5'-конец интрона присоединен к 2'-ОН (гидроксильной) группе аденозина.

После этого 2'–5'-фосфодиэфирная связь подвергается гидролизу с помощью линейаризирующего фермента лассо 1, DBR1 (Lariat debranching enzyme) [8]. Процессированный миртрон приобретает структуру пре-микроРНК и экспортируется в цитоплазму, где претерпевает дальнейший процессинг при помощи рибонуклеазы Dicer в двухцепочечную РНК длиной ≈ 22 п.о., что в конечном итоге приводит к образованию зрелой микроРНК, способной участвовать в регуляции экспрессии РНК-мишеней. В 2018 г. была разработана программа, которая отличает миртроны от предшественников канонических микроРНК по длине шпильки и содержанию GC-нуклеотидов. В будущем этот инструмент может способствовать изучению механизмов процессинга миртронов [9].

На сегодняшний день известна только одна микроРНК, которая подвергается Dicer-независимому пути биогенеза – это микроРНК-451. Ее процессинг осуществляет фермент Ago2, так как Dicer не может расцепить шпильку из-за её короткой длины (19 п.о.) [10]. Значимую роль в процессинге пре-микроРНК-451 играет еще один компонент RISC, а именно эукариотический фактор инициации трансляции 1A (EIF1A), который взаимодействует с Ago2, способствуя его активации. Далее происходит загрузка микроРНК-451 в состав RISC в цитоплазме, где она осуществляет свою стандартную деятельность – посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов.

ФУНКЦИИ микроРНК В ЦИТОПЛАЗМЕ

На сегодняшний день большинство публикаций в этой области посвящено основной функции микроРНК, а именно связыванию с 3'-НТО мРНК-мишени с целью индукции трансляционной репрессии [11]. Однако в последнее время появляется все больше работ о взаимодействии микроРНК с 5'-НТО мРНК, приводящем к противоположному эффекту, а именно активации трансляции [12], что делает актуальным исследование функциональной значимости микроРНК в цитоплазме.

Основными компонентами микроРНК-индуцированного комплекса выключения гена (микроRISC) являются направляющая цепь микроРНК и белки Ago [13]. Для инициации Ago2, который проявляет эндонуклеазную активность в отношении мРНК, необходимым и достаточным условием является комплементарное взаимодействие начала последовательности микроРНК (2–8 нуклеотиды), получившей название «seed sequence», со своей мишенью [14].

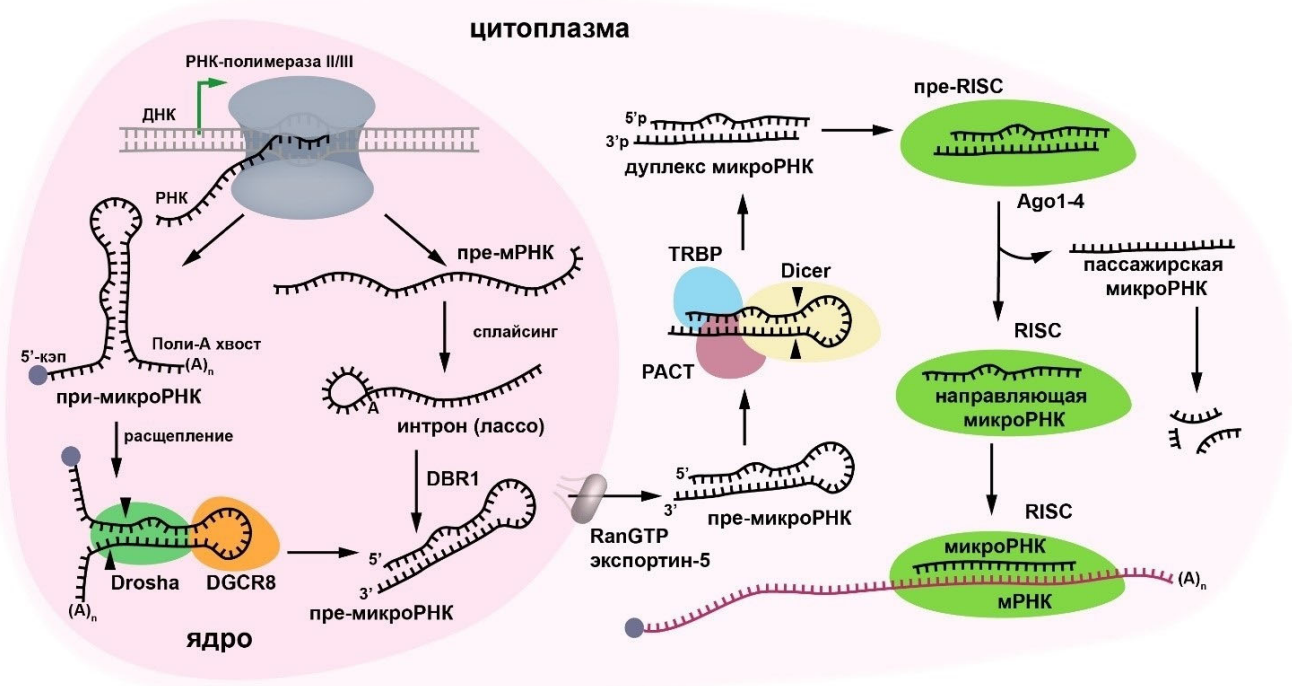


Рис. 1. Биогенез микроРНК. Классический биогенез микроРНК начинается с синтеза транскрипта при-микроРНК. Комплекс, состоящий из рибонуклеазы III Droscha и белка критической области синдрома ДиДжорджи 8 (DGCR8), расщепляет (первичную) при-микроРНК с образованием предшественника микроРНК (пре-микроРНК). При-микроРНК подвергается кэппированию на 5'-конце и полиаденилированию на 3'-конце. Пре-микроРНК может также формироваться с помощью линейаризирующего фермента лассо 1 (DBR1). После сплайсинга пре-микроРНК экспортируется в цитоплазму с помощью комплекса RanGTP – экспортин-5 и разрезается рибонуклеазой Dicer в присутствии кофакторов TRBP (белок, связывающий транскрипционную РНК) и PACT (белковый активатор интерферон-индуцируемой протеинкиназы) с образованием дуплекса микроРНК. Последний связывается с белками Ago1–4, формируя предшественник РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (пре-RISC), после чего пассажирская микроРНК покидает комплекс и разрушается, а в зрелом RISC остается направляющая микроРНК, готовая к связыванию своей мРНК-мишени. (С цветными вариантами рисунков можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>)

Как правило «seed sequence» используется для предсказания мишеней микроРНК, однако в ряде исследований было продемонстрировано, что условие комплементарности «seed sequence» не является достаточным для работы микроРНК – комплементарность 3'-концевой последовательности также важна для работы комплекса RISC [4]. Более того, взаимодействия микроРНК с таргетной мРНК могут контролироваться РНК-связывающими белками, определяя особенности их функционирования в разных типах клеток [15]. Важность участия белков Ago при формировании комплекса микроРНК–RISC также подтверждается их функцией по рекрутированию семейства белков TNRC6A–C [16] (рис. 2).

Долгое время считалось, что микроРНК участвуют только в подавлении экспрессии генов путём деградации их мРНК. Однако за последние несколько лет появилось множество

данных о микроРНК-опосредованной регуляции трансляции, где они могут выступать как в роли ингибиторов, так и коактиваторов трансляции. В частности, недавно появились данные о взаимодействии микроРНК-15a с 3'-НТО фактора инициации трансляции eIF4E с последующим снижением его экспрессии. Для инициации трансляции eIF4E узнает 5'-концевой кэп мРНК и рекрутирует другие факторы, включая eIF4G, eIF2, eIF3, РНК-хеликазу eIF4A, а также малую рибосомную субъединицу 40S, опосредуя поддержание трансляции [17]. Таким образом, микроРНК-15a выступает как репрессор трансляции, нацеливаясь не на мРНК-мишень, а действуя опосредованно, путем подавления экспрессии белков, формирующих трансляционный комплекс. В других исследованиях была показана роль микроРНК как активатора трансляции. Так, микроРНК let-7 в комплексе с белками Ago2 и FXR1 (белок 1, ассоциированный с

синдромом интеллектуальной недостаточности ломкой X-хромосомы) активируют трансляцию во время остановки клеточного цикла в клетках HeLa [18].

В рассмотренных примерах микроРНК регулируют экспрессию генов в цитоплазме как напрямую за счёт деградации мРНК-мишеней, так и опосредованно путём регуляции активности трансляционного комплекса — можно сказать, что эти два механизма дополняют друг друга. Для выявления приоритетного механизма необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

Совсем недавно была обнаружена новая функция микроРНК-1254. Было продемонстрировано, что она взаимодействует с 5'-НТО мРНК белка CCAR1 (белок-регулятор клеточного цикла и апоптоза 1) и ассоциированного с Ago2 микроRISC, стабилизируя этот комплекс, что приводит к увеличению экспрессии CCAR1. Также в этом исследовании было показано, что 5'-НТО CCAR1 может выполнять функцию естественного стабилизатора микроРНК-1254 (наподобие искусственно синтезированных молекул «miRancer», призванных стабилизировать ассоциированные с ними микроРНК). Показано, что такое взаимодействие повторно сенситизирует клетки рака молочной железы (РМЖ) к тамоксифену [19].

Другим необычным явлением оказалось существование микроРНК, обладающей способностью подавлять или активировать трансляцию в зависимости от степени её комплементарности мишени; для обоих процессов необходимо наличие белка Ago. Такого рода микроРНК была обнаружена в лямблиях и получила название микроРНК-3. В лямблиях микроРНК-3 подавляет трансляцию мРНК гистона H2A за счёт не полностью комплементарного спаривания, но увеличивает трансляцию, когда мРНК-мишень полностью комплементарна [20]. На *T. thermophilus* было показано, что наличие некомплементарного спаривания в позициях нуклеотида 10 или 11 в дуплексе микроРНК / мРНК-мишень делает мРНК-мишень устойчивой к расщеплению Ago [21]. Существуют и другие примеры двойной роли микроРНК в различных организмах. МикроРНК могут влиять на уровень мРНК, микро- и рибонуклеопротеинов как напрямую, так и опосредованно, регулируя активность промоторов своих мишеней. Было обнаружено, что микроРНК-369-3 у человека активирует трансляцию мРНК TNF- α во время остановки клеточного цикла, но подавляет её же в пролиферирующих клетках [18]. Все эти данные свидетельствуют о том, что описанные функции микроРНК в цитоплазме многообраз-

ны и выходят за рамки канонических представлений об их роли в организме как негативных регуляторов трансляции.

ФУНКЦИИ микроРНК В ЯДРЕ

Долгое время в литературе, посвящённой изучению биогенеза и функциям микроРНК, существовало утверждение о том, что после завершения биогенеза микроРНК остаются в цитоплазме клетки, однако в 2004 г. Meister et al. обнаружили высокое содержание микроРНК-21 в ядрах клеток линии аденокарциномы HeLa [22]. Чуть позже несколько исследований подтвердили существование зрелых микроРНК не только в цитоплазматической, но и в ядерной фракции. Позднее с помощью РНК-секвенирования были идентифицированы сотни микроРНК в ядрах различных типов клеток. Часть результатов были подтверждены с применением методов Northern blot, RT-qPCR, RT-PCR и *in situ* гибридизации (ISH), которые исключают сигналы предшественников микроРНК [23]. Рассматриваются три возможных механизма ядерной локализации: 1) присутствие сигнала ядерной локализации в последовательности микроРНК, что предопределяет ее транспортировку в ядро; 2) существование независимого ядерного биогенеза микроРНК; 3) челночный перенос микроРНК из цитоплазмы в ядро с помощью комплекса RISC [24] (рис. 2).

Механизмы транспорта микроРНК в ядро. Наличие мотивов ядерной локализации было показано для микроРНК-29b и микроРНК семейства let-7 [24]. МикроРНК-29b, относящаяся к семейству микроРНК-29, является одной из наиболее изученных «ядерных» микроРНК. Она отличается от других членов семейства наличием уридина в 10-м положении и AGUGUU-мотива на 3'-конце (позиции 18–23), который отвечает за перемещение микроРНК-29b в ядро. В ядрах клеток эмбриональной клеточной линии C166 были обнаружены две другие микроРНК того же семейства [25]. Результаты исследований показали, что в отличие от микроРНК-29b, микроРНК-29a/c не имеют AGUGGU-мотива на 3'-конце, однако в большей степени локализуются в ядре [25], что позволяет предполагать существование и других механизмов, отвечающих за транспорт микроРНК в ядро клетки.

Кроме того, микроРНК, имеющие мотивы 5'-UUGCAUAGU-3' и 5'-AGGUUGKSUG-3', где К — уридин или гуанин, обнаружены в ядрах клеток эндотелия желточного мешка мыши. Эти последовательности присутствуют в основном в микроРНК семейства let-7 [25]. Более того, при-

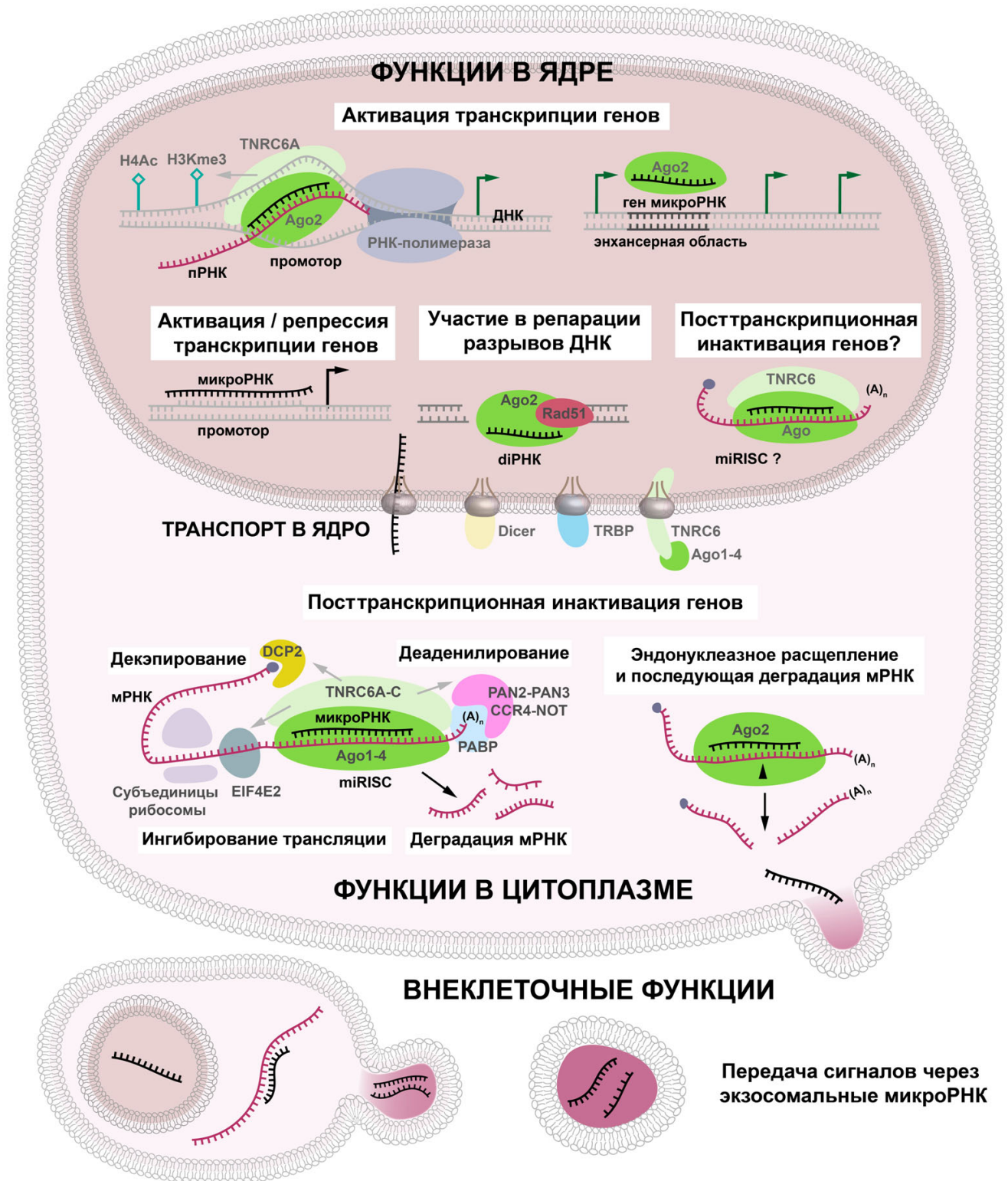


Рис. 2. Функции микроРНК в цитоплазме и ядре клетки, а также внеклеточные функции микроРНК в составе экзосом. Классическая функция микроРНК в цитоплазме клеток, состоящая в инициации деградации мРНК, расширена возможностью микроРНК проникать из цитоплазмы в ядро и участвовать в таких процессах, как активация или репрессия транскрипции генов, участие в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, а также, возможно, в посттранскрипционной инактивации генов (ПТИГ). Секретируемые в составе экзосом микроРНК могут осуществлять все эти функции в клетках-реципиентах как непосредственно в зоне высвобождения экзосом, так и транспортируясь с током крови в различные органы и ткани

мерно треть ядерных микроРНК имеет консенсусную последовательность ASUS, где S — гуанин или цитозин. В целом, можно с уверенностью говорить о существовании последовательностей в структуре микроРНК, облегчающих их транспорт в ядро с участием РНК-связывающих белков, однако конкретный механизм и белки, принимающие в нем участие, до сих пор не известны.

Компоненты комплекса RISC, впервые идентифицированные в цитоплазме, такие как Ago1–4, TRBP и TNRC6A, также обнаружены в ядрах клеток млекопитающих [26]. Наличие этих факторов само по себе не является гарантией того, что ядерные микроРНК будут «загружаться» с RISC, так как для формирования функционального комплекса также необходимы белки HSP90, TRAX и TSN, находящиеся исключительно в цитоплазме [27]. Можно предположить, что часть ядерных микроРНК не имеют определенных функций и деградируют в ядре уже после процессинга ферментами Drosha и Dicer [24].

Появляются также данные, свидетельствующие об участии неканонических белков-погрузчиков в формировании комплекса RISC. Одним из кандидатов на эту роль является белок AUF1, который способен связывать микроРНК семейства let-7 и циркулировать между ядром и цитоплазмой [27]. Несмотря на отсутствие ясности относительно того, может ли погрузка микроРНК в ядро происходить в составе RISC, уже появляются данные о том, что компоненты комплекса RISC могут перемещаться между ядром и цитоплазмой, выступая в роли шаттл-белков. Например, такие белки, как экспортин-1 и -5, импортин-8 и кариоферины, опосредуют перемещение белков, несущих классические сигналы ядерной локализации и экспорта через ядерный поровый комплекс [28].

Регуляция экспрессии генов микроРНК в ядре.

В настоящее время известны два механизма регуляции экспрессии генов с помощью микроРНК в ядре: активация и репрессия транскрипции. Одним из способов регуляции транскрипции генов считается связывание микроРНК с промотором этого гена. В 2008 г. Plase et al. продемонстрировали способность микроРНК-373 активировать экспрессию белка CSDC2 (белок C2, содержащий домен холодового шока) и CDH1 (E-кадгерин) путем спаривания микроРНК с промоторами этих генов в линии клеток рака простаты PC-3, однако данные об индукции не подтвердились на другой линии клеток рака простаты (LNCaP); в линии клеток колоректального рака HCT-116 при действии микроРНК-373 наблюдалась индукция только CSDC2 [29], что может указывать на

специфичность наблюдаемых эффектов, зависящих от выбранной линии клеток. Можно также предположить, что эпигенетическое состояние генома влияет на активацию генов при помощи малых РНК. Так, нацеленная на промотор гена E-кадгерина малая двухцепочечная РНК вызывает его индукцию в клетках HeLa, в которых промотор гена E-кадгерина гиперметилирован, что препятствует работе малой двухцепочечной РНК; использование двухцепочечной РНК совместно с деметилирующим агентом вызывает индукцию экспрессии E-кадгерина в клетках HeLa [30]. Кроме того, микроРНК-373 взаимодействует с последовательностями, расположенными в генах *CDH1*, *CSCD2* и *PDE4D* в клетках карциномы молочной железы MCF-7, но не в клетках HeLa [31]. Другая микроРНК-552 ингибирует экспрессию цитохрома человека P450 2E1 (*CYP2E1*), связываясь с промоторной областью гена *CYP2E1* [32]. В целом, все эти данные говорят о том, что одним из механизмов регуляции экспрессии генов-мишеней является прямое взаимодействие микроРНК с целевыми последовательностями в самих генах, а не только канонический путь через связывание с мРНК и индукцию РНК-интерференции в цитоплазме клеток.

К настоящему моменту сложилось понимание того, что компоненты комплекса RISC могут находиться не только в цитоплазме, но и в ядре, что допускает возможность их участия в посттранскрипционной инактивации генов с участием микроРНК в ядре. Возможно также, что предшественники микроРНК или другие эндонуклеарные некодирующие РНК могут деградировать в ядре. В 2013 г. Matsui et al. обнаружили, что микроРНК-589 в комплексе с Ago2 и TNRC6A взаимодействует с промотор-ассоциированной РНК циклооксигеназы-2 (*COX-2*), в результате чего экспрессия фермента увеличивается, однако механизм этого феномена не известен. В то же время при этом взаимодействии индуцируются хроматиновые метки, связанные с активацией генов, такие как H3K4me3 и ацетилирование гистона H4 (H4Ac) [33]. Контроль со стороны ПТИГ также подвергается и длинная некодирующая РНК (*lncRNA*) размером более 200 нуклеотидов, MALAT1 (транскрипт 1, ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого). MALAT1 связывается с микроРНК-9, что приводит к Ago2-зависимой деградации *lncRNA*. Еще одним примером служит работа MACC1-AS1, являющейся антисмысловой *lncRNA* из шестого интрона гена *MACC*. Основные функции этой *lncRNA* связывают с модулированием клеточной пролифера-

ции и опухолевой прогрессией при РМЖ. Однако связывание MASC1-AS1 с опухолевыми супрессорами микроРНК-384 и микроРНК-145 приводит к увеличению пролиферации клеток за счёт повышения экспрессии мРНК плейотрофина (PTN) и онкогена с-Мус [34].

Последовательности, кодирующие микроРНК, могут быть расположены в энхансерных областях белок-кодирующих генов. В недавнем исследовании было обнаружено, что микроРНК-26a-1, -339, -3179, -24-1 и -24-2 способны индуцировать экспрессию соседних генов. Так, ген микроРНК-26a-1 находится в окружении группы белок-кодирующих генов *ITGA9*, *CTDSPL*, *VILL* и *PLCD1*, и гиперэкспрессия этой микроРНК в линии клеток почечного эпителия HEK293T вызывает транскрипционную активацию двух из них — *ITGA9* и *VILL*, в то время как микроРНК-24-1 увеличивает экспрессию соседних генов, *FBP1* и *FANC* [35]. Более того, в некоторых случаях экспрессия микроРНК необходима для работы энхансеров — при их отсутствии эффект индукции транскрипции генов не наблюдается. Интересно, что для транскрипционной активации соседних генов требуется наличие Ago2 в локусе энхансера, в связи с чем был сделан вывод о том, что сама по себе микроРНК не может индуцировать активацию энхансера, что обуславливает особенности регуляции экспрессии этих генов [35].

МикроРНК могут влиять не только на процессы транскрипции генов, но также участвовать в регуляции факторов альтернативного сплайсинга, которые воздействуют на профили экспрессии различных мРНК [36]. Ярким примером служит управление микроРНК событиями альтернативного сплайсинга в постнатальном развитии сердца путем связывания с ELAV-подобными белками CELF, важными регуляторами стабильности мРНК. CELF связываются с интронами предшественников пре-мРНК в качестве посредников альтернативного сплайсинга: микроРНК-23a и -23b нацелены на мРНК белков CUGBP (CUG-связывающий белок) и CELF (ETR-3-подобный фактор). Эти белки контролируют образование почти половины сплайс-изоформ в эмбриогенезе сердца, что указывает на иерархию, в которой быстрое постнатальное повышение уровня специфических микроРНК контролирует экспрессию альтернативных регуляторов сплайсинга и их нисходящие мишени [36]. Другим примером может быть влияние микроРНК на правильный процессинг экзонов мРНК известными факторами сплайсинга *asd-2*, *hrg-2* и *smi-2*, которые в своей 3'-НТО содержат сайты связывания микроРНК. Причем было обнаружено, что при подавлении

действия микроРНК изменяется паттерн альтернативного сплайсинга соответствующих нижестоящих мишеней этих факторов сплайсинга (*unc-60*, *unc-52*, *lin-10* и *ret-1*, основные регуляторы развития *C. elegans*) [37].

За последние десять лет появилось большое количество данных, свидетельствующих об участии микроРНК в процессе репарации ДНК. Двухцепочечный разрыв (DSB) ДНК инициирует формирование микроРНК [38]. Известно, что эти микроРНК образуются из фланкирующих областей DSB-сайтов и подвергаются обработке Dicer. Такие микроРНК получили название DSB-индуцированные малые РНК (diRNA). В комплексе с Ago2 они транспортируются к DSB-сайтам, где Ago2 функционирует в роли адаптера и рекрутирует RAD51 — ключевой эукариотический фактор репарации ДНК [38]. Различные модификации ДНК, такие как окисление, метилирование, алкилирование и замена тимина на урацил, приводят к спонтанным повреждениям ДНК. Для ее защиты клетки используют механизм эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER). В процессе работы ферментов BER происходит специфическое узнавание этих повреждений и репарация ДНК. Некоторые микроРНК участвуют в регуляции компонентов BER. МикроРНК-16, -34c и -199a могут связываться с 3'-НТО урацил-ДНК-гликозилазы (UNG2), которая обеспечивает удаление урацила из ДНК в клетках опухоли [39]. Другим наглядным примером служит регулирование принимающей участие в репарации ДНК-полимеразы β (Pol β) с помощью микроРНК-499, которая также связывается с 3'-НТО мРНК Pol β и активирует ее деградацию [40].

В 2011 г. группа ученых из Китая обнаружила еще одну функцию, которую микроРНК выполняет в ядре — связывание с при-микроРНК. Так, было показано, что микроРНК-709 может связываться с при-микроРНК-15a и -16-1, ингибируя их дальнейший биогенез, что говорит о совершенно уникальной роли микроРНК в регуляции экспрессии генов [41]. Таким образом, диапазон действий микроРНК на сегодняшний день активно дополняется рядом их «ядерных» функций, в число которых входит активация/репрессия транскрипции, альтернативный сплайсинг и репарация ДНК.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ микроРНК И ИХ ФУНКЦИИ В СОСТАВЕ ЭКЗОСОМ

В многочисленных исследованиях было показано, что микроРНК способны высвобож-

даться во внеклеточную среду и быть использованы в качестве биомаркеров при различных патологиях [42]. Внеклеточные микроРНК имеют высокую стабильность: они не подвергаются деградации при комнатной температуре в течение нескольких дней, в том числе при неблагоприятных условиях (таких как сильное изменение температуры и пребывание в среде с высоким или низким рН) [43]. На данный момент известно о существовании двух типов микроРНК во внеклеточном пространстве: одни присутствуют в везикулах, таких как экзосомы, микро-везикулы и апоптотические тельца, а другие – в растворимом виде в комплексе с белками, в частности с Ago2 [44]. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) [45] и нуклеофосмин 1 (NPM1) [46] также являются молекулами, связывающими внеклеточные микроРНК. Нахождение микроРНК в комплексах необходимо для поддержания их стабильности и защиты во внеклеточной среде и в крови.

Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы диаметром 30–150 нм, секретируемые различными типами клеток и содержащие огромное количество различных соединений, в частности белков и нуклеиновых кислот [47]. Наиболее подробно состав экзосом описан в базе данных ExoCarta (<http://www.exocarta.org/>). Попадание микроРНК в экзосомы происходит под контролем белков hnRNPA2B1 и hnRNPA1, которые узнают специфические мотивы микроРНК. Описано также присутствие Ago2 совместно с микроРНК. Одним из механизмов экспорта экзосомальных микроРНК во внеклеточную среду является церамид-зависимый механизм: ингибирование nSMase 2 (нейтральной сфингомиелиназы 2), которая участвует в био-

синтезе церамида, снижает секрецию экзосом и высвобождение экзосомальных микроРНК во внеклеточную среду [48]. Вышеописанные механизмы сортировки экзосомальных микроРНК позволяют считать, что их экзоцитоз в целом является регулируемым процессом. Однако в определенных случаях (повреждение или гибель клеток) высокие концентрации микроРНК в составе экзосом считаются побочными клеточными продуктами.

В настоящее время механизмы поглощения экзосомальных микроРНК клетками изучены недостаточно. Существуют различные гипотезы о путях проникновения микроРНК в клетки. Считается, что микроРНК в составе экзосом оказываются внутри клеток путем эндоцитоза, фагоцитоза, микропиноцитоза или прямого слияния с плазматической мембраной [49]. В свою очередь, микроРНК вне экзосом могут проникать в клетку с помощью специфических рецепторов [49].

За последние несколько лет накоплены данные о внеклеточных микроРНК, выступающих в роли сигнальных молекул и выполняющих определенные функции в клетках-реципиентах как в норме (табл. 1), так и при различных патологиях. Особо следует отметить роль микроРНК в составе внеклеточных везикул в развитии и прогрессии различных типов злокачественных новообразований. После высвобождения опухолевыми клетками содержащих микроРНК экзосом происходит их поглощение клетками-реципиентами. В результате микроРНК оказываются внутри клеток и могут влиять на рост опухоли, стимулировать/ингибировать инвазию, метастазирование и опухолевый неангиогенез. Помимо влияния на клетки-реципиенты, микроРНК в составе экзосом могут изменять мик-

Таблица 1. Функции некоторых микроРНК при физиологических состояниях

Тип микроРНК	Процесс	Биообъекты, источники микроРНК	Дата публикации
МикроРНК-21-3p	стимуляция пролиферации и миграции фибробластов, индукция процессов ангиогенеза в эндотелиальных клетках	пуповинная кровь	2018 [50]
МикроРНК-214	стимуляция миграции, ангиогенеза в линии клеток HMEC-1	клеточная линия HMEC-1	2013 [51]
МикроРНК-335	подавление трансляции мРНК SOX-4 в антигенпрезентирующих клетках (APC), стимуляция иммунной системы	T-лимфоциты	2011 [52]
МикроРНК-143/145	стимуляция атеропротективных свойств в гладкомышечных клетках (SMS)	HUVECs	2012 [53]
МикроРНК-21	стимуляция регенерации аксонов периферических нервов	репаративные Шванновские клетки (rSC)	2020 [54]

Примечание. В квадратных скобках приведены ссылки на соответствующие публикации.

роокружение опухоли путем воздействия на внеклеточный матрикс, активацию и привлечение клеток иммунной системы [50–54].

В последнее время появляются данные о том, что мезенхимальные стромальные клетки (МСК) являются активными продуцентами микроРНК, в том числе в составе их секретомы. В значительной степени эти микроРНК выполняют функцию противовоспалительных и антифибротических посредников, а также способны стимулировать рост сосудов и нервов при регенерации ткани [55]. Тем не менее обнаруженная в составе секретомы МСК «антиангиогенная» микроРНК-92а [56, 57] указывает на гетерогенность популяции МСК, а также двойную функцию конкретной микроРНК [58]. В доказательство этого есть данные о том, что эффекты микроРНК-92а могут зависеть от выбранной линии клеток, условий эксперимента, клеточного микроокружения и пр. [58], а феномен гетерогенности популяции МСК был показан нашими коллегами на примере микроРНК-29с и микроРНК-21 в составе внеклеточных везикул, ассоциированных с фиброзом [59], хотя одним из хорошо описанных свойств секретомы МСК является как раз подавление фиброза [60].

Обобщая данные, можно сказать, что приоритет исследователей, изучающих микроРНК, лежит в области идентификации и выявления их функций в клетках. В то же время работ по изучению механизмов доставки и поглощения клетками-реципиентами достаточно мало. Дополнительные исследования в этом направлении раскроют новый потенциал экзосомальных микроРНК в прикладном значении.

МИКРОРНК КАК ОНКОСУПРЕССОРЫ В ПРОГРЕССИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА

На сегодняшний день почти все исследования, связанные с микроРНК, основаны на сравнении профилей экспрессии микроРНК в аберрантных и нормальных клетках. Такой подход используется и при изучении функции микроРНК в патогенезе рака, что в результате дает информацию о ранее неизвестных микроРНК, которые могут выступать в качестве онкосупрессоров или онкогенов [5]. МикроРНК-супрессоры опухолей обычно предотвращают развитие опухоли, ингибируя онкогены и/или гены, контролирующие клеточную дифференцировку и апоптоз. Ниже на примере нескольких хорошо изученных микроРНК будут рассмотрены молекулярные механизмы онкосупрессивных свойств микроРНК, влияющих на инвазию

и метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход, а также пролиферацию и дифференцировку клеток опухоли.

При исследовании роли микроРНК-532-3р в развитии рака простаты было установлено, что её гиперэкспрессия *in vitro* подавляет инвазию и миграцию клеток рака простаты РС-3 за счёт прямого ингибирования экспрессии факторов транскрипции TRAF1/2/4 и снижения активности транскрипционного фактора NF-κB. Гиперэкспрессия микроРНК-532-3р *in vivo* ингибирует способность клеток РС-3 к метастазированию в костную ткань по сравнению с клетками контрольной группы [61]. Подобный механизм описан также для микроРНК-3664-5р и -145-5р, которые подавляют прогрессию опухоли, связываясь с посредниками NF-κB сигнального пути и инактивируя его, что в конечном счёте тормозит инвазию, миграцию и метастазирование опухолевых клеток различного происхождения [62, 63].

Другим хорошо описанным способом, с помощью которого микроРНК могут контролировать рост и метастазирование опухоли, является подавление эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), играющего одну из ведущих ролей в канцерогенезе, запуская метастазирование и поддерживая химиорезистентность клеток опухоли. На примере подавления экспрессии микроРНК-2392 была показана её функция по сдерживанию инвазии, миграции и метастазирования клеток рака желудка *in vitro* и *in vivo*. Мишенями этой микроРНК служат гены *MAML3* и *WHSC1* и их нисходящие мишени *Slug* и *Twist1* соответственно, которые являются транскрипционными репрессорами гена *CDH1*, экспрессия которого поддерживает эпителиальный фенотип опухолевых клеток и препятствует появлению в них мезенхимальных маркеров, свойственных мигрирующим клеткам [64]. Такая особенность микроРНК-2392 ингибировать процесс ЭМП позволяет рассматривать её как перспективную мишень в лечении высокометастатической аденокарциномы желудка. Ещё одним онкосупрессором, подавляющим ЭМП, вероятно, является микроРНК-143-5р. Используя подход подавления экспрессии микроРНК, была показана её способность снижать экспрессию факторов *HIF-1α* и *Twist1*, а также ингибировать ЭМП в клетках рака желчного пузыря [65].

Нарушение сигнального пути Wnt/β-катенина/TCF в клетках опухоли может быть причиной её гиперпролиферации, дедифференцировки и химиорезистентности [66]. В одной из недавних работ была показана способность микроРНК-148а в клетках рака поджелудочной железы PANC-1 *in vitro* и *in vivo* подавлять Wnt/β-катенин-опосредованную пролифера-

цию и инвазию, а также инициировать апоптоз путём индукции онкосупрессора *MEG-3* (maternally expressed gene-3) [67]. Ещё одной микроРНК, способной влиять на сигнальный путь Wnt/ β -катенина, а также ЭМП, функционируя как опухолевый супрессор, является микроРНК-506. Подавляя экспрессию гомеобоксного белка LHX2 и фактора транскрипции TCF4, а также снижая активность Wnt/ β -катенина и фактора транскрипции Twist на ксенографтной модели, была показана способность гиперэкспрессии микроРНК-506 *in vivo* запускать апоптоз и подавлять метастазирование клеток рака носоглотки в лимфатических узлы; лабораторные результаты, полученные экспериментальным путём, проходят дальнейшую проверку в клинических образцах [68].

Несмотря на то что онкосупрессивные свойства микроРНК привлекают онкологов в качестве потенциального терапевтического подхода, требуется более тщательное их изучение. Настораживает, в частности, пример микроРНК-532-3р, которая может быть онкосупрессором при раке простаты [61], но высокая экспрессия которой способствует прогрессии аденокарциномы лёгких, т.е. она работает в качестве онкогена [69]. Подробно функции микроРНК как онкогенов рассмотрены ниже.

МИКРОРНК КАК ОНКОГЕНЫ В ПРОГРЕССИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА

МикроРНК, экспрессия которых повышена в опухолях, могут рассматриваться как онкогены, способствующие прогрессированию и метастазированию опухоли, ингибируя гены-супрессоры опухоли и/или гены, контролирующие клеточную дифференцировку или апоптоз. В 2009 г. для обозначения микроРНК, ассоциированных с метастазами, был предложен термин *metastamiR* [70], с тех пор микроРНК в метастазировании активно исследуются. Метастазирование является этапом опухолевой прогрессии, характеризующим негативное течение онкологических заболеваний. Это сложный многоступенчатый процесс, который включает в себя распространение клеток опухоли из первичного узла в окружающую строму (инвазия), кровь или лимфу и отдаленные органы и ткани. В таблице 2 суммированы функции наиболее известных микроРНК, имеющих отношение к прогрессии опухоли.

Опухолевые клетки являются активными продуцентами внеклеточных везикул с микроРНК в их составе, с помощью которых они

могут «обмениваться» информацией с окружающей опухоль стромой [98]. Процессу инвазии предшествует ремоделирование опухолевой ниши, разрушение структурных белков и межклеточных контактов, что облегчает проникновение опухолевых клеток в сосудистое русло. Было показано, что высокометастатические клетки РМЖ в составе экзосом высвобождают микроРНК-105, которая снижает экспрессию белка плотных контактов ZO-1 в эндотелиальных клетках, нарушая барьерную функцию и облегчая инвазию клеток опухоли сквозь стенку сосуда [71]. Стимуляция опухолевого неоангиогенеза также напрямую связана с ростом опухолевого узла и его метастазированием. Было показано, что нейтральная сфингомиелиназа *nSMase2* в составе экзосом эндотелиальных клеток HUVECs регулирует экспрессию микроРНК-210 в клетках РМЖ; в свою очередь, экзосомальная микроРНК-210 стимулирует ангиогенез и метастазирование за счёт влияния на экспрессию *Ephrin-A3* [72].

Другим характерным признаком опухолевой прогрессии является изменение метаболизма глюкозы не только в опухолевых клетках, но и метастатических нишах. В исследовании Fong et al. было продемонстрировано действие микроРНК-122, выделенной в составе экзосом опухолевых клеток РМЖ, на нормальные лёгочные фибробласты и астроциты – клетки, типичные для мест метастазирования при РМЖ. В частности, под влиянием «опухолевых» экзосом авторами было обнаружено снижение экспрессии гликолитического фермента пируваткиназы в нормальных клетках как *in vitro*, так и *in vivo* [73]. Данное перепрограммирование системного метаболизма может приводить к большей доступности глюкозы для опухолевых клеток, способствовать опухолевой прогрессии и формированию благоприятной среды в метастатической нише.

При раке предстательной железы наиболее часто наблюдаются метастазы в костную ткань и разрушение остеобластов, однако механизм такого «направленного» метастазирования в костную ткань и избирательного поражения остеобластов не известен. Было показано, что микроРНК-940 в составе экзосом опухолевых клеток стимулирует остеогенную дифференцировку МСК человека *in vitro*, и индуцирует образование обширных остеобластических и остеолитических метастазов *in vivo* у мышей [78]. Тот факт, что МСК являются резидентами костной ткани и могут дифференцироваться в остеогенном направлении, свидетельствует в пользу того, что микроРНК клеток опухоли перепрограммируют метастатическую нишу, формируя в ней благо-

Таблица 2. МикроРНК, вовлеченные в процессы онкогенеза и метастазирования различных типов рака

МикроРНК	Клеточная мишень	Процесс, регулируемый микроРНК	Тип рака	Дата публикации
МикроРНК-105	ZO 1	нарушение барьерной функции эндотелия	рак молочной железы	2014 [71]
МикроРНК-210	Ephrin-A3	ангиогенез		2013 [72]
МикроРНК-122	PKM	изменение метаболизма глюкозы		2015 [73]
Семейство микроРНК-200	Zeb1 Zeb2	активация МЭП		2014 [74]
МикроРНК-615-3p	PICK1	активация ЭМП		2020 [75]
МикроРНК-222	LBR	стимуляция инвазии и миграции		2019 [76]
МикроРНК-665	NR4A3	активация ЭМП инвазия		2019 [77]
МикроРНК-940	ARHGAP1 FAM134A	индукция остеобластических поражений	рак предстательной железы	2018 [78]
МикроРНК-21	TLR7	индукция секреции провоспалительных цитокинов	рак лёгкого	2012 [79]
МикроРНК-29a	TLR8	индукция секреции провоспалительных цитокинов		2012 [79]
МикроРНК-26a-5p	ITGβ8	миграция инвазия		2018 [80]
МикроРНК-214	SUFU	активация ЭМП		2018 [81]
МикроРНК-490-3p	PCBP1	активация ЭМП миграция инвазия		2016 [82]
МикроРНК-1247-3p	B4GALT3	индукция секреции провоспалительных цитокинов	рак печени	2018 [83]
МикроРНК-190	PHLPP1	активация ЭМП		2018 [84]
МикроРНК-92a-3p	PTEN	активация ЭМП		2020 [85]
МикроРНК-135a	GSK3β	активация ЭМП	рак мочевого пузыря	2018 [86]
МикроРНК-221	STMN1	активация ЭМП		2015 [87]
МикроРНК-301b	EGR1	активация ЭМП		2017 [88]
МикроРНК-301a	SOCS5	ангиогенез усиление миграции опухолевых клеток	рак поджелудочной железы	2020 [89]
МикроРНК-196a-5p	IκBα	активация ЭМП миграция инвазия	рак кишечника	2019 [90]
МикроРНК-188-5p	PTEN	миграция инвазия	рак желудка	2019 [91]
МикроРНК-187	FOXA2	миграция инвазия		2017 [92]
МикроРНК-155-5p	TP53INP1	миграции инвазия	рак шейки матки	2019 [93]

Окончание таблицы 2

МикроРНК	Клеточная мишень	Процесс, регулируемый микроРНК	Тип рака	Дата публикации
МикроРНК-652	RORA	миграция инвазия	рак эндометрия	2018 [94]
МикроРНК-590-3р	FOXA2	миграция инвазия	рак яичников	2018 [95]
МикроРНК-504	TP53INP1	миграция инвазия	рак костей	2017 [96]
МикроРНК-144-3р	ARID1A	миграция инвазия	рак почек	2017 [97]

Примечание. В квадратных скобках приведены ссылки на соответствующие публикации.

приятную среду для формирования вторичного опухолевого узла.

Секреция провоспалительных цитокинов клетками опухоли также может изменять опухолевое микроокружение, стимулируя рост и инвазию клеток опухоли. Показано, что связывание микроРНК-21 и микроРНК-29а, полученных из экзосом линий клеток опухоли лёгкого А-549 и SK-MES, с Toll-подобными рецепторами 8 и 7 (TLR8, TLR7) приводит к активации этих рецепторов в иммунных клетках. В результате чего инициируется фактор транскрипции NF-κB и запускается секреция цитокинов, которые далее могут активировать микроокружение опухоли, способствовать инвазии опухолевых клеток и появлению вторичных очагов опухолевого роста [79]. В другом исследовании было показано, что клетки высокометастатической гепатоклеточной карциномы в составе экзосом секретируют микроРНК-1247-3р, которая непосредственно нацелена на ген *B4GALT3*, приводящий к активации β1-интегрин/NF-κB сигнального пути в фибробластах, которые перепрограммируются в реактивные, т.н. опухоль-ассоциированные фибробласты. Такие клетки дополнительно способствуют прогрессированию заболевания, секретируя провоспалительные цитокины IL-6 и IL-8 и формируя реактивное опухолевое микроокружение [83].

Способность опухолевых клеток к метастазированию служит предиктором, определяющим неблагоприятный онкологический прогноз, т.к. одним из параметров диагностики является оценка инвазивного статуса первичного опухолевого узла. На примере микроРНК-188-5р была показана способность микроРНК провоцировать метастазирование линий клеток рака желудка AGS и MGC803, усиливая их инвазивные способности и увеличивая число метастазов в легкие [91].

Известно, что в сыворотке крови онкологических пациентов с подтвержденными метастазами повышается уровень микроРНК-200, регулирующей ЭМП [99]. Семейство микроРНК-200 включает, в частности, микроРНК-200а, -200b, -200с, -429, -141. Основной их функцией является подавление ЭМП и запуск обратного, мезенхимально-эпителиального перехода, МЭП. Механизмом этого процесса является прямое связывание микроРНК-200 с транскрипционными факторами *Zeb1/2* и их ингибирование, а также дальнейшая репрессия многих мезенхимальных генов [99]. Исследования Lee et al. *in vitro* показали, что экзосомальная микроРНК-200, выделенная из клеточной линии высокометастатического РМЖ, поглощается клетками неметастатической линии опухолевых клеток молочной железы, что приводит к изменению экспрессии генов в них и активации МЭП [74]. В наших исследованиях было обнаружено, что при выключении гена *uPAR* в клетках нейробластомы Neuro2a происходит повышение экспрессии микроРНК-34с-5р и снижение экспрессии микроРНК-141-3р, -28а-5р, -291-3р и -295-5р. Используя методы биоинформатического анализа, мы выявили кластеры генов-мишеней указанных микроРНК и определили среди них группы генов, ответственных за ЭМП (*Snai1*, *Zeb2*), индукцию апоптоза (*Bcl6*, *p21*), пролиферацию (*Afp1*), адгезию и миграцию клеток (*CD93*, *ITGAV*), а также участвующих в биогенезе экзосом (*TSPAN2*, *TSPAN11*, *Rab11b*, *Rab21*) [100].

Совместно приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что способность опухоли к метастазированию и формированию вторичных очагов опухолевого роста может быть приобретена посредством секреции везикул, содержащих микроРНК, способных выступать в роли гуморальных посредников, регулирующих меж-

клеточные коммуникации, ремоделирование внеклеточного матрикса и перепрограммирование премеастатической ниши при метастазировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что в процессах онкогенеза и метастазирования опухолевые клетки могут паракринно оказывать эффекты далеко за пределами их непосредственного микроокружения за счёт продукции внеклеточных везикул и входящих в их состав белков, микроРНК, рецепторов и их сигнальных посредников. Входящие в состав внеклеточных везикул микроРНК могут быть маркерами химиорезистентности опухоли и активного фиброза окружающей опухоль ткани. В этой связи использование микроРНК с целью диагностики и в качестве мишеней для терапевтического воздействия существенно расширяет арсенал имеющихся подходов в онкологии, т.к. использование экзосом с микроРНК лишено побочных эффектов и ограничений клеточных технологий.

Хочется отдельно подчеркнуть, что биоинформатические методы поиска мишеней микроРНК основываются на выявлении комплементарных им последовательностям в составе 3'-НТО мРНК-мишени, значительно ускоряя и упрощая задачу. Подходы, основанные на анализе прямого взаимодействия микроРНК с целевыми последовательностями в самих генах или даже с белками, используются редко. Большие надежды возлагают на идентификацию рецепторов микроРНК, которые, как предполагается, и будут определять эндоцитоз микроРНК и специфичность вызываемых ими эффектов в клетках-мишенях. На примере хорошо изучен-

ной микроРНК let-7i уже показаны не только её «классические» функции регуляции экспрессии генов, сдерживания инвазии клеток опухоли, но и уникальная способность работать как лиганд Toll-подобных рецепторов [101], активируя специфическую TLR-зависимую сигнализацию. Учитывая важную роль этих рецепторов в формировании противоопухолевого иммунитета, можно предположить, что использование let-7i в составе экзосом может стать эффективным противоопухолевым методом лечения.

Обобщая имеющиеся данные об экспрессии и функционировании микроРНК в составе экзосом, можно сказать, что они обладают свойствами гуморальных посредников при онкогенезе. Возможно, они не только отражают характер онкогенеза в первичном очаге, но также способны к активному перепрограммированию клеток в составе метастатической ниши. В этой связи использование подходов, сдерживающих синтез онкогенных микроРНК, или использование антисмысловых последовательностей будет актуальным как для подавления роста первичной опухоли и блокирования её инвазии/метастазирования, так и для препятствования формированию вторичных опухолевых узлов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 20-015-00186).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо проведенных авторами исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee, R. C., Feinbaum, R. L., and Ambros, V. (1993) The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*, *Cell*, **75**, 843-854, doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y.
2. Slack, F. J., Basson, M., Liu, Z. C., Ambros, V., Horvitz, H. R., and Ruvkun, G. (2000) The *lin-41* RBCC gene acts in the *C. elegans* heterochronic pathway between the *let-7* regulatory RNA and the LIN-29 transcription factor, *Mol. Cell*, **5**, 659-669, doi: 10.1016/s1097-2765(00)80245-2.
3. Pasquinelli, A. E., Reinhart, B. J., Slack, F., Martindale, M. Q., Kuroda, M. I., et al. (2000) Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA, *Nature*, **408**, 86-89, doi: 10.1038/35040556.
4. Broughton, J. P., Lovci, M. T., Huang, J. L., Yeo, G. W., and Pasquinelli, A. E. (2016) Pairing beyond the seed supports microRNA targeting specificity, *Mol Cell*, **64**, 320-333, doi: 10.1016/j.molcel.2016.09.004.
5. Zacharias, F., George, D., Michail, D., Ioannis, P., Marianna, T., et al. (2020) MicroRNAs determining carcinogenesis by regulating oncogenes and tumor suppressor genes during cell cycle, *MicroRNA*, **9**, 82-92, doi: 10.2174/2211536608666190919161849.
6. Lee, Y., Kim, M., Han, J., Yeom, K.-H., Lee, S., et al. (2004) MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II, *EMBO J.*, **23**, 4051-4060, doi: 10.1038/sj.emboj.7600385.
7. Berezikov, E., Chung, W.-J., Willis, J., Cuppen, E., and Lai, E. C. (2007) Mammalian mirtron genes, *Mol. Cell*, **28**, 328-336, doi: 10.1016/j.molcel.2007.09.028.
8. Ruby, J. G., Jan, C. H., and Bartel, D. P. (2007) Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing, *Nature*, **448**, 83-86, doi: 10.1038/nature05983.

9. Rorbach, G., Unold, O., and Konopka, B. M. (2018) Distinguishing mirtrons from canonical miRNAs with data exploration and machine learning methods, *Sci. Rep.*, **8**, doi: 10.1038/s41598-018-25578-3.
10. Cifuentes, D., Xue, H., Taylor, D. W., Patnode, H., Mishima, Y., et al. (2010) A Novel miRNA processing pathway independent of dicer requires argonaute2 catalytic activity, *Science*, **328**, 1694-1698, doi: 10.1126/science.1190809.
11. Huntzinger, E., and Izaurralde, E. (2011) Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay, *Nat. Rev. Genet.*, **12**, 99-110, doi: 10.1038/nrg2936.
12. Kehl, T., Backes, C., Kern, F., Fehlmann, T., Ludwig, N., et al. (2017) About miRNAs, miRNA seeds, target genes and target pathways, *Oncotarget*, **8**, 107167-107175, doi: 10.18632/oncotarget.22363.
13. Kawamata, T., and Tomari, Y. (2010) Making RISC, *Trends Biochem. Sci.*, **35**, 368-376, doi: 10.1016/j.tibs.2010.03.009.
14. Lewis, B. P., Burge, C. B., and Bartel, D. P. (2005) Conserved Seed Pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets, *Cell*, **120**, 15-20, doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035.
15. Nussbacher, J. K., and Yeo, G. W. (2018) Systematic discovery of RNA binding proteins that regulate microRNA levels, *Mol. Cell*, **69**, 1005-1016.e7, doi: 10.1016/j.molcel.2018.02.012.
16. Behm-Ansmant, I., Rehwinkel, J., Doerks, T., Stark, A., Bork, P., and Izaurralde, E. (2006) mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4: NOT deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes, *Genes Dev.*, **20**, 1885-1898, doi: 10.1101/gad.1424106.
17. Gingras, A.-C., Raught, B., and Sonenberg, N. (1999) eIF4 initiation factors: effectors of mRNA recruitment to ribosomes and regulators of translation, *Ann. Rev. Biochem.*, **68**, 913-963, doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.913.
18. Vasudevan, S., Tong, Y., and Steitz, J. A. (2007) Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation, *Science*, **318**, 1931-1934, doi: 10.1126/science.1149460.
19. Li, G., Wu, X., Qian, W., Cai, H., Sun, X., et al. (2016) CCAR1 5' UTR as a natural miRancer of miR-1254 overrides tamoxifen resistance, *Cell Res.*, **26**, 655-673, doi: 10.1038/cr.2016.32.
20. Saraiya, A. A., Li, W., and Wang, C. C. (2013) Transition of a microRNA from repressing to activating translation depending on the extent of base pairing with the target, *PLoS One*, **8**, e55672, doi: 10.1371/journal.pone.0055672.
21. Wang, Y., Juranek, S., Li, H., Sheng, G., Tuschl, T., and Patel, D. J. (2008) Structure of an argonaute silencing complex with a seed-containing guide DNA and target RNA duplex, *Nature*, **456**, 921-926, doi: 10.1038/nature07666.
22. Meister, G., Landthaler, M., Patkaniowska, A., Dorsett, Y., Teng, G., and Tuschl, T. (2004) Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs, *Mol. Cell*, **15**, 185-197, doi: 10.1016/j.molcel.2004.07.007.
23. Wong, J. J., Ritchie, W., Gao, D., Lau, K. A., Gonzalez, M., et al. (2014) Identification of nuclear-enriched miRNAs during mouse granulopoiesis, *J. Hematol. Oncol.*, **7**, 42, doi: 10.1186/1756-8722-7-42.
24. Stavast, C. J., and Erkeland, S. J. (2019) The non-canonical aspects of microRNAs: many roads to gene regulation, *Cells*, **8**, 1465, doi: 10.3390/cells8111465.
25. Turunen, T. A., Roberts, T. C., Laitinen, P., Väänänen, M.-A., Korhonen, P., et al. (2019) Changes in nuclear and cytoplasmic microRNA distribution in response to hypoxic stress, *Sci. Rep.*, **9**, doi: 10.1038/s41598-019-46841-1.
26. Sarshad, A. A., Juan, A. H., Muler, A. I. C., Anastasakis, D. G., Wang, X., et al. (2018) Argonaute-miRNA complexes silence target mRNAs in the nucleus of mammalian stem cells, *Mol. Cell*, **71**, 1040-1050.e8, doi: 10.1016/j.molcel.2018.07.020.
27. Yoon, J.-H., Jo, M. H., White, E. J. F., De, S., Hafner, M., et al. (2015) AUF1 promotes let-7b loading on Argonaute 2, *Genes Dev.*, **29**, 1599-1604, doi: 10.1101/gad.263749.115.
28. Schraivogel, D., Schindler, S. G., Danner, J., Kremmer, E., Pfaff, J., et al. (2015) Importin- β facilitates nuclear import of human GW proteins and balances cytoplasmic gene silencing protein levels, *Nucleic Acids Res.*, **43**, 7447-7461, doi: 10.1093/nar/gkv705.
29. Place, R. F., Li, L.-C., Pookot, D., Noonan, E. J., and Dahiya, R. (2008) MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 1608-1613, doi: 10.1073/pnas.0707594105.
30. Li, L.-C., Okino, S. T., Zhao, H., Pookot, D., Place, R. F., et al. (2006) Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 17337-17342, doi: 10.1073/pnas.0607015103.
31. Xun, Y., Tang, Y., Hu, L., Xiao, H., Long, S., et al. (2019) Purification and identification of miRNA target sites in genome using DNA affinity precipitation, *Front. Genet.*, **10**, doi: 10.3389/fgene.2019.00778.
32. Miao, L., Yao, H., Li, C., Pu, M., Yao, X., et al. (2016) A dual inhibition: microRNA-552 suppresses both transcription and translation of cytochrome P450 2E1, *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mechanisms*, **1859**, 650-662, doi: 10.1016/j.bbagr.2016.02.016.
33. Matsui, M., Chu, Y., Zhang, H., Gagnon, K. T., Shaikh, S., et al. (2013) Promoter RNA links transcriptional regulation of inflammatory pathway genes, *Nucleic Acids Res.*, **41**, 10086-10109, doi: 10.1093/nar/gkt777.
34. Zhang, X., Zhou, Y., Chen, S., Li, W., Chen, W., and Gu, W. (2019) LncRNA MACC1-AS1 sponges multiple miRNAs and RNA-binding protein PTBP1, *Oncogenesis*, **8**, doi: 10.1038/s41389-019-0182-7.
35. Xiao, M., Li, J., Li, W., Wang, Y., Wu, F., et al. (2016) MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger, *RNA Biol.*, **14**, 1326-1334, doi: 10.1080/15476286.2015.1112487.
36. Kalsotra, A., Wang, K., Li, P. F., and Cooper, T. A. (2010) MicroRNAs coordinate an alternative splicing network during mouse postnatal heart development, *Genes Dev.*, **24**, 653-658, doi: 10.1101/gad.1894310.
37. Kotagama, K., Schorr, A. L., Steber, H. S., and Mangone, M. (2018) MiRNA activity contributes to accurate RNA splicing in *C. elegans* intestine and body muscle tissues, *bioRxiv*, doi: 10.1101/479832.
38. Gao, M., Wei, W., Li, M.-M., Wu, Y.-S., Ba, Z., et al. (2014) Ago2 facilitates Rad51 recruitment and DNA double-strand break repair by homologous recombination, *Cell Res.*, **24**, 532-541, doi: 10.1038/cr.2014.36.
39. Hegre, S. A., Sætrom, P., Aas, P. A., Pettersen, H. S., Otterlei, M., and Krokan, H. E. (2013) Multiple microRNAs may regulate the DNA repair enzyme uracil-DNA glycosylase, *DNA Rep.*, **12**, 80-86, doi: 10.1016/j.dnarep.2012.10.007.
40. Wang, Y., Feng, J., Zang, W., Du, Y., Chen, X., et al. (2015) MiR-499 enhances the cisplatin sensitivity of esophageal carcinoma cell lines by targeting DNA polymerase β , *Cell. Physiol. Biochem.*, **36**, 1587-1596, doi: 10.1159/000430321.
41. Tang, R., Li, L., Zhu, D., Hou, D., Cao, T., et al. (2011) Mouse miRNA-709 directly regulates miRNA-15a/16-1

- biogenesis at the posttranscriptional level in the nucleus: evidence for a microRNA hierarchy system, *Cell Res.*, **22**, 504-515, doi: 10.1038/cr.2011.137.
42. Pereira-da-Silva, T., Coutinho Cruz, M., Carrusca, C., Cruz Ferreira, R., Napoleão, P., and Mota Carmo, M. (2018) Circulating microRNA profiles in different arterial territories of stable atherosclerotic disease: a systematic review, *Am. J. Cardiovasc. Disease*, **8**, 1-13.
 43. Turchinovich, A., Weiz, L., Langheinz, A., and Burwinkel, B. (2011) Characterization of extracellular circulating microRNA, *Nucleic Acids Res.*, **39**, 7223-7233, doi: 10.1093/nar/gkr254.
 44. Turchinovich, A., and Burwinkel, B. (2012) Distinct Ago1 and Ago2 associated miRNA profiles in human cells and blood plasma, *RNA Biol.*, **9**, 1066-1075, doi: 10.4161/rna.21083.
 45. Canfrán-Duque, A., Lin, C.-S., Goedeke, L., Suárez, Y., and Fernández-Hernando, C. (2016) Micro-RNAs and high-density lipoprotein metabolism, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **36**, 1076-1084, doi: 10.1161/atvbaha.116.307028.
 46. Hasan, S., Gadewal, N., Aher, S., Kumar, R., Varma, A., and Khattry, N. (2018) Identification of miRNA-mRNA network in NPM1 mutated acute myeloid leukemia, *Clin. Lymphoma Myeloma Leukemia*, **18**, S193, doi: 10.1016/j.clml.2018.07.035.
 47. Li, M., Zeringer, E., Barta, T., Schageman, J., Cheng, A., and Vlassov, A. V. (2014) Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers, *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.*, **369**, 20130502-20130502, doi: 10.1098/rstb.2013.0502.
 48. Kubota, S., Chiba, M., Watanabe, M., Sakamoto, M., and Watanabe, N. (2014) Secretion of small/microRNAs including miR-638 into extracellular spaces by sphingomyelin phosphodiesterase 3, *Oncol. Rep.*, **33**, 67-73, doi: 10.3892/or.2014.3605.
 49. Tian, T., Zhu, Y.-L., Zhou, Y.-Y., Liang, G.-F., Wang, Y.-Y., et al. (2014) Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery, *J. Biol. Chem.*, **289**, 22258-22267, doi: 10.1074/jbc.m114.588046.
 50. Hu, Y., Rao, S.-S., Wang, Z.-X., Cao, J., Tan, Y.-J., Luo, J., et al. (2018) Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function, *Theranostics*, **8**, 169-184, doi: 10.7150/thno.21234.
 51. Van Balkom, B. W. M., de Jong, O. G., Smits, M., Brummelman, J., den Ouden, K., et al. (2013) Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells, *Blood*, **121**, 3997-4006, doi: 10.1182/blood-2013-02-478925.
 52. Mittelbrunn, M., Gutiérrez-Vázquez, C., Villarroya-Beltri, C., González, S., Sánchez-Cabo, F., et al. (2011) Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells, *Nat. Commun.*, **2**, doi: 10.1038/ncomms1285.
 53. Hergenreider, E., Heydt, S., Tréguer, K., Boettger, T., Horrevoets, A. J. G., et al. (2012) Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs, *Nat. Cell Biol.*, **14**, 249-256, doi: 10.1038/ncb2441.
 54. López-Leal, R., Díaz-Viraqué, F., Catalan, R. J., Saquel, C., et al. (2020) Schwann cell reprogramming into repair cells increases exosome-loaded miRNA-21 promoting axonal growth, *J. Cell Sci.*, **133**, jcs.239004, doi: 10.1242/jcs.239004.
 55. Dong, R., Liu, Y., Yang, Y., Wang, H., Xu, Y., and Zhang, Z. (2019) MSC-derived exosomes-based therapy for peripheral nerve injury: a novel therapeutic strategy, *Biomed. Res. Int.*, **2019**, 6458237, doi: 10.1155/2019/6458237.
 56. Bonauer, A., Carmona, G., Iwasaki, M., Mione, M., Koyanagi, M., and Dimmeler, S. (2009) MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice, *Science*, **324**, 1710-1713, doi: 10.1126/science.1174381.
 57. Efimenko, A., Sagaradze, G., Akopyan, Z., Lopatina, T., and Kalinina, N. (2016) Data supporting that miR-92a suppresses angiogenic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells by down-regulating hepatocyte growth factor, *Data Brief*, **6**, 295-310, doi: 10.1016/j.dib.2015.12.021.
 58. Zhang, L., Zhou, M., Qin, G., Weintraub, N. L., and Tang, Y. (2014) MiR-92a regulates viability and angiogenesis of endothelial cells under oxidative stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **446**, 952-958, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.035.
 59. Basalova, N., Sagaradze, G., Arbatskiy, M., Evtushenko, E., Kulebyakin, K., et al. (2020) Secretome of mesenchymal stromal cells prevents myofibroblasts differentiation by transferring fibrosis-associated microRNAs within extracellular vesicles, *Cells*, **9**, 1272, doi: 10.3390/cells9051272.
 60. Chuang, H. M., Shih, T. E., Lu, K. Y., Tsai, S. F., Harn, H. J., and Ho, L. I. (2018) Mesenchymal stem cell therapy of pulmonary fibrosis: improvement with target combination, *Cell Transplant.*, **27**, 1581-1587, doi: 10.1177/0963689718787501.
 61. Wa, Q., Zou, C., Lin, Z., Huang, S., Peng, X., et al. (2020) Ectopic expression of miR-532-3p suppresses bone metastasis of prostate cancer cells via inactivating NF- κ B signaling, *Mol. Ther. Oncol.*, **17**, 267-277, doi: 10.1016/j.omto.2020.03.024.
 62. Jiao, Y., Yang, H., Qian, J., Gong, Y., Liu, H., et al. (2019) miR-3664-5P suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by attenuating the NF- κ B signaling pathway through targeting MTDH, *Int. J. Oncology.*, **54**, 845-858, doi: 10.3892/ijo.2019.4680.
 63. Jin, C., Wang, A., Liu, L., Wang, G., Li, G., and Han, Z. (2019) miR-145-5p inhibits tumor occurrence and metastasis through the NF- κ B signaling pathway by targeting TLR4 in malignant melanoma, *J. Cell. Biochem.*, **120**, 11115-11126, doi: 10.1002/jcb.28388.
 64. Li, J., Li, T., Lu, Y., Shen, G., Guo, H., et al. (2017) MiR-2392 suppresses metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting MAML3 and WHSC1 in gastric cancer, *FASEB J.*, **31**, 3774-3786, doi: 10.1096/fj.201601140RR.
 65. He, M., Zhan, M., Chen, W., Xu, S., Long, M., et al. (2017) MiR-143-5p deficiency triggers EMT and metastasis by targeting HIF-1 α in gallbladder cancer, *Cell. Physiol. Biochem.*, **42**, 2078-2092, doi: 10.1159/000479903.
 66. Zhang, Y., and Wang, X. (2020) Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer, *J. Hematol. Oncol.*, **13**, 165, doi: 10.1186/s13045-020-00990-3.
 67. Sun, Y., Zhu, Q., Zhou, M., Yang, W., Shi, H., et al. (2019) Restoration of miRNA-148a in pancreatic cancer reduces invasion and metastasis by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway via downregulating maternally expressed gene-3, *Exp. Ther. Med.*, **17**, 639-648, doi: 10.3892/etm.2018.7026.
 68. Liang, T. S., Zheng, Y. J., Wang, J., Zhao, J. Y., Yang, D. K., and Liu, Z. S. (2019) MicroRNA-506 inhibits tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through the inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating LHX2, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **38**, 97, doi: 10.1186/s13046-019-1023-4.

69. Subat, S., Inamura, K., Ninomiya, H., Nagano, H., Okumura, S., and Ishikawa, Y. (2018) Unique microRNA and mRNA interactions in EGFR-mutated lung adenocarcinoma, *J. Clin. Med.*, **7**, 419, doi: 10.3390/jcm7110419.
70. Edmonds, M. D., Hurst, D. R., Welch, D. R. (2009) Linking metastasis suppression with metastamiR regulation, *Cell Cycle*, **8**, 2673-2675, doi: 10.4161/cc.8.17.9303.
71. Zhou, W., Fong, M. Y., Min, Y., Somlo, G., Liu, L., et al. (2014) Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis, *Cancer Cell*, **25**, 501-515, doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.007.
72. Kosaka, N., Iguchi, H., Hagiwara, K., Yoshioka, Y., Takeshita, F., and Ochiya, T. (2013) Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis, *J. Biol. Chem.*, **288**, 10849-10859, doi: 10.1074/jbc.m112.446831.
73. Fong, M. Y., Zhou, W., Liu, L., Alontaga, A. Y., Chandra, M., et al. (2015) Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis, *Nat. Cell Biol.*, **17**, 183-194, doi: 10.1038/ncb3094.
74. Le, M. T. N., Hamar, P., Guo, C., Basar, E., Perdigão-Henriques, R., et al. (2014) MiR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis, *J. Clin. Invest.*, **124**, 5109-5128, doi: 10.1172/jci75695.
75. Lei, B., Wang, D., Zhang, M., Deng, Y., Jiang, H., and Li, Y. (2020) miR-615-3p promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer by targeting PICK1/TGFBRI axis, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **39**, 71, doi: 10.1186/s13046-020-01571-5.
76. Chatterjee, A., Jana, S., Chatterjee, S., Wastall, L. M., Mandal, G., et al. (2019) MicroRNA-222 reprogrammed cancer-associated fibroblasts enhance growth and metastasis of breast cancer, *Br. J. Cancer*, **121**, 679-689, doi: 10.1038/s41416-019-0566-7.
77. Zhao, X. G., Hu, J. Y., Tang, J., Yi, W., Zhang, M. Y., Deng, R., et al. (2019) miR-665 expression predicts poor survival and promotes tumor metastasis by targeting NR4A3 in breast cancer, *Cell Death Dis.*, **10**, 479, doi: 10.1038/s41419-019-1705-z.
78. Hashimoto, K., Ochi, H., Sunamura, S., Kosaka, N., Mabuchi, Y., et al. (2018) Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 2204-2209, doi: 10.1073/pnas.1717363115.
79. Fabbri, M., Paone, A., Calore, F., Galli, R., Gaudio, E., et al. (2012) MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E2110-E2116, doi: 10.1073/pnas.1209414109.
80. Song, Q., Liu, B., Li, X., Zhang, Q., Cao, L., et al. (2018) MiR-26a-5p potentiates metastasis of human lung cancer cells by regulating ITGβ8- JAK2/STAT3 axis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **501**, 494-500, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.020.
81. Liu, C., Luo, J., Zhao, Y. T., Wang, Z. Y., Zhou, J., et al. (2018) TWIST1 upregulates miR-214 to promote epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in lung adenocarcinoma, *Int. J. Mol. Med.*, **42**, 461-470, doi: 10.3892/ijmm.2018.3630.
82. Li, J., Feng, Q., Wei, X., and Yu, Y. (2016) MicroRNA-490 regulates lung cancer metastasis by targeting poly r(C)-binding protein 1, *Tumour Biol.*, **37**, 15221-15228, doi: 10.1007/s13277-016-5347-9.
83. Fang, T., Lv, H., Lv, G., Li, T., Wang, C., et al. (2018) Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer, *Nat. Commun.*, **9**, 191, doi: 10.1038/s41467-017-02583-0.
84. Xiong, Y., Wu, S., Yu, H., Wu, J., Wang, Y., et al. (2018) miR-190 promotes HCC proliferation and metastasis by targeting PHLPP1, *Exp. Cell Res.*, **371**, 185-195, doi: 10.1016/j.yexcr.2018.08.008.
85. Yang, B., Feng, X., Liu, H., Tong, R., Wu, J., et al. (2020) High-metastatic cancer cells derived exosomal miR92a-3p promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of low-metastatic cancer cells by regulating PTEN/Akt pathway in hepatocellular carcinoma, *Oncogene*, **39**, 6529-6543, doi: 10.1038/s41388-020-01450-5.
86. Mao, X. W., Xiao, J. Q., Li, Z. Y., Zheng, Y. C., and Zhang, N. (2018) Effects of microRNA-135a on the epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of bladder cancer cells by targeting GSK3β through the Wnt/β-catenin signaling pathway, *Exp. Mol. Med.*, **50**, e429, doi: 10.1038/emmm.2017.239.
87. Liu, J., Cao, J., and Zhao, X. (2015) miR-221 facilitates the TGFβ1-induced epithelial-mesenchymal transition in human bladder cancer cells by targeting STMN1, *BMC Urol.*, **15**, 36, doi: 10.1186/s12894-015-0028-3.
88. Yan, L., Wang, Y., Liang, J., Liu, Z., Sun, X., and Cai, K. (2017) MiR-301b promotes the proliferation, mobility, and epithelial-to-mesenchymal transition of bladder cancer cells by targeting EGR1, *Biochem. Cell Biol.*, **95**, 571-577, doi: 10.1139/bcb-2016-0232.
89. Hu, H., Zhang, Q., Chen, W., Wu, T., Liu, S., et al. (2020) MicroRNA-301a promotes pancreatic cancer invasion and metastasis through the JAK/STAT3 signaling pathway by targeting SOCS5, *Carcinogenesis*, **41**, 502-514, doi: 10.1093/carcin/bgz121.
90. Xin, H., Wang, C., and Liu, Z. (2019) miR-196a-5p promotes metastasis of colorectal cancer via targeting IκBα, *BMC cancer*, **19**, 30, doi: 10.1186/s12885-018-5245-1.
91. Li, Y., Yan, X., Shi, J., He, Y., Xu, J., et al. (2019) Aberrantly expressed miR-188-5p promotes gastric cancer metastasis by activating Wnt/β-catenin signaling, *BMC Cancer*, **19**, 505, doi: 10.1186/s12885-019-5731-0.
92. Li, C., Lu, S., and Shi, Y. (2017) MicroRNA-187 promotes growth and metastasis of gastric cancer by inhibiting FOXA2, *Oncol. Rep.*, **37**, 1747-1755, doi: 10.3892/or.2017.5370.
93. Li, N., Cui, T., Guo, W., Wang, D., and Mao, L. (2019) MiR-155-5p accelerates the metastasis of cervical cancer cell via targeting TP53INP1, *OncoTargets Ther.*, **12**, 3181-3196, doi: 10.2147/OTTS193097.
94. Sun, X., Dongol, S., Qiu, C., Xu, Y., Sun, C., et al. (2018) miR-652 Promotes tumor proliferation and metastasis by targeting RORA in endometrial cancer, *Mol. Cancer Res.*, **16**, 1927-1939, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0267.
95. Salem, M., O'Brien, J. A., Bernaudo, S., Shower, H., Ye, G., et al. (2018) miR-590-3p promotes ovarian cancer growth and metastasis via a novel FOXA2-versican pathway, *Cancer Res.*, **78**, 4175-4190, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3014.
96. Cai, Q., Zeng, S., Dai, X., Wu, J., and Ma, W. (2017) miR-504 promotes tumour growth and metastasis in human osteosarcoma by targeting TP53INP1, *Oncol. Rep.*, **38**, 2993-3000, doi: 10.3892/or.2017.5983.
97. Xiao, W., Lou, N., Ruan, H., Bao, L., Xiong, Z., et al. (2017) Mir-144-3p promotes cell proliferation, metastasis, sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by downregulating ARID1A, *Cell. Physiol. Biochem.*, **43**, 2420-2433, doi: 10.1159/000484395.
98. Vu, L. T., Gong, J., Pham, T. T., Kim, Y., and Le, M. (2020) microRNA exchange via extracellular vesicles in cancer, *Cell Prolif.*, **53**, e12877, doi: 10.1111/cpr.12877.

99. Madhavan, D., Zucknick, M., Wallwiener, M., Cuk, K., Modugno, C., et al. (2012) Circulating miRNAs as surrogate markers for circulating tumor cells and prognostic markers in metastatic breast cancer, *Clin. Cancer Res.*, **18**, 5972-5982, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-1407.
100. Рысенкова К. Д., Рубина К. А., Иванова К. А., Карагяур М. Н., Семина Е. В. (2019) Роль урокиназной системы в канцерогенезе и метастазировании опухолевых клеток с участием микроРНК, *Гены и клетки*, **14**, 200-200.
101. Bayraktar, R., Bertilaccio, M., and Calin, G. A. (2019) The interaction between two worlds: microRNAs and toll-like receptors, *Front. Immunol.*, **10**, 1053, doi: 10.3389/fimmu.2019.01053.

MICRORNA IN ONCOLOGY: FROM MECHANISMS OF GENE EXPRESSION REGULATION TO REPROGRAMMING OF THE METASTATIC NICHE

Review

E. V. Semina^{1,2*}, K. D. Rysenkova^{1,2}, K. E. Troyanovskiy², A. A. Shmakova¹, and K. A. Rubina²

¹ Federal State Budgetary Organization National Cardiology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121552 Moscow, Russia; E-mail: e-semina@yandex.ru

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine, 119192 Moscow, Russia

By 2003, the Human Genome project allowed revealing the complete structure of the human genome, but it appeared that 97% of the DNA did not encode any known proteins. The explanation for this emerged later, when the untranslated regions of DNA sequences were shown to encode short microRNAs and long noncoding RNAs and other nucleotide sequences involved in regulation of gene expression. First identified in the cytoplasm, miRNAs have now been discovered in all cell compartments, where their functions are not limited to degradation of the target mRNAs. Being a part of exosomes or of a protein complex, microRNAs are secreted into the extracellular milieu and are involved in morphogenesis and regeneration, oncogenesis, metastasis, and chemoresistance of cancer cells. MicroRNAs play a dual role in cancer: on one hand, they can act as oncosuppressors; on the other hand, they can stimulate cancer progression via inhibition of oncosuppressors or by stimulation of tumor neoangiogenesis and immunosuppression. The review focuses on the current landscape in the field of microRNAs biogenesis, their functions in cytoplasm and nucleus, non-canonical mechanisms of regulation of gene expression and microRNAs role in oncogenesis. The authors present their opinion on the potential role of microRNAs in the premetastatic niche organization and metastasizing *per se*.

Keywords: microRNA, RISC, Ago, biogenesis, exosomes, metastasis