

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.61-006.6:577.21

РОЛЬ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОЧКИ

Бондаренко А. Б.^{1,2}, Князева А. Р.^{1,2}, Чебуркин Ю. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чебуркин Юрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Долгоозерная, д. 43, лит. А, Санкт-Петербург, Россия, 197349.
E-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 16.06.2023
и принята к печати 07.08.2023.

РЕЗЮМЕ

В обзоре проводится анализ литературных данных о роли циркулирующих микроРНК (миРНК) при различных гистологических типах рака почки у человека. Приведены основные сведения о механизмах биогенеза данных молекул, рассмотрена их регуляторная роль. Особое внимание уделяется перспективе использования миРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров рака почки с учетом противоречивых данных, выявленных в различных исследованиях.

Ключевые слова: биомаркеры, диагностика, карциногенез, микроРНК, прогностика, рак почки, циркулирующие миРНК, экзосомы.

Для цитирования: Бондаренко А.Б., Князева А.Р., Чебуркин Ю.В. Роль микроРНК в диагностике рака почки. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):46-59. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-46-59. EDN: BAXAQW

ROLE OF MICRORNAS IN RENAL CANCER DIAGNOSTICS

Bondarenko A. B.^{1,2}, Knyazeva A. R.^{1,2}, Cheburkin Y. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Cheburkin Yuri V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Dolgoozernaya str., 43, Saint Petersburg,
Russia, 197349.
E-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru

Received 16 June 2023; accepted
07 August 2023.

ABSTRACT

The review analyzes the literature data on the role of circulating microRNAs in human kidney cancer. Basic information about the mechanisms of biogenesis of microRNAs is given, their regulatory role is considered. Particular attention is paid to the prospect of using miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers of kidney cancer, taking into account the conflicting data found in various studies.

Key words: biomarkers, carcinogenesis, circulating miRNAs, diagnostics, exosomes, kidney cancer, microRNA, prognosis.

For citation: Bondarenko AB, Knyazeva AR, Cheburkin YV. Role of microRNAs in renal cancer diagnostics. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):46-59. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-46-59. EDN: BAXAQW

Список сокращений: ГТФаза — гуанозинтрифосфатаза, миРНК, miR — микроРНК, ПКР — почечно-клеточный рак, пре-миРНК — предшественник миРНК, при-миРНК — первичная микроРНК, РНКаза III — рибонуклеаза III, DGCR8 — критический регион 8 синдрома Ди Джорджи (от англ. DiGeorge syndrome critical region 8), RISC — миРНК-индуцированный комплекс сайленсинга (от англ. miRNA-induced silencing complex).

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярный анализ, имеющий высокую диагностическую и прогностическую значимость при почечно-клеточном раке (ПКР), обеспечивает преимущества в лечении данного заболевания. Молекулярно-генетическое «профилирование» новообразований часто осложняется небольшим процентным содержанием собственно опухолевой ткани в значительно превосходящем ее по объему тканевом комплексе, состоящем из соединительнотканых элементов, нормальных эпителиальных клеток, кровеносных сосудов, клеток крови, лейкоцитарных инфильтратов и т. д. [1, 2]. Открытие специфичных для опухолевых клеток биомаркеров на основе микро-РНК (миРНК) может служить основой для обеспечения чувствительной и точной диагностики ПКР, а также способствовать поиску новых мишеней для таргетной терапии. Подтвердить это могут полученные в некоторых исследованиях математические данные о корреляции молекулярных профилей экспрессии мРНК и миРНК в биоптатах [3].

ПКР становится все более распространенным злокачественным новообразованием. Невысокая пятилетняя выживаемость, особенно при метастазировании, а также негативное влияние химиотерапии на функцию почек требуют постановки диагноза на ранних стадиях болезни и разработки лекарственных средств со сниженным системным воздействием на организм пациента. Таким образом, имеется потребность в разработке новых биомаркеров и открытии новых молекулярных мишеней с целью повышения эффективности таргетной терапии на более ранних стадиях заболевания. Циркулирующие в биологических жидкостях организма биомаркеры, такие как миРНК, потенциально представляют собой минимально инвазивный инструмент и позволяют сократить временной зазор между возникновением заболевания и началом лечения.

В данном обзоре обсуждается клиническая значимость различных циркулирующих миРНК при ПКР, раскрывается их потенциальная роль в качестве новых биомаркеров заболевания, а также

в качестве возможных мишеней, которые позволят клиницистам внедрять новые терапевтические подходы. Использование миРНК в качестве маркеров и инструментов терапии является ключом к ранней диагностике, точной оценке прогноза ПКР и оптимизации лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов, что является дополнительным шагом на пути к персонализированной медицине.

1 БИОГЕНЕЗ И МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ микроРНК

МиРНК представляют собой не кодирующие белок одноцепочечные молекулы РНК длиной 19–25 нуклеотидов, участвующие в регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции и трансляции [4].

Изменение профиля экспрессии миРНК часто наблюдается в клетках, подвергающихся канцерогенной трансформации. Гены миРНК эволюционно консервативны и могут быть расположены поодиночке или кластеризованы как в интронах, так и в экзонах генов, кодирующих белки, а также могут быть локализованы в межгенных областях и иметь собственные промоторы [5]. Гены миРНК эволюционно консервативны и могут быть расположены поодиночке или кластеризованы как в интронах, так и в экзонах генов, кодирующих белки, а также могут быть локализованы в межгенных областях и иметь собственные промоторы [5].

Этапы биогенеза миРНК и белки, участвующие в синтезе и процессинге миРНК, хорошо известны и описаны в ряде работ [6–12]. Общую схему процессинга с формированием зрелых миРНК можно представить в следующем виде (рис. 1): ДНК (гены, кодирующие миРНК) → первичная «при-миРНК» → предшественник «пре-миРНК» → зрелая миРНК [13].

Биогенез миРНК начинается в ядре, где в ходе транскрипции генов миРНК РНК-полимеразой II или III [14, 15] образуются первичные при-миРНК-транскрипты (при-миРНК, от англ. primary miRNA) длиной от нескольких сотен до десятков тысяч пар нуклеотидов [16]. Молекула при-миРНК, как правило, имеет самокомплементарные участки, образующие шпилечные структуры, представляющие собой будущие молекулы-предшественники миРНК (пре-миРНК) [12].

Образование при-миРНК-транскриптов и их дальнейший процессинг контролируется суперэнхансерами, управляющими биогенезом мастер-миРНК [17]. Данный тип молекул определяет паттерны экспрессии миРНК, которые отвечают за тканевую дифференцировку и карциногенез.

Процессинг при-миРНК сводится к узнаванию и вырезанию шпилек, содержащих пре-миРНК (длиной около 65–70 нуклеотидов), ядерным микропроцессорным комплексом, сформированным РНКазой III Drosha и РНК-связывающим белком DGCR8 [18].

Молекула пре-миРНК содержит обычно стебель шпильки из 33 пар оснований, петлю и выступающий фланкирующий конец из двух-трех нуклеотидов на 3'-конце [19].

Также существует альтернативный (неканонический) способ формирования пре-миРНК, при котором молекула пре-миРНК образуется в ходе сплайсинга, непосредственно из «миртронов» — РНК-кодирующих интронов, минуя микропроцессорный комплекс [20].

Молекула пре-миРНК переносится комплексом экспортин-5/малая ГТФаза Ran в цитоплазму, где происходит созревание миРНК [21–23]. Наряду с транспортной функцией, комплекс экспортин-5/малая ГТФаза Ran защищает пре-миРНК от расщепления клеточными экзонуклеазами и также может регулировать количество функционирующих в цитоплазме миРНК [24].

В цитоплазме пре-миРНК узнается комплексом белков TRBP/PACT/РНКазы III Dicer [25, 26]. Dicer отрезает концевую петлю от стебля шпильки и формирует зрелый дуплекс миРНК длиной 21–23 нуклеотида [27], который связывается с белком Ago2 семейства Argonaut. При этом одна из цепей дуплекса миРНК, называемая «пассажирской цепью», удаляется, а другая — «ведущая цепь», вместе с белком Ago2 формирует комплекс RISC (миРНК-индуцированный комплекс сайленсинга, от англ. miRNA-induced silencing complex) [28], который в цитоплазме обеспечивает сайленсинг генов-мишеней по механизму Ago2-опосредованной деградации мРНК, либо за счет ингибирования трансляции с образованием вторичных структур [29, 30].

Если последовательность «ведущей цепи» миРНК частично комплементарна целевой мРНК, то их связывание происходит с образованием шпилечной конструкции, препятствующей продвижению рибосомы по мРНК. Это приводит к ингибированию трансляции, при этом мРНК не разрезается, но синтез белка значительно подавляется [31, 32].

В ряде случаев также может наблюдаться полная комплементарность «ведущей цепи» миРНК

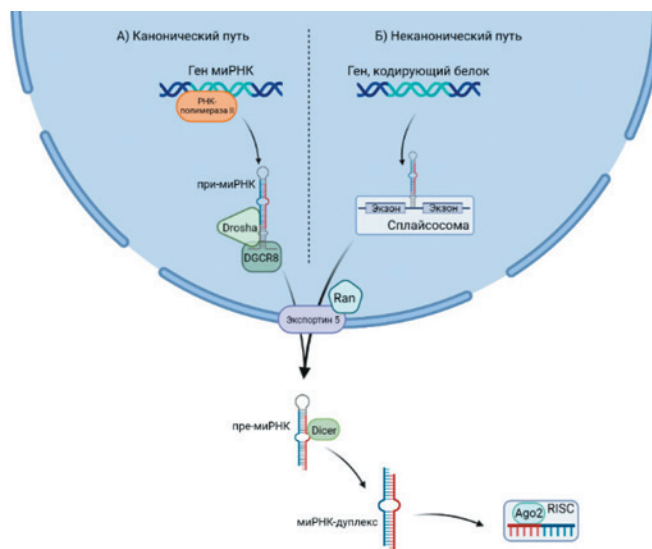


Рис. 1. Биогенез миРНК

А — канонический путь образования пре-миРНК. Благодаря РНК-полимеразе II ген миРНК транскрибируется с образованием первичного миРНК-транскрипта (при-миРНК). Микропроцессорный комплекс Drosha/DGCR8 расщепляет при-миРНК, образуя предшественник миРНК (пре-миРНК).

Б — неканонический путь процессинга пре-миРНК. В результате работы сплайсосомы образуются шпилечные структуры, являющиеся субстратом для дальнейшего процессинга миРНК. Далее, на этапе транспорта пре-миРНК из ядра в цитоплазму с участием комплекса белков Экспортин-5/ГТФаза Ran пути биогенеза миРНК объединяются. Рибонуклеаза Dicer удаляет петлю, образуя дуплекс миРНК. Одна из цепей дуплекса миРНК — «ведущая цепь» — связывается с белком Ago2, формируя РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга (RISC), который связывается с мРНК-мишенью и вызывает подавление экспрессии.

и последовательности целевой мРНК. При этом ферментный комплекс RISC в месте прикрепления к мРНК разрезает ее, что приводит к полному подавлению синтеза белка.

Suzuki Н. I. и соавторы (2009 г.) показали, что белок p53 участвует в биогенезе миРНК, что объясняет корреляцию дефицита миРНК и отсутствие функционально активного белка p53 при раке некоторых локализаций [33].

2. МИРНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ РАКА ПОЧКИ

Почечно-клеточный рак включает в себя несколько гистологических подтипов, а именно: светлоклеточный ПКР, папиллярный ПКР и хромофобный ПКР. Наиболее распространенным среди них является светлоклеточный рак почки, встречающийся приблизительно в 80 % всех случаев этого заболевания [34, 35]. Бессимптомное течение и медленное прогрессирование позволяют опухоли оставаться незамеченной при рутинных обследованиях, а ее обнаружение связано со значительным увеличением в размерах и появлением отдаленных метастазов [36–38].

Ожидается, что поиск более эффективных диагностических и прогностических молекулярных маркеров ПКР позволит получать результат диагностики в более ранние сроки, то есть ближе к начальной точке заболевания, а также послужит триггером в разработке методов персонализированной терапии рака почки [39–40]. На роль таких маркеров подходят циркулирующие молекулы различных типов некодирующих РНК, например, миРНК, дифференциальная экспрессия которых обнаружена в различных по происхождению видах опухолей, например, молочной железы [41, 42], толстой кишки [43, 44], печени [45], легкого [46], желудка [47], щитовидной железы [48], простаты [49, 50] и яичников [51], а также при таких заболеваниях неопухолевого генеза, как сахарный диабет [52], аритмогенная кардиомиопатия [53], ишемическая болезнь сердца [54] и др. Подобные биомаркеры были открыты также и для ПКР, о чем пойдет речь ниже.

3. ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МИРНК В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Выявление опухолеспецифических циркулирующих миРНК в плазме крови и других биологических жидкостях организма помогает не только обнаруживать наличие новообразований на раннем этапе, но также оценивать статус поздних опухо-

лей, указывать на их возможный рецидив и нести информацию о чувствительности к лекарствам [42, 55, 56]. Преимуществом подобной «жидкой биопсии» является исключение инвазивных процедур и возможность многократного забора материала для отслеживания динамики количества и статуса опухолевых клеток [57–59]. Очевидная легкость получения материала для анализа повысила интерес к изучению циркулирующих в нем миРНК и привела к появлению достаточного количества потенциальных кандидатов на роль диагностических маркеров ПКР, как в качестве единичных молекул, так и в виде сигнатур экспрессии миРНК — комбинаций нескольких коэкспрессирующихся миРНК, чья диагностическая чувствительность и специфичность выше, чем у каждой молекулы в отдельности [60–63]. Появляется все больше убедительных данных, что миРНК служат надежными диагностическими маркерами и стабильны в биологических жидкостях организма [64].

МИРНК В МОЧЕ

Одним из наиболее доступных биологических материалов, значимых для диагностики состояния почки, является моча. Наблюдая за пациентами с ПКР после нефрэктомии, Petrozza и коллеги (2017 г.) обнаружили значительное снижение уровня miR-210 в моче пациентов, в то время как miR-21 и miR-221 не показали существенных изменений [65]. В последующих экспериментах авторы снова подтвердили это в образцах мочи из двух более крупных когорт, что подчеркнуло диагностические и прогностические эффекты miR-210 для светлоклеточного рака почки [66]. Другая группа исследователей с помощью RT-PCR показала, что уровень экспрессии miR-210 в моче у пациентов с ПКР был выше, чем в контрольной группе. При этом через неделю после нефрэктомии уровень miR-210 в моче значительно снижался [67].

В работе Di Meo и соавторов (2020 г.) были проанализированы 754 миРНК в образцах мочи больных с онкоцитомой почки (часто встречающаяся доброкачественная опухоль с положительным прогнозом) и светлоклеточным раком почки на ранней стадии. В моче были идентифицированы миРНК, которые позволяют дифференцировать светлоклеточный ПКР и онкоцитому почки. Наиболее выраженную дифференциальную экспрессию на ранних стадиях ПКР продемонстрировала miR-432. Также в моче была идентифицирована miR-328, уровни экспрессии которой значимо отличались при прогрессирующем и не прогрессирующем светлоклеточном ПКР. Причем эта миРНК оказыва-

лась единственной, показавшей подобный дифференциальный экспрессионный паттерн. Кроме того, miR-328 можно отнести и к прогностическим маркерам, поскольку уровень ее экспрессии тесно коррелировал с общей выживаемостью при светлочеточном ПКР [68].

МИРНК В КРОВИ

Кроме мочи, доступным источником ассоциированных с ПКР циркулирующих миРНК являются плазма и сыворотка крови. Поиск и оценка новых биомаркеров для диагностики рака и других заболеваний на основе миРНК были предприняты еще в середине 2000-х годов [69]. За прошедшие два десятилетия были накоплены большие массивы данных по дифференциальной экспрессии циркулирующих миРНК, в том числе в крови больных ПКР [70]. Определенная сложность оценки экспрессии миРНК в крови связана с результатами некоторых исследований, показавших, что концентрации циркулирующих миРНК в образцах сыворотки и плазмы от одного и того же человека сильно различаются. Это может привести к появлению полярных вариантов интерпретации биологических ролей миРНК, в зависимости от исследуемого материала (сыворотка или плазма) [71].

Исследования одновременно большого количества миРНК в плазме и сыворотке иногда показывают обескураживающие результаты. Так, в крупномасштабном исследовании Chanudet и соавторов (2017 г.) по профилированию 754 типов циркулирующих миРНК в образцах плазмы от 94 пациентов с ПКР и 100 здоровых лиц был проведен анализ, учитывающий такие факторы риска, как возраст, пол, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение табака и употребление алкоголя. Результаты показали, что профили циркулирующей миРНК тесно коррелируют со стадией заболевания. При этом только уровни экспрессии miR-150 были ассоциированы с выживаемостью, специфичной для ПКР. По мнению исследователей, уровни циркулирующих в плазме других миРНК недостаточно надежны для использования их в качестве маркеров раннего обнаружения ПКР. Некоторые из циркулирующих миРНК в большей степени связаны с прогрессированием рака почки, поэтому они более перспективны для уточнения прогноза заболевания, чем для ранней диагностики ПКР [72].

В другом исследовании, проведенном Lou и коллегами (2017 г.), были изучены 1 523 человеческие миРНК, выделенные из образцов плазмы 5 пациентов с ПКР, полученных до и после оперативного ле-

чения. Несмотря на внушительное количество анализов, в предоперационном периоде по сравнению с послеоперационным периодом было обнаружено только 9 миРНК с повышенной экспрессией и 3 — с пониженной. При этом более жесткий отбор оставил из этого списка только miR-144-3p, экспрессия которой была значимо повышена в образцах ПКР, в сравнении с нормальным контролем. Достоверность выбора miR-144-3p была впоследствии доказана на материале, полученном от 106 пациентов с ПКР, и 123 контрольных образцах от здоровых доноров [73].

Тем не менее, другие источники утверждают, что анализ экспрессии миРНК в плазме/сыворотке крови является достаточно информативным и специфичным, а его результаты могут быть приняты во внимание при оценке статуса ПКР. Так, например, Huang и соавторы (2020 г.) выявили дифференциальную экспрессию miR-20b, miR-30a и miR-196a в сыворотке пациентов с ПКР и доказали их превосходные диагностические возможности. Результаты исследования данной научной группы показали, что эти три миРНК играют онкосупрессирующую роль *in vivo* [74].

МИРНК В ЭКЗОСОМАХ

Особняком стоит изучение экзосомальных миРНК. Формально они, как и «бесклеточная» свободная миРНК, относятся к циркулирующим в биологических жидкостях молекулам. Основное отличие заключается в инкапсуляции миРНК внутри циркулирующих экзосом и, соответственно, методах лабораторной пробоподготовки, а также в продолжительности их существования в биологических средах [75]. Упакованные миРНК лучше защищены от действия РНКаз, а благодаря специфичным белковым молекулам и рецепторам на поверхности экзосомальной мембраны они обладают и выраженной адресностью доставки [76]. Поэтому закономерно предположить, что имеются различия в измеренных уровнях экспрессии одной и той же миРНК, полученной из плазмы и выделенной из экзосом.

Несмотря на более сложный метод выделения, экзосомальные миРНК являются популярным объектом для исследователей, поскольку они, вероятно, играют решающую роль в коммуникации между опухолью и окружающими тканями, участвуют в подготовке метастатических опухолевых ниш, что может быть связано с метастатическим потенциалом опухоли [77, 78].

Butz Н. и соавторы (2016 г.), анализируя экзосомы 46 образцов мочи, обнаружили, что уровень

экспрессии miR-126-3p был значительно снижен у 28 пациентов с ПКР по сравнению с 18 здоровыми участниками. Результаты ROC-анализа у других 138 участников (81 пациент с ПКР, 24 — с доброкачественной опухолью почки и 33 здоровых участника) показали, что парные комбинации miR-126, miR-34b, miR-150, miR-449a и miR-486 имели более высокую диагностическую значимость по сравнению с единичными молекулами. Таким образом, эти миРНК могут рассматриваться в качестве потенциальных диагностических биомаркеров при светлоклеточном ПКР [79].

Повышенное содержание циркулирующих экзосомальных miR-210 и miR-1233 в крови больных ПКР было впервые обнаружено в исследовании Zhang W. и коллег (2018 г.). Установлено, что уровень экспрессии miR-210 и miR-1233 повышался при ПКР независимо от клинической стадии и оставался стабильным в сыворотке [54].

Интересно, что исследование экзосомальных миРНК нашло свое применение и в экспериментах *in vitro*. В своей работе Crensil V. C. и соавторы (2018 г.) показали, что уровень экспрессии miR-205 значительно снижен в клетках линии 786-О (почечно-клеточная аденокарцинома) по сравнению с клетками НК-2 (клетки проксимальных канальцев нормальной почки), и эта дифференциальная экспрессия коррелировала с экспрессией экзосомальной miR-205 в клеточном супернатанте. Таким образом, показано, что с помощью определения экзосомальной miR-205 можно уверенно различать раковые клетки 786-О и нормальные НК-2 [80].

К сожалению, серьезным ограничением использования циркулирующих миРНК для диагностики является то, что концентрации опухолевых миРНК в свободной и экзосомальной фракциях в одной и той же биологической жидкости организма не всегда одинаковы. Кроме того, низкая экспрессия некоторых миРНК находится на грани чувствительности современных методов, разрешение которых не позволяет выделить и проанализировать малые количества молекул в высокой степени разведения. Это может вносить серьезные ошибки в интерпретацию результатов исследований. Поэтому подбор методов выделения миРНК в каждом случае является предметом выбора на усмотрение исследователя [81].

Так, в двух исследованиях показали, что экспрессия miR-625 в опухолевой ткани при ПКР была значительно выше, чем в нормальной ткани почки. При этом паттерны дифференциальной экспрессии в сыворотке оказались противоположными, что связали с возможной селективной секрецией miR-625 из опухолевых клеток в кровь [82, 83].

Поскольку единственным источником миРНК является клетка, то для более точной оценки *статуса* опухолевой ткани необходимо изучение именно тканевой экспрессии. С другой стороны, сложность доступа к материалу и невозможность его получения в динамике превращают изучение тканевых миРНК в отдельный метод исследования.

МИРНК В ТКАНЯХ

Изучение тканевой экспрессии миРНК хоть и не относится к методам раннего обнаружения и диагностики опухолей, но именно эти данные лучше всего отвечают на вопросы, связанные с прогрессированием, метастазированием, резистентностью опухоли к химиотерапии, прогнозом течения заболевания и выживаемостью пациентов.

Tang K. и Xu H. (2015 г.), используя различные современные алгоритмы прогнозирования и мета-анализа на основе 29 исследований, идентифицировали статистически значимую сигнатуру тканевой экспрессии двух активируемых и трех даунрегулируемых миРНК (miR-21, miR-210 и miR-141, miR-200c, miR-429 соответственно). Эти дифференциально экспрессирующиеся миРНК проявляли схожие паттерны с данными других исследований, посвященных ПКР [84]. Три миРНК, проявляющие пониженную экспрессию, а именно: miR-141, miR-200c и miR-429, относятся к кластеру семейства miR-200, которое играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе опухоли. В то же время повышенная экспрессия miR-21 связана с плохой выживаемостью пациентов с ПКР [85, 86].

Cheng и коллеги проанализировали 126 исследований тканевой экспрессии миРНК и 10 исследований циркулирующих миРНК. Как минимум в 50 статьях, вышедших по итогам этих изысканий, были описаны биомаркеры ПКР на основе миРНК, что в конечном счете позволило выявить 118 дифференциально экспрессирующихся миРНК в опухолевой ткани при ПКР, по сравнению с соседними нормальными тканями, включая 48 миРНК с повышенным уровнем экспрессии и 70 миРНК с пониженной регуляцией в тканях ПКР. Корреляция между миРНК и прогнозом пациентов с ПКР была проанализирована в 24 статьях, показавших связь 28 миРНК с выживаемостью. Среди них уровни экспрессии 16 и 12 миРНК были, соответственно, связаны с благоприятным и неблагоприятным прогнозами. Некоторые из них идентифицированы как потенциальные прогностические биомаркеры ПКР сразу в нескольких исследованиях. Изменения экспрессии членов этой группы генов в тканях ПКР

были ассоциированы с пролиферацией, инвазией, апоптозом, метастазированием и миграцией. Эти миРНК могут служить указателями степени злокачественности и стадии опухоли, времени ожидания рецидива, периода выживания пациента, а также рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней [87]. Интересно, что связь с метастазированием выявили только у двух миРНК — пониженный уровень miR-30a и повышенный уровень miR-122 [61, 88].

Отобранные в метаанализе 13 циркулирующих миРНК из 10 исследований рассматривались в ка-

честве диагностических (miR-210, miR-1233, miR-508, miR-885, miR-34a, miR-141, miR-144, miR-210), прогностических (miR-122, miR-206, miR-150, miR-224) и диагностически-прогностических (miR-625) биомаркеров [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Попытки использовать микроРНК в качестве чувствительных и специфичных биомаркеров делятся более двух десятилетий. Но, несмотря на это, метод так и не стал рутинным в клиниче-

Таблица 1. Потенциальные миРНК-биомаркеры ПКР (с указанием литературных источников)

Источник миРНК	Повышение экспрессии миРНК	Понижение экспрессии миРНК
Моча	miR-15 ^[35] miR-210 ^[67] miR-432 ^[68]	miR-328 ^[68]
Кровь (плазма/сыворотка)	miR-21 ^[89] miR-106a ^[89] miR-122 ^[90] miR-144 ^[73] miR-885 ^[91] miR-196a ^[74] miR-206 ^[90] miR-208a ^[111]	miR-20 ^[74] miR-30a ^[74] miR-122 ^[90] miR-150 ^[72] miR-196a ^[74] miR-206 ^[90] miR-483 ^[92] miR-508 ^[91] miR-625 ^[93] miR-765 ^[94]
Кровь (экзосомы)	miR-34b ^[79] miR-19b ^[96] miR-149 ^[97] miR-150 ^[79] miR-210 ^[64] miR-424 ^[98] miR-1233 ^[54]	miR-30c ^[95] miR-92a ^[97] miR-126 ^[79] miR-205 ^[80] miR-449a ^[79] miR-486 ^[99]
Ткани (свежие, замороженные, фиксированные в формалине и проведенные в парафине)	miR-9 ^[100] miR-21 ^[62] miR-122 ^[103] miR-141 ^[104] miR-145 ^[105] miR-154 ^[107] miR-155 ^[101] miR-183 ^[101] miR-210 ^[66] miR-221 ^[110] miR-224 ^[104] miR-885 ^[91]	miR-21 ^[101] miR-28 ^[102] miR-30a ^[61] miR-30c ^[95] miR-126 ^[106] miR-141 ^[101] miR-155 ^[108] miR-185 ^[109] miR-200b ^[101]

Примечание: Жирным шрифтом выделены миРНК, показывающие амбивалентные паттерны экспрессии по данным из различных публикаций.

ской лабораторной диагностике. Проведенные в последние два десятилетия исследования выявили десятки миРНК с характеристиками потенциальных биомаркеров. Однако их скрининг с целью определения наибольшей клинической ценности до сих пор остается нерешенной задачей.

Использование миРНК в качестве биомаркеров неплохо зарекомендовало себя в научных экспериментах на клеточных культурах *in vitro*. Особенно это касается экзосомальных микроРНК, убедительно иллюстрирующих надежность и специфичность для дискриминации клеточных типов.

К сожалению, не все так просто в плане диагностики в живых биологических системах. В связи с многочисленностью генов-мишеней миРНК и крайне сложной многоплановостью биогенеза и его регуляции, а также индивидуальными особенностями каждого организма, точность использования единичной аномально-экспрессирующейся миРНК в качестве «волшебного» биомаркера ограничена. Стратегически более важен поиск характерных экспрессионных сигнатур и создание диагностических панелей миРНК, специфичных для конкретного типа патологии (в частности, опухолей почки), а также комбинированное использование с ними других диагностических методов, позволяющих повысить точность постановки диагноза.

Не секрет, что в различных типах опухолей миРНК могут играть противоположную роль, и это вполне объяснимо. Но более всего настораживают существующие различия в паттернах экспрессии миРНК между опухолевой тканью, экзосомами и биологическими жидкостями одного и того же типа рака (табл. 1).

Сомнения в диагностической значимости миРНК в плазме не являются редкостью. Chanudet E. и соавторы (2017 г.) ранее пришли к аналогичным выводам, поскольку их результаты не подтвердили возможность использования миРНК плазмы в качестве маркеров раннего обнаружения при светлоклеточном ПКР. Они доказывают, что циркулирующие миРНК больше связаны с прогрессированием рака почки, а их экспрессионные сигнатуры относятся к поздним стадиям заболевания, хотя не отрицается, что это может способствовать мониторингу заболевания [72].

Имеющая место разница в оценке значимости и достоверности данных, вероятно, также основана на различиях в лабораторных методах пробоподготовки, в дизайне экспериментов, подходах к расчетам, биоинформационной обработке результатов и отсутствии общего золотого стандарта для подобных исследований.

Разумеется, в области исследований миРНК еще предстоит решить некоторые дополнительные

проблемы, например, понять, существует ли единоеобразие экспрессии миРНК у пациентов из разных регионов и этнических групп. В перспективе главными целями исследований являются поиск надежных диагностических и прогностических миРНК-биомаркеров рака почки и разработка терапевтических препаратов на основе таргетных микроРНК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа поддержана ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. / The work was supported by the Almazov National Medical Research Centre.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cheburkin YuV, Knyazeva TG, Peter S, et al. Molecular Portrait of Human Kidney Carcinomas: The cDNA Microarray Profiling of Kinases and Phosphatases Involved in the Cell Signaling Control. *Molecular Biology*. 2002; 36(3): 376–384. In Russian [Чебуркин Ю.В., Князева Т.Г., Петер Ш. и др. Молекулярный портрет карцином почки человека, полученный на основе экспрессии протеин-тирозин-киназ и тирозин-фосфатаз, контролирующих передачу регуляторных сигналов в клетках. *Молекулярная биология*. 2002; 36(3): 480–490]. DOI: 10.1023/A:1016059313254.
2. Knyazev YuP, Cheburkin YuV, Spikermann K, et al. The cDNA Microarray Profiling of Protein Kinases and Phosphatases: Molecular Portrait of Human Prostate Carcinomas. *Molecular Biology*. 2003; 37(1): 89–101. In Russian [Князев Ю.П., Чебуркин Ю.В., Спикерманн К. и др. Профили экспрессии протеинкиназ и фосфатаз, полученные с помощью упорядоченных наборов кДНК (cDNA Arrays): молекулярный портрет рака предстательной железы. *Молекулярная биология*. 2003; 37(1): 97–111]. DOI: 10.1023/A:1022341015018.
3. Tran DH, Satou K, Ho TB. Finding microRNA regulatory modules in human genome using rule induction. *BMC Bioinformatics*. 2008; 12:9 (Suppl 12):S5. DOI: 10.1186/1471-2105-9-S12-S5.
4. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9:669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
5. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004; 14: 1902–1910. DOI: 10.1101/gr.2722704.

6. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018; 173: 20–51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
7. Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20: 21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
8. Bortoletto AS and Parchem RJ. KRAS Hijacks the miRNA Regulatory Pathway in Cancer. *Cancer Research*. 2023; 83(10): 1563–1572. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0296.
9. Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and Synthetic microRNA Biology: From Biogenesis to Disease Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21(1):132. DOI: 10.3390/ijms21010132.
10. Komatsu S, Kitai H, Suzuki HI. Network regulation of microRNA biogenesis and target interaction. *Cells*. 2023; 12(2): 306. DOI: 10.3390/cells12020306.
11. Corcoran DL, Pandit KV, Gordon B, et al. Features of mammalian microRNA promoters emerge from polymerase II chromatin immunoprecipitation data. *PloS One*. 2009; 4(4): e5279. DOI: 10.1371/journal.pone.0005279.
12. Vorozheykin PS, Titov II. Erratum to: How animal miRNAs structure influences their biogenesis. *Russian Journal of Genetics*. 2020; 56: 1012–1024. DOI: 10.1134/S1022795420220019.
13. Veryaskina YA, Titov SE, Kovynev IB, et al. MicroRNAs in the Myelodysplastic Syndrome. *Acta Naturae*. 2021; 13(2): 4–15. In Russian [Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Ковынев И.Б. и др. МикроРНК при миелодиспластическом синдроме. *Acta Naturae*. 2021; 13(2): 4–15]. DOI: 10.32607/actanaturae.11209.
14. Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004; 23: 4051–4060. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600385.
15. Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006; 13: 1097–1101. DOI: 10.1038/nsmb1167.
16. Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(45): 17719–17724. DOI: 10.1073/pnas.0703890104.
17. Suzuki HI, Young RA, Sharp PA. Super-enhancer-mediated RNA processing revealed by integrative microRNA network analysis. *Cell*. 2017; 168(6): 1000–1014. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.015.
18. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol.* 2018; 9(402): 1–12. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
19. Starega-Roslan J, Galka-Marciniak P, Krzyzosiak WJ. Nucleotide sequence of miRNA precursor contributes to cleavage site selection by Dicer. *Nucleic acids research*. 2015; 43(22): 10939–10951. DOI: 10.1093/nar/gkv968.
20. Butkyte S, Ciupas L, Jakubauskiene E, et al. Splicing-dependent expression of microRNAs of mirtron origin in human digestive and excretory system cancer cells. *Clinical epigenetics*. 2016; 8(1): 1–11. DOI: 10.1186/s13148-016-0200-y.
21. Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes & development*. 2003; 17(24): 3011–3016. DOI: 10.1101/gad.1158803.
22. Lund E, Guttinger S, Calado A, et al. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*; 2004; 303(5654): 95–98. DOI: 10.1126/science.1090599.
23. Wang X, Xu X, Ma Z, et al. Dynamic mechanisms for pre-miRNA binding and export by Exportin-5. *RNA*. 2011; 17(8): 1511–1528. DOI: 10.1261/rna.2732611.
24. Melo SA, Moutinho C, Ropero S, et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer cell*. 2010; 18(4): 303–315. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.007.
25. Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature*. 2005; 436: 740–4. DOI: 10.1038/nature03868.
26. Kok KH, Ng MH, Ching YP, et al. Human TRBP and PACT directly interact with each other and associate with dicer to facilitate the production of small interfering RNA. *J Biol Chem*. 2007; 282: 17649–57. DOI: 10.1074/jbc.M611768200.
27. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer. *Cancer science*. 2010; 101(11): 2309–2315. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01683.x.
28. MacFarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Current genomics*. 2010; 11(7): 537–561. DOI: 10.2174/138920210793175895.
29. Mückstein U, Tafer H, Hackermüller J, et al. Thermodynamics of RNA–RNA binding. *Bioinformatics*. 2006; 22(10): 1177–1182. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl024.
30. Deng Y, Wang CC, Choy KW, et al. Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. *Gene*. 2014; 538(2): 217–227. DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.019.
31. Gu S, Kay MA. How do miRNAs mediate translational repression? *Silence*. 2010; 1(11): 1–5. DOI: 10.1186/1758-907X-1-11.
32. Wilczynska A, Bushell M. The complexity of miRNA-mediated repression. *Cell Death & Differentiation*. 2015; 22(1): 22–33. DOI: 10.1038/cdd.2014.112.
33. Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, et al. Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*. 2009; 460(7254): 529–533. DOI: 10.1038/nature08199.
34. Liang B, Zhao J, Wang X. A three-microRNA signature as a diagnostic and prognostic marker in clear cell renal cancer: An In Silico analysis. *PloS One*. 2017; 12(6): e0180660. DOI: 10.1371/journal.pone.0180660.

35. Mytsyk Y, Dosenko V, Borys Y, et al. MicroRNA-15a expression measured in urine samples as a potential biomarker of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(5): 851–859. DOI: 10.1007/s11255-018-1841-x.
36. Nofech-Mozes R, Khella HWZ, Scorilas A, et al. MicroRNA-194 is a Marker for Good Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Med*. 2016; 5(4): 656–664. DOI: 10.1002/cam4.631.
37. Quan J, Pan X, Li Y, et al. MiR-23a-3p acts as an oncogene and potential prognostic biomarker by targeting PNR2 in RCC. *BioMed Pharmacother*. 2019; 110: 656–666. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.065.
38. Cao J, Liu J, Xu R, et al. MicroRNA-21 stimulates epithelial-to-mesenchymal transition and tumorigenesis in clear cell renal cells. *Mol Med Rep*. 2016; 13(1): 75–82. DOI: 10.3892/mmr.2015.4568.
39. Ching T, Zhu X, Garmire LX. Cox-nnet: an artificial neural network method for prognosis prediction of high-throughput omics data. *PloS Comput Biol*. 2018; 14(4): e1006076. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006076.
40. Ge YZ, Xu LW, Zhou CC, et al. A BAP1 Mutation-specific MicroRNA Signature Predicts Clinical Outcomes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients with Wild-type BAP1. *Int J Cancer*. 2017; 8(13): 2643–52. DOI: 10.7150/jca.20234.
41. Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, et al. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer. *Ann Surg*. 2010; 251(3): 499–505. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cc939f.
42. Hamam R, Hamam D, Alsaleh KA, et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis*. 2017; 8(9): e3045. DOI: 10.1038/cddis.2017.440.
43. Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, et al. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One*. 2011; 6(3), e17745. DOI: 10.1371/journal.pone.0017745.
44. Imaoka H, Toiyama Y, Fujikawa H, et al. Circulating microRNA-1290 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(10): 1879–86. DOI: 10.1093/annonc/mdw279.
45. Ahmed EK, Fahmy SA, Effat H, et al. Circulating MiR-210 and MiR-1246 as Potential Biomarkers for Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Metastatic Tumors in the Liver. *J Med Biochem*. 2019; 38(2): 109–17. DOI: 10.2478/jomb-2018-0010.
46. Renesto P, Balloy V, Vargaftig BB, et al. Interference of anti-inflammatory and anti-asthmatic drugs with neutrophil-mediated platelet activation: singularity of azelastine. *Br J Pharmacol*. 1991; 103(2): 1435–40. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb09807.x.
47. Li L, Wang X, Li W, et al. miR-21 modulates prostaglandin signaling and promotes gastric tumorigenesis by targeting 15-PGDH. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495(1): 928–34. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.137.
48. Samsonov RB, Cheburkin YuV, Smirnova AV, et al. Analysis of circulation exosomes — a new method for early and differential diagnosis of pancreatic cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(s1): 69–70. In Russian [Самсонов Р.Б., Чебуркин Ю.В., Смирнова А.В. и др. Анализ циркулирующих экзосом — новый метод ранней и дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16(s1):69–70].
49. Agaoglu FY, Kovancilar M, Dizdar Y, et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. *Tumor Biol*. 2011; 32(3): 583–588. DOI: 10.1007/s13277-011-0154-9.
50. Mohammadi Torbati P, Asadi F, Fard-Esfahani P. Circulating miR-20a and miR-26a as Biomarkers in Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(5): 1453–6. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1453.
51. Nakamura K, Sawada K, Yoshimura A, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2016; 15(1): 48. DOI: 10.1186/s12943-016-0536-0.
52. Petrova TA, Kondratov KA, Fedorov AV, et al. Changes in circulating microRNA levels during pathogenesis of genetically determined maturity onset diabetes of the young. *Translational Medicine*. 2016; 3(6): 15–20. In Russian [Петрова Т.А., Кондратов К.А., Федоров А.В. и др. Изменение уровней циркулирующих микроРНК при патогенезе генетически обусловленного сахарного диабета взрослых у молодых. *Трансляционная медицина*. 2016; 3(6): 15–20]. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-6-15-20.
53. Khudiakov AA, Smolina NA, Perepelina KI, et al. Extracellular microRNA and mitochondrial DNA as potential biomarkers of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(3): 272–282. In Russian [Худяков А.А., Смолина Н.А., Перепелина К.И. и др. Внеклеточные микроРНК и митохондриальная ДНК как потенциальные биомаркеры аритмогенной кардиомиопатии. *Биохимия*. 2019; 84(3), 392–403]. DOI: 10.1134/S0320972519030096.
54. Polyakova EA, Zaiskii MI, Mikhaylov EN, et al. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2021; 322: 9–15. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.043.
55. Zhu W, Liu M, Fan Y, et al. Dynamics of circulating microRNAs as a novel indicator of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Med*. 2018; 7(9): 4420–33. DOI: 10.1002/cam4.1723.
56. Papadaki C, Stratigos M, Markakis G, et al. Circulating microRNAs in the early prediction of disease

recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s13058-018-1001-3.

57. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet.* 2019; 20(2): 71–88. DOI: 10.1038/s41576-018-0071-5.

58. Ye Q, Ling S, Zheng S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer.* 2019; 18(1): 114. DOI: 10.1186/s12943-019-1043-x.

59. Samsonov RB, Burdakov VS, Shtam TA, et al. Analysis of a miRNA set (miR-21, -181a, and -146a) as a method of differential diagnosis of thyroid nodules. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2017; 7(2): 16–24. In Russian [Самсонов Р.Б., Бурдаков В.С., Штам Т.А. и др. Метод дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы: анализ комбинации микроРНК (миРНК-21, -181a и -146a). *Опухоли головы и шеи.* 2017; 7(2): 16–24]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-16-24.

60. Iwamoto H, Kanda Y, Sejima T, et al. Serum miR-210 as a potential biomarker of early clear cell renal cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2014; 44(1): 53–58. DOI: 10.3892/ijo.2013.2169.

61. Bo HQ, Ma X, Zhang X, et al. Down-Regulated miR-30a in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Correlated with Tumor Hematogenous Metastasis by Targeting Angiogenesis-Specific DLL4. *PLoS One.* 2013; 8(6): e67294. DOI: 10.1371/journal.pone.0067294.

62. Szabo Z, Szegedi K, Gombos K, et al. Expression of miRNA-21 and miRNA-221 in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and their possible role in the development of ccRCC. *Urol Oncol.* 2016; 34(12): 533.e21–533.e27. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.06.011.

63. Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. *PLoS One.* 2012; 7(5): e35661. DOI: 10.1371/journal.pone.0035661.

64. Wang X, Wang T, Chen C, et al. Serum exosomal miR-210 as a potential biomarker for clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Biochem.* 2019; 120(2): 1492–1502. DOI: 10.1002/jcb.27347.

65. Petrozza V, Pastore AL, Palleschi G, et al. Secreted miR-210-3p as non-invasive biomarker in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8(41): 69551–69558. DOI: 10.18632/oncotarget.18449.

66. Petrozza V, Costantini M, Tito C, et al. Emerging role of secreted miR-210-3p as potential biomarker for clear cell renal cell carcinoma metastasis. *Cancer Biomark.* 2020; 27(2): 181–188. DOI: 10.3233/CBM-190242.

67. Li G, Zhao A, Peoch M, et al. Detection of urinary cell-free miR-210 as a potential tool of liquid biopsy for clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2017; 35(5): 294–299. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.12.007.

68. Di Meo A, Brown MD, Finelli A, et al. Prognostic urinary miRNAs for the assessment of small renal masses. *Clin Biochem.* 2020; 75: 15–22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.002.

69. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008; 18(10): 997–1006. DOI: 10.1038/cr.2008.282.

70. Shi L, Wang M, Li H, et al. MicroRNAs in Body Fluids: A More Promising Biomarker for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021; 13: 7663–7675. DOI: 10.2147/CMAR.S330881.

71. Wang K, Yuan Y, Cho JH, et al. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41561. DOI: 10.1371/journal.pone.0041561.

72. Chanudet E, Wozniak MB, Bouaoun L, et al. Large-scale genome-wide screening of circulating microRNAs in clear cell renal cell carcinoma reveals specific signatures in late-stage disease. *Int J Cancer.* 2017; 141(9): 1730–1740. DOI: 10.1002/ijc.30845.

73. Lou N, Ruan AM, Qiu B, et al. miR-144-3p as a novel plasma diagnostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2017; 35(1): 36.e7–36.e14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.07.012.

74. Huang G, Li H, Wang J, et al. Combination of tumor suppressor miR-20b-5p, miR-30a-5p, and miR-196a-5p as a serum diagnostic panel for renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020; 216(11): 153152. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153152.

75. Shtam TA, Samsonov RA, Volnitskiy AV, et al. Isolation of extracellular micro-vesicles from cell culture medium: comparative evaluation of methods. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2018; 64(1): 23–30. In Russian [Штам Т.А., Самсонов Р.Б., Волницкий А.В. и др. Сравнительный анализ методов выделения внеклеточных микровезикул из культуральной среды. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(1): 23–30]. DOI: 10.18097/PBMC20186401023.

76. Malek AV, Bershtein LM, Filatov MV, et al. Exosomal intercellular communication system and its role in the process of metastatic dissemination. *Vopr Onkol.* 2014; 60(4): 429–436. In Russian. [Малек А.В., Берштейн Л.М., Филатов М.В. и др. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. *Вопросы онкологии.* 2014; 60(4): 429–436]. PMID: 25552061.

77. Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia.* 2013; 15(3): 281–295. DOI: 10.1593/neo.122010.

78. Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 842–849. DOI: 10.1155/2011/842849.

79. Butz H, Nofech-Mozes R, Ding Q, et al. Exosomal MicroRNAs are diagnostic biomarkers and can mediate cell-cell communication in renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(2): 210–218. DOI: 10.1016/j.euf.2015.11.006.
80. Crentsil VC, Liu H, Sellitti DF. Comparison of exosomal microRNAs secreted by 786-O clear cell renal carcinoma cells and HK-2 proximal tubule-derived cells in culture identifies microRNA-205 as a potential biomarker of clear cell renal carcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 16(1): 1285–1290. DOI: 10.3892/ol.2018.8751.
81. Samsonov RB, Cheburkin YuV, Shtam TA, Malek AV. Analysis of the biochemical composition of circulating exosomes is a method for the primary and differential diagnosis of oncological diseases. *Biotechnology: state and development prospects — materials of the IX International Congress*. February 20–22, 2017; Volume 1. Publisher: LLC “Russian Expo Days Group” (Moscow) [Самсонов Р.Б., Чебуркин Ю.В., Штам Т.А., Малек А.В. Анализ биохимического состава циркулирующих экзосом — метод первичной и дифференциальной диагностики онкологических заболеваний. Биотехнология: состояние и перспективы развития — материалы IX Международного Конгресса. 20–22 февраля 2017; Том 1. Издательство: ООО «Русские Экспо Дни Групп» (Москва)]. ISBN: 978-5-9909118-0-2.
82. Zhao L, Liu K, Pan X, et al. miR-625-3p promotes migration and invasion and reduces apoptosis of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2019; 11(10): 6475–6486. PMID: 31737199.
83. Pigati L, Yaddanapudi SCS, Iyengar R, et al. Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells. *PLoS One*. 2010; 5(10): e13515. DOI: 10.1371/journal.pone.0013515.
84. Tang K, Xu H. Prognostic value of meta-signature miRNAs in renal cell carcinoma: an integrated miRNA expression profiling analysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 10272. DOI: 10.1038/srep10272.
85. Song F, Yang D, Liu B, et al. Integrated microRNA network analyses identify a poor-prognosis subtype of gastric cancer characterized by the miR-200 family. *Clin. Cancer Res*. 2014; 20(4): 878–889. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1844.
86. Dhayat SA, Mardin WA, Köhler G, et al. The microRNA-200 family-A potential diagnostic marker in hepatocellular carcinoma? *J. Surg. Oncol*. 2014; 110(4): 430–438. DOI: 10.1002/jso.23668.
87. Cheng G, Li M, Ma X, et al. Systematic analysis of microRNA biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapy in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Front Oncol*. 2020; 10: 543817. DOI: 10.3389/fonc.2020.543817.
88. Fan Y, Ma X, Li H, et al. miR-122 promotes metastasis of clear-cell renal cell carcinoma by downregulating Dicer. *Int J Cancer*. 2017; 142(3): 547–560. DOI: 10.1002/ijc.31050.
89. Tusong H, Maolakuerban N, Guan J, et al. Functional analysis of serum microRNAs miR-21 and miR-106a in renal cell carcinoma. *Cancer Biomark*. 2017; 18(1): 79–85. DOI: 10.3233/CBM-160676.
90. Heinemann FG, Tolkach Y, Deng M, et al. Serum miR-122-5p and miR-206 expression: non-invasive prognostic biomarkers for renal cell carcinoma. *Clin Epigenetics*. 2018; 10:11. DOI: 10.1186/s13148-018-0444-9.
91. Liu S, Deng X, Zhang J. Identification of dysregulated serum miR-508-3p and miR-885-5p as potential diagnostic biomarkers of clear cell renal carcinoma. *Mol Med Rep*. 2019; 20(6): 5075–5083. DOI: 10.3892/mmr.2019.10762.
92. Wang XG, Zhu YW, Wang T, et al. MiR-483-5p downregulation contributed to cell proliferation, metastasis, and inflammation of clear cell renal cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021; 37(3): 192–199. DOI: 10.1002/kjm2.12320.
93. Zhao L, Liu K, Pan X, et al. miR-625-3p promotes migration and invasion and reduces apoptosis of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2019; 11(10):6475–6486. PMID: 31737199.
94. Xiao W, Wang C, Chen K, et al. MiR-765 functions as a tumour suppressor and eliminates lipids in clear cell renal cell carcinoma by downregulating PLP2. *EBioMedicine*. 2020; 51: 102622. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102622.
95. Song S, Long M, Yu G, et al. Urinary exosome miR-30c-5p as a biomarker of clear cell renal cell carcinoma that inhibits progression by targeting HSPA5. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(10): 6755–6765. DOI: 10.1111/jcmm.14553.
96. Wang L, Yang G, Zhao D, et al. CD103-positive CSC exosome promotes EMT of clear cell renal cell carcinoma: role of remote MiR-19b-3p. *Mol Cancer*. 2019; 18(1): 86. DOI: 10.1186/s12943-019-0997-z.
97. Xiao CT, Lai WJ, Zhu WA, et al. MicroRNA derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for diagnosing renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 10765–10774. DOI: 10.2147/OTT.S271606.
98. Chen B, Duan L, Yin G, et al. Simultaneously expressed miR-424 and miR-381 synergistically suppress the proliferation and survival of renal cancer cells — Cdc2 activity is up-regulated by targeting WEE1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(6): 825–833. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)17.
99. He Y, Liu J, Wang Y, et al. Role of miR-486-5p in regulating renal cell carcinoma cell proliferation and apoptosis via TGF-beta-activated kinase 1. *J Cell Biochem*. 2019; 120(3): 2954–2963. DOI: 10.1002/jcb.26900.

100. Ralla B, Busch J, Florcken A, et al. miR-9-5p in nephrectomy specimens is a potential predictor of primary resistance to first-line treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(9): 321. DOI: 10.3390/cancers10090321.
101. Silva-Santos RM, Costa-Pinheiro P, Luis A, et al. MicroRNA profile: a promising ancillary tool for accurate renal cell tumour diagnosis. *Br J Cancer*. 2013; 109(10): 2646–2653. DOI: 10.1038/bjc.2013.552.
102. Hell MP, Thoma CR, Fankhauser N, et al. miR-28-5p promotes chromosomal instability in VHL-associated cancers by inhibiting Mad2 translation. *Cancer Res*. 2014; 74(9): 2432–2443. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2041.
103. Nie W, Ni D, Ma X, et al. miR 122 promotes proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma by suppressing Forkhead box O3. *Int J Oncol*. 2019; 54(2): 559–571. DOI: 10.3892/ijo.2018.4636.
104. Chen X, Lou N, Ruan A, et al. miR-224/miR-141 ratio as a novel diagnostic biomarker in renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 16(2): 1666–1674. DOI: 10.3892/ol.2018.8874.
105. Liep J, Kilic E, Meyer HA, et al. Cooperative effect of miR-141-3p and miR-145-5p in the regulation of targets in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157801. DOI: 10.1371/journal.pone.0157801.
106. Liu W, Chen H, Wong N, et al. Pseudohypoxia induced by miR-126 deactivation promotes migration and therapeutic resistance in renal cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2017; 394: 65–75. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.025.
107. Lin C, Li Z, Chen P, et al. Oncogene miR-154-5p regulates cellular function and acts as a molecular marker with poor prognosis in renal cell carcinoma. *Life Sci*. 2018; 209: 481–489. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.044.
108. Zhang J, Ye Y, Chang DW, et al. Global and targeted miRNA expression profiling in clear cell renal cell carcinoma tissues potentially links miR-155-5p and miR-210-3p to both tumorigenesis and recurrence. *Am J Pathol*. 2018; 188(11): 2487–2496. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.07.026.
109. Ma X, Shen D, Li H, et al. MicroRNA-185 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis by targeting VEGFA directly in von Hippel-Lindau-inactivated clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015; 33(4): 169 e161–111. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.003.
110. Lu GJ, Dong YQ, Zhang QM, et al. miRNA-221 promotes proliferation, migration and invasion by targeting TIMP2 in renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(5): 5224–5229. PMID: 26191221.
111. Fedorov AV, Minasyan SM, Kostareva AA, et al. Circulating microRNA-208a level is elevated after myocardial ischemia-reperfusion in the rat. Regional blood circulation and microcirculation. 2012; 11(2): 66–71. In Russian [Федоров А.В., Минасян С.М., Костарева А.А. и др. Повышение уровня микроРНК-208а в цельной крови после ишемии-реперфузии миокарда у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 11(2): 66–71]. DOI: 10.24884/1682-6655-2012-11-2-66-71.

Информация об авторах:

Бондаренко Андрей Борисович, младший научный сотрудник НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший преподаватель кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;

Князева Александра Романовна, лаборант-исследователь НИЛ нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший лаборант кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;

Чебуркин Юрий Владимирович, к.м.н., заведующий НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bondarenko Andrei B., junior research scientist, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; senior lecturer of Department of Medical Biology, the Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Aleksandra R. Knyazeva, laboratory research assistant, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Disorders, Almazov National Medical Research Centre; senior laboratory research assistant of Department of Medical Biology, the Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Chebуркин Yuri V., MD, PhD, head of Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, senior research scientist, Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre.