- Российского Регионального конгресса Международной ассоциации детской стоматологии IAPD (29-30 сентября-1 октября 2014г. Москва)/ под общей ред. Кисельниковой Л.П., Дроботько Л.Н. – М: Московский гос. Медико-стоматологический ун-т им. А.И. Евдокимова. / сост. – Изд-во Редмер, 2014. – С.13-15
5. Журбенко В.А., Карлаш А.Е., Горлова А.А. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 6. С. 184-187.

Киселевская А.К.¹, Ефременко Е.С.²

Роль экзосом в развитии опухолей

¹*Автономная некоммерческая профессиональная образовательная организация*

«Многопрофильная Академия непрерывного образования»

²*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ*

(Россия, Омск)

doi: 10.18411/lj-04-2021-46

Аннотация

В работе представлен анализ литературных источников, посвящённых проблеме участия внеклеточных везикул в опухолевых процессах. Дана общая характеристика экзосом и отражены механизмы влияния экзосом на молекулярные события при онкогенезе.

Ключевые слова: экзосомы, внеклеточные везикулы, опухоли.

Abstract

The paper presents an analysis of literature sources devoted to the problem of the involvement of extracellular vesicles in tumor processes. The general characteristics of exosomes are given and the mechanisms of exosome influence on molecular events during oncogenesis are reflected.

Keywords: exosomes, extracellular vesicles, tumors

Актуальность исследования.

Одной из ведущих медицинских проблем является высокая распространенность онкологической патологии. Молекулярные механизмы развития опухолей многообразны и сложны. Постоянно появляющиеся сведения о вовлеченности в онкопроцесс различных веществ требуют детального анализа для оценки значимости полученной фактической информации для понимания патогенеза, диагностики и терапевтического воздействия при развитии опухолевого процесса.

Цель работы: анализ данных литературы в аспекте значимости экзосом в патогенезе новообразований.

Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы, продуцируемые всеми клетками и присутствующие во всех жидкостях организма. Различают несколько типов внеклеточных везикул, которые различаются по размеру: апоптотические тела (1000–5000 нм), микровезикулы среднего размера (200–1000 нм) и экзосомы (30–150 нм) [2]. Помимо размера, внеклеточные везикулы (ВВ) также отличаются друг от друга клеточными механизмами, используемыми для их секреции, молекулярным составом и функциональными свойствами [1, 2].

Биогенез экзосом, включает эндосомный компартмент, отличает их от других ВВ и предполагает потенциальную роль экзосом в поддержании клеточного гомеостаза. Экзосомы происходят из мультивезикулярной эндосомы и, следовательно, имеют другой биогенез, чем другие ВВ [3, 4].

Фактически, когда в 1980-х годах новаторская работа [5, 6] показала, что везикулы размером 50 нм высвобождаются из созревающих ретикулоцитов, несущих и экстернализирующих рецептор трансферрина, этот процесс считался формой утилизации клеточных отходов, а не преднамеренным повторным использованием рецептора для

его дальнейшего использования. Потребовалось несколько десятилетий, чтобы сменить имидж экзосом как «клеточного мусора».

Все клетки продуцируют ВВ, в том числе и опухолевые. Примечательно, что опухолевые клетки продуцируют и секретируют намного больше экзосом, чем нормальные пролиферирующие клетки [7, 8]. Уровни экзосом в плазме и других жидкостях организма у пациентов с онкозаболеваниями часто повышены [9]. Было высказано предположение, что гипоксия определяет усиленную секрецию экзосом опухолевыми клетками [10, 11]. Также сообщалось, что производство и высвобождение экзосом опухолевыми клетками регулируется белком p53, который часто aberrантно стимулируется опухолевым процессом [12]. Указывают, что гепараназа, фермент, сверхэкспрессируемый во многих линиях опухолевых клеток, регулирует секрецию экзосом [13]. Белки rab27a и rab27b, контролирующие секреторные пути, участвуют в высвобождении экзосом [14, 15]. Было показано, что нокдаун данных белков снижает секрецию экзосом опухолевыми клетками [16]. На сегодняшний день механизмы, которые опухолевые клетки используют для регуляции секреции экзосом, остаются недостаточно изучены, хотя появляющиеся новые сведения предполагают, что могут быть задействованы несколько различных механизмов, которые могут зависеть от типа опухоли.

Известно, что опухоли способны перепрограммировать свою среду так, чтобы она способствовала прогрессированию опухоли. Механизмы, ответственные за это перепрограммирование, до конца не изучены, хотя рассматривался прямой перенос белков или генов от опухолевых клеток к их соседям [17]. Экзосомы хорошо подходят для этой роли, обеспечивая объяснение передачи информации между опухолью и соседними тканями.

Развитие и прогрессирование опухоли зависит от строения стромы, которая поддерживает рост. Установлена тесная связь между развивающейся опухолью и фибробластами стромы. Известно, что опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF) положительно или отрицательно влияют на рост опухоли, в зависимости от условий [24]. Фибробласты претерпевают изменения в морфологии, экспрессии белка, характере роста и профиле цитокинов во время прогрессирования опухоли [24, 25]. В частности, CAF приобретают характеристики активированных фибробластов и увеличивают продукцию коллагена и гиалуроновой кислоты [26]. Было показано, что опухоль-ассоциированные экзосомы вызывают такие изменения в фибробластах посредством воздействия на путь TGF β / Smad [27, 28]. Кроме того, CAFs, совместно инкубированные с экзосомами, происходящими из опухоли, приобретают способность трансформировать нормальные эпителиальные клетки в злокачественный фенотип. Изменения, индуцированные этими экзосомами в эпителиальных клетках, включали незрелый плеоморфный вид, aberrантный митоз, потерю полярности, измененную экспрессию белка клеточного цикла и повышенную пролиферацию. Эти изменения соответствовали признакам онкогенной трансформации фибробластов [29].

Экзосомы, полученные из опухолей, несущие молекулярный и генетический груз, который, по крайней мере частично, отражает состав опухолевых клеток, в изобилии присутствуют в крови и других жидкостях организма, включая мочу [19, 20]. Идея о том, что эти экзосомы могут служить «жидкой биопсией», позволяющей проводить неинвазивный анализ опухоли в реальном времени, привлекла большое внимание [21, 22]. Свойства экзосом, полученных из опухоли, делают их идеальными для использования в качестве многообещающих суррогатов белков и транскриптов, полученных из опухолей. Различные биологически активные молекулы, которые они несут, отражают содержимое родительских клеток, инкапсулированных мембраной, которая защищает содержимое везикул от разрушения во время транспортировки. Они представляют собой обогащенный источник тщательно упакованных биомаркеров,

белков, липидов, нуклеиновых кислот, которые обычно составляют часть общего протеома или транскриптома опухолевых клеток.

Содержание белка в экзосомах плазмы больных с онкологической патологией имеет прогностическую ценность и, как сообщается, коррелирует со стадией заболевания и исходом [16, 23]. Содержание белка во фракциях экзосом выше при опухолевых процессах, чем у нормальных доноров, и, по-видимому, увеличивается в соответствии со стадией заболеванием. Кроме того, не только уровень общего белка, но и содержание отдельных белков в экзосомах может дать прогностическую информацию. [7, 16]. Эти свойства экзосом, полученных из опухоли, могут способствовать диагностике опухолевых заболеваний, прогнозу и мониторингу терапевтических реакций.

За последние 10 лет экзосомы превратились в ранее неизвестные средства передачи информации между клетками. Хотя передача информации может быть основной биологической ролью экзосом, этот механизм везикулярной коммуникации, по-видимому, выходит за рамки почти всех клеточных функций и регулирует молекулярные и генетические сигнатуры всех нормальных и аномальных клеток.

Опухоль-ассоциированные экзосомы представляют особый интерес из-за того, что они не только доставляют информацию от опухоли к ближайшим или отдаленным нормальным клеткам, но также изменяют фенотип и функции этих клеток-мишеней, способствуя прогрессированию опухоли. Данные экзосомы составляют значительную часть везикулярного содержимого плазмы, их молекулярные и генетические профили изменяются в ходе заболевания или терапии. Это дает возможность для связывания профилей экзосом, происходящих из опухоли, с наличием, прогрессированием и даже исходом заболевания. Кроме того, посредством аутокринной или паракринной передачи сигналов, происходящие из опухоли экзосомы регулируют все аспекты роста опухоли от перепрограммирования среды костного мозга и стромы опухоли, управляя неоваскуляризацией, миграцией дифференцировки клеток и выживанием до организации метастатического распространения опухоли.

Заключение. Опухоль-ассоциированные экзосомы играют роль во всем процессе канцерогенеза и запрограммированы опухолевыми клетками на его продвижение. Таргетное воздействие на экзосомы должно быть селективным и специфическим, и потребуются большая базовая и клиническая работа, прежде чем экзосомы, полученные из опухоли, смогут стать терапевтическими мишенями или биомаркерами опухолевого процесса.

1. Gould S., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J. Extracell. Vesicles*. 2013. vol. 15. P. 2.
2. van der Pol E., Boing A., Harrison P., Sturk A., Nieuwland R. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol. Rev.* 2012. vol. 64. P. 676-705.
3. Brinton L., Sloane H., Kester M., Kelly K. Formation and role of exosomes in cancer. *Cell Mol. Life Sci.* 2015. vol. 72. P. 659-771.
4. Cocucci E., Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles. *Trends Cell Biol.* 2015. vol. 25. P. 364-372.
5. Harding C., Heuser J., Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J. Cell Biol.* 1983. vol. 97. P. 329-339.
6. Pan B., Johnstone R. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*. 1983. vol. 33. P. 967-978.
7. Szczepanski M., Szajnik M., Welsh A., Whiteside T., Boyiadzis M. Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-beta1. *Haematologica*. 2011. vol. 96. P. 1302-1309.
8. Dabito D., Margolick J., Lopez J., Bream J. Multiplex measurement of proinflammatory cytokines in human serum: comparison of the Meso Scale Discovery electrochemiluminescence assay and the Cytometric Bead Array. *J. Immunol. Methods*. 2011. vol. 372. P. 71-77.

9. Keustermans G., Hoeks S., Meeding J., Prakken B., de Jager W. Cytokine assays: an assessment of the preparation and treatment of blood and tissue samples. *Methods*. 2013. vol. 61. P. 10-17.
10. Park J., Tan H., Datta A., Lai R., Zhang H., Meng W. Hypoxic tumor cell modulates its microenvironment to enhance angiogenic and metastatic potential by secretion of proteins and exosomes. *Mol. Cell Proteomics*. 2010. vol. 9. P. 1085-1099.
11. King H., Michael M., Gleagle J. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer*. 2012. vol. 12. P. 421.
12. Yu X., Harris S., Levine A. The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein. *Cancer Res*. 2006. vol. 66. P. 4795-4801.
13. Tighe P., Negm O., Todd I., Fairclough L. Utility, reliability and re-reproducibility of immunoassay multiplex kits. *Methods*. 2013. vol. 61. P. 23-29.
14. Ostrowski M., Carmo N., Krumeich S., Fanget I., Raposo G., Savina A. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat. Cell Biol.* 2010. vol. 12. P. 19-30.
15. Bobrie A., Thery C. Unraveling the physiological functions of exosome secretion by tumors. *Oncoimmunology*. 2013. vol. 2. P. e22565.
16. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat. Med.* 2012. vol. 18. P. 883-891.
17. Freer G., Rindi L. Intracellular cytokine detection by fluorescence-activated flow cytometry: basic principles and recent advances. *Methods*. 2013. vol. 61. P. 30-38.
18. Whiteside T. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*. 2008. vol. 27. P. 5904-5912.
19. Keller S., Ridinger J., Rupp A., Janssen J., Altevogt P. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J. Transl. Med.* 2011. vol. 9. P. 86.
20. Nilsson J., Skog J., Nordstrand A., Baranov V., Mincheva-Nilsson L., Breakefield X. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br. J. Cancer*. 2009. vol. 100. P. 1603-1607.
21. Rolfo C., Castiglia M., Hong D., Alessandro R., Mertens I., Baggerman G. Liquid biopsies in lung cancer: the new ambrosia of researchers. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. vol. 1846. P. 539-546.
22. Santiago-Dieppa D., Steinberg J., Gonda D., Cheung V., Carter B., Chen C. Extracellular vesicles as a platform for 'liquid biopsy' in glioblastoma patients. *Expert review of molecular diagnostics*. 2014. vol. 14. P. 819-825.
23. Szajnik M., Derbis M., Lach M., Patalas P., Michalak M., Drzewiecka H. Exosomes in plasma of patients with ovarian carcinoma: potential biomarkers of tumor progression and response to therapy. *Gynecol. Obstet. (Sunnyvale) Suppl.* 2013. vol. 4. P. 3.
24. Donaldson M., Kao S., Eslamizar L., Gee C., Koopman G., Lifton M. Optimization and qualification of an 8-color intracellular cytokine staining assay for quantifying T cell responses in rhesus macaques for pre-clinical vaccine studies. *J. Immunol. Methods*. 2012. vol. 386. P. 10-21.
25. Dai S., Feng C., Li W., Jiang W., Wang L. Quantitative detection of tumor necrosis factor- α by single molecule counting based on a hybridization chain reaction. *Biosens. Bioelectron.* 2014. vol. 60. P. 180-184.
26. Lippitz B. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic re-view. *Lancet Oncol.* 2013. vol. 14. P. e218-228.
27. Webber J., Steadman R., Mason M., Tabi Z., Clayton A. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res*. 2010. vol. 70. P. 9621-9630.
28. Webber J., Spary L., Sanders A., Chowdhury R., Jiang W., Steadman R. Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene*. 2015. vol. 34. P. 290-302.
29. Taniguchi K., Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin. Immunol.* 2014. vol. 26. P. 54-74.

Китаева Р.Р., Горячева Е.В., Каримов Н.А.

Антропология зубов

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»

(Россия, Пенза)

doi: 10.18411/lj-04-2021-47

Аннотация

Сочетание антропологических данных с клиническими знаниями и опытом обеспечивают наиболее информированный и биологически обоснованный подход к