



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Сибирский научно-клинический центр ФМБА России

Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных микроРНК при колоректальном раке

М.С. Сербаяева^{1,2}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2,3}

Адрес для переписки: Маргарита Сергеевна Сербаяева, serbaeva94@mail.ru

Для цитирования: Сербаяева М.С., Зуков Р.А. Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных микроРНК при колоректальном раке. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-38-43

Проблема высокого уровня заболеваемости и смертности от колоректального рака не утрачивает актуальности как в развитых, так и в развивающихся странах. Существующие скрининговые и прогностические методы оценки течения заболевания недостаточно чувствительны и специфичны. В качестве возможного биомаркера на этапах первичного обращения пациента, а также в процессе комплексного лечения и динамического наблюдения рассматриваются экзосомальные микроРНК, характеризующиеся высоким диагностическим и прогностическим потенциалом.

Ключевые слова: экзосомальные микроРНК, колоректальный рак, экзосомы, везикулярный транспорт

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2020 г. среди мужского населения РФ удельный вес колоректального рака (КРР) (рак ободочной и прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) составил 12,6%, среди женского – 12,0%. Общий темп прироста с 2010 по 2020 г. в популяции достиг 47,8%. Ежегодно в мире регистрируется 1,9 млн случаев заболевания КРР. Смертность также остается высокой. По данным Всемирной организации здравоохранения, от КРР в 2020 г. умерли 935 173 пациента, в частности в РФ – 18 678 [1, 2].

Программы скрининга КРР в России на первом этапе предусматривают исследование кала на скры-

тую кровь и эндоскопическое исследование толстой кишки у пациентов группы высокого риска. Однако данный алгоритм имеет ряд существенных ограничений. Недостаточная чувствительность и специфичность исследования кала на скрытую кровь обуславливают выпадение из поля зрения врачей пациентов с предраковыми заболеваниями толстого кишечника или начальной стадией КРР. В то же время необходимость проведения инвазивной диагностики среди широкого круга пациентов создает дополнительную нагрузку на общую лечебную сеть, что требует поиска более специфичных и чувствительных маркеров заболевания [3, 4]. Использование РЭА и СА 19-9 в качестве молекулярных маркеров на этапе скрининга нецелесо-



сообразно: статистически значимые отличия от референсных значений имеют место лишь у пациентов с III–IV стадией заболевания [5].

Жидкостная биопсия – малоинвазивная методика, характеризующаяся низкой стоимостью и высокой эффективностью, применяется для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, субклеточных образований, белков, гликопротеинов, нуклеиновых кислот. Однако низкая чувствительность метода не позволяет использовать жидкостную биопсию на начальных стадиях заболевания [5].

Сказанное подтверждает необходимость разработки и внедрения новых, более эффективных и чувствительных методов скрининга КРР, а также оценки прогноза заболевания.

Роль внеклеточных нановезикул в межклеточном взаимодействии

После открытия системы везикулярного транспорта как основной транспортной системы в наших клетках экзосомы стали предметом активного изучения. Экзосомы представляют собой мембранные нановезикулы размером 30–200 нм, содержащие те же липиды, белки, нуклеиновые кислоты и гликопротеины, что и продуцирующие их клетки. Внеклеточные нановезикулы секретируются большинством типов клеток, в том числе клетками опухоли, и присутствуют практически во всех биологических жидкостях – слюне, плазме, сперме, ликворе, секрете бронхов, грудном молоке, моче, амниотической жидкости [6–11].

Состав экзосом обусловлен, с одной стороны, составом предшествующих им эндосом, включающих белки мембраны, белки главного комплекса гистосовместимости, интегрины, тетраспанины, рецепторы, с другой – РНК, ДНК, отдельными белками, поступающими в экзосомы посредством АТФ-зависимого направленного транспорта из клетки-донора.

Все белки в экзосомах можно разделить на две группы – неспецифичные и тканеспецифичные. Неспецифичные белки, например белки теплового шока HSC70, HSP90, тетраспанины, аннексин и флотилины, присутствуют практически во всех экзосомах. Тканеспецифичные белки зависят от принадлежности к тканям, клетки которых вырабатывали ту или иную экзосому, в частности HER-2 для тканей рака молочной железы или МНС II для дендритных клеток и В-лимфоцитов.

Большинство белков экзосом можно также распределить на несколько групп по функциональному назначению: белки цитоскелета, белки комплекса гистосовместимости, белки сигнальной трансдукции, белки слияния и стыковки мембран, белки теплового шока. Чаще в экзосомах встречаются 25 белков, среди которых белок теплового шока 70кДа, CD9, CD 81, CD 63, альбумин, лактатдегидрогеназа А, синтеин, аннексин А5, альдолаза А, кофилин [12].

Секреция экзосом из клетки осуществляется при условии содержания в мембране эндосом церамидов. Только в этом случае возможно слияние с поверхностной мембраной донорской клетки, а не с лизосомой. Кроме того, ГТФазы семейства Rab регулируют выход экзосом во внеклеточное пространство [13, 14]. Установлено, что высокое содержание кальция и низкий уровень pH в межклеточном пространстве усиливают секрецию экзосом [15].

Функции экзосом включают горизонтальный перенос сигнальных молекул, межклеточное взаимодействие посредством передачи белков и РНК с помощью лиганд-рецепторного контакта, встраивания экзосомальной мембраны в клеточную, фагоцитоза экзосом клетками-реципиентами, иммуномодулирующее действие, индукцию ангиогенеза и ремоделирование стромы [16–21].

Экзосомы также имеют высокий терапевтический потенциал: их биомолекулярные особенности позволяют вести фундаментальные и клинические исследования по адресной доставке лекарственных препаратов в клетки-мишени, в том числе преодолеть гематоэнцефалический барьер.

Молекулярные и функциональные особенности экзосомальных микроРНК

Особый научный интерес сосредоточен на экзосомальных микроРНК – коротких одноцепочечных РНК, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. По данным литературы, контроль проникновения микроРНК в экзосомы осуществляют белки hnRNPA2B1 и hnRNPA1, а церамид-зависимый механизм обеспечивает доставку экзосомальных микроРНК во внеклеточную среду. Японские исследователи подтвердили основополагающую роль церамид-зависимого механизма путем ингибирования нейтральной сфингомиелиназы II с последующим снижением секреции экзосом и экзосомальных микроРНК во внеклеточную среду [22].

Предметом научных дискуссий остаются способы поглощения клетками-реципиентами экзосом с находящимися в них микроРНК. Рассматриваются такие механизмы, как лиганд-рецепторное взаимодействие, встраивание экзосомальной мембраны в клеточную, фагоцитоз экзосом клетками-реципиентами [23, 24].

Доказана функциональная важность экзосомальных микроРНК при физиологических состояниях. Так, различные экзосомальные микроРНК стимулируют процессы пролиферации и миграции фибробластов, трансляции антигенов в антиген-презентирующих клетках, регенерации аксонов периферических нервов, индуцируют процессы ангиогенеза, усиливают атеропротективные свойства гладкомышечных клеток [25–30].

Рассматривая патологические состояния, исследователи активно изучают роль экзосомальных микроРНК в возникновении и прогрессировании



злокачественных опухолей. Установлено, что экзосомальные микроРНК влияют на рост опухоли, регулируя процессы инвазии, метастазирования и ангиогенеза, а также ее микроокружение посредством активации макрофагов и изменения внеклеточного матрикса [31–35].

Экзосомальные микроРНК – потенциальные биомаркеры колоректального рака

Неинвазивная лабораторная диагностика КРР является перспективной областью исследований. Первые результаты оценки уровня экзосомальных микроРНК представила группа японских ученых под руководством профессора Н. Ogata-Kawata в 2014 г. Исследователи показали статистически значимое увеличение уровня семи подтипов микроРНК (miR-1229, miR-23a, let-7a, miR-223, miR-150, miR-1246, miR-21) в плазме крови пациентов с КРР в отличие от здоровых добровольцев [36]. Повышение экзосомальной miR-21 у пациентов с КРР III–IV стадии по сравнению с группой пациентов с I–II стадией подтвердила другая группа японских исследователей. Кроме того, при изучении профиля микроРНК и оценке показателей безрецидивной и общей выживаемости ученые обнаружили зависимость между высоким уровнем miR-21 и снижением продолжительности жизни. В то же время низкий уровень miR-21 коррелировал с увеличением общей выживаемости [37, 38]. В исследовании у 240 пациентов с КРР miR-203 была идентифицирована как прогностически неблагоприятный маркер течения заболевания, коррелировавший со снижением общей и безрецидивной выживаемости [39].

Как продемонстрировал сравнительный анализ диагностической значимости экзосомальных микроРНК у китайских пациентов с КРР *in situ*, включение в диагностическую панель комбинаций микроРНК увеличивает специфичность метода до 93–94% [40–44].

S. Zhao и соавт. в 2020 г. описали корреляцию высокой экспрессии miR-934 в плазме крови с наличием метастатических очагов КРР, локализующихся преимущественно в печени. Исследователи также охарактеризовали специфические молекулярные особенности miR-934. Молекула, активируя сигнальный путь PI3K/AKT и подавляя экспрессию гена PTEN, индуцирует поляризацию M2-макрофагов, которые способствуют формированию преметастатической ниши для клеток КРР [45]. Кроме того, miR-106b-5p запускает каскад реакций сигнального пути PI3K γ /AKT/mTOR за счет прямого подавления экспрессии гена программируемой клеточной гибели 4-го типа на посттранскрипционном уровне, что способствует миграции, инвазии и метастазированию клеток КРР. Высокий уровень экспрессии miR-106b-5p в плазме крови ассоциируется с плохим прогнозом и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [46].

Другой механизм влияния на развитие метастатических очагов имеет miR-25-3p, регулирующая экспрессию VEGFR-2 в эндотелиальных клетках, что способствует усилению проницаемости сосудов и неоангиогенезу. Так, в исследовании уровня miR-25-3p у 17 пациентов с КРР отмечалось ее резкое снижение на послеоперационном этапе. Исключение составили три пациента, у которых интраоперационно диагностировали метастатическое поражение печени [47].

Помимо диагностики и прогноза течения КРР экзосомальные микроРНК могут использоваться как предикторы ответа на стандартную химиотерапию по схеме FOLFOX. В качестве потенциального биомаркера развития химиорезистентности к оксалиплатину описана miR-208-b в группах химиорезистентных (n = 47) и химиочувствительных (n = 69) пациентов. Биомолекула стимулирует T-регуляторные лимфоциты, которые в свою очередь тормозят фактор программируемой клеточной гибели 4-го типа, что приводит к росту опухоли и развитию пула химиорезистентных клеток [48]. Напротив, биомаркером химиочувствительности может служить miR-128-3p, способствующая накоплению оксалиплатина в опухолевых клетках и ингибирующая процесс эпителиально-мезенхимального перехода. Доказано, что низкий уровень miR-128-3p ассоциируется с худшим прогнозом у тех, кто получает терапию первой линии по поводу распространенного КРР [49].

Роль miR-93-5p, продуцируемой опухоль-ассоциированными фибробластами, в развитии радиорезистентности клеток КРР подтверждена X. Chen и соавт. (2020). Ученые обнаружили, что miR-93-5p обуславливает уход клеток опухоли от радиационно-индуцированного апоптоза посредством подавления ядерного фактора 3-альфа гепатоцитов и стимуляции трансформирующего фактора роста опухоли бета [50]. Изученные у больных КРР микроРНК представлены в таблице.

Использование микроРНК в качестве потенциального диагностического и прогностического маркера у пациентов с колоректальным раком имеет некоторые ограничения. Из-за отсутствия стандартного метода нормализации микроРНК в биологических средах интерпретация полученных результатов может быть затруднена. Кроме того, использование различных платформ для определения уровня экспрессии микроРНК приводит к низкой воспроизводимости результатов исследований, что требует внедрения точной платформы качественного и количественного профилирования микроРНК [33].

Одним из наиболее часто используемых методов идентификации микроРНК является количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Данный метод характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, экономической доступностью, однако ряд исследователей отмечают высокий



Сводная таблица микроРНК, изученных у больных колоректальным раком

Автор и год исследования	Источник экзосом	Скрининг КРР	Метастазы в печени	Маркеры плохого прогноза	Количество пациентов	Исследуемый субстрат
Самсонов Р.Б., 2018	Опухолевые клетки	↑miR-181a	–	–	20 здоровых добровольцев, 100 пациентов с КРР	Плазма крови
Lan J., 2019	M2-макрофаги (опухоль-ассоциированные макрофаги)	↑miR-21-5p, miR-155-5p	↑miR-21-5p, miR-155-5p	–	<i>In vivo</i>	–
Ogata-Kawata H., 2014	Опухолевые клетки	↑miR-1229, miR-23a, let-7a, miR-223, miR-150, miR-1246, miR-21	–	–	88 пациентов с КРР, 11 здоровых добровольцев (группа контроля)	Сыворотка
Sun L., 2020	Опухолевые клетки	↑miR-122	↑miR-122	–	50 здоровых добровольцев, 50 без метастазов в печени, 35 с метастазами в печени	Сыворотка и среда для культивирования клеток
Wang J., 2017	Опухолевые клетки	↑miR-125a-3p	–	–	50 здоровых добровольцев, 50 пациентов с I–II стадией	Плазма
Hu Y., 2017	Опухолевые клетки	↓miR-193b	↓miR-193b	–	40 здоровых добровольцев, 90 пациентов с КРР	Сыворотка
Dong B.B., 2016	Опухолевые клетки	↑miR-429	↑miR-429	↑miR-429 (химио-резистентность)	45 здоровых добровольцев, 45 пациентов с КРР	Сыворотка, образцы тканей (опухолевая + подлежащая здоровая)
Min L., 2019	Опухолевые клетки	↓miR-92b	–	↓miR-92b	52 здоровых добровольца, 40 пациентов с КРР, 22 пациента с аденомой кишечника	Плазма
Tan H.Y., 2018	Опухолевые клетки	↓miR-199a	↓miR-199a	↓miR-199a	60 здоровых добровольцев, 107 пациентов с КРР	Сыворотка
Hu Y., 2020	Клетки опухоли, находящиеся в гипоксии	–	↑miR-410-3p	↑miR-410-3p	60 пациентов с КРР	Опухолевая ткань
Zhao S., 2019	Клетки опухоли	–	↑miR-934	↑miR-934	41 здоровый доброволец, 110 пациентов с КРР	Сыворотка, опухолевая ткань

риск контаминации образцов на этапах амплификации [51].

В ряде случаев альтернативой ОТ-ПЦР может служить нозерн-блот-гибридизация, также относящаяся к количественным методам определения микроРНК. Тем не менее возможности данного метода существенно ограничивает необходимое количество исходной микроРНК в образцах. Не случайно выявление единичных биомолекул весьма затруднено [52].

Постепенно в клиническую практику внедряется высокоспецифичный метод секвенирования но-

вого поколения, который, несмотря на высокую стоимость, способен выявлять даже единичные микроРНК в образцах [53].

Заключение

Экзосомальные микроРНК имеют высокий диагностический и прогностический потенциал, однако для их внедрения в качестве молекулярного маркера в клиническую практику необходима количественная и качественная стандартизация, с учетом которой будет создана точная диагностическая платформа. ☺



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 68 (6): 394–424.
3. Джуманов А.И., Кайдарова Д.Р., Ошибаева А.Е. Экономическая эффективность скрининга колоректального рака. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021; 4: 46–52.
4. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С. и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология.* 2021; 10 (1): 17–29.
5. Самсонов Р.Б., Тарасов М.А., Бурдаков В.С. Диагностическое значение экзосомальных микроРНК при колоректальном раке. *Колопроктология.* 2018; 2: 25–31.
6. Abels E.R. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake. *Cell Mol. Neurobiol.* 2016; 36 (3): 301–312.
7. Tetta C., Ghigo E., Silengo L., et al. Extracellular vesicles as an emerging mechanism of cell-to-cell communication. *Endocrine.* 2013; 44 (1): 11–19.
8. Michael A., Bajracharya S.D., Yuen P.S., et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis.* 2010; 16 (1): 34–38.
9. Kosaka N., Izumi H., Sekine K., Ochiya T. MicroRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence.* 2010; 1 (1): 7–14.
10. Keller S., Rupp C., Stoeck A., et al. CD24 is a marker of exosomes secreted into urine and amniotic fluid. *Kidney Int.* 2007; 72 (9): 1095–1102.
11. Pisitkun T., Shen R.F., Knepper M.A. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (36): 13368–13373.
12. Тихонова М.В., Литвинов Д.В., Карачунский А.И. и др. Биологическое значение экзосом опухолевых клеток. *Онкопедиатрия.* 2017; 4 (2): 141–146.
13. Colombo M., Raposo G., Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014; 30: 255–289.
14. Mathivanan S., Ji H., Simpson R.J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J. Proteomics.* 2010; 73 (10): 1907–1920.
15. Buschow S.I., Liefhebber J.M., Wubbolts R., Stoorvogel W. Exosomes contain ubiquitinated proteins. *Blood Cells Mol. Dis.* 2005; 35 (3): 398–403.
16. Самойлова Е.М., Кальсин В.А., Беспалова В.А. Экзосомы: от биологии к клинике. *Гены и клетки.* 2017; 12 (4): 7–19.
17. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., et al. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia.* 2006; 20 (9): 1487–1495.
18. Denzer K., Kleijmeer M.J., Heijnen H.F., et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J. Cell Sci.* 2000; 113 (19): 3365–3374.
19. Akers J.C., Gonda D., Kim R., et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.* 2013; 113 (1): 1–11.
20. Valadi H., Ekström K., Bossios A., et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology.* 2007; 9 (6): 654–659.
21. Yáñez-Mó M., Siljander P.R., Andreu Z., et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J. Extracell. Vesicles.* 2015; 4: 27066.
22. Kubota S., Chiba M., Watanabe M., et al. Secretion of small/microRNAs including miR-638 into extracellular spaces by sphingomyelin phosphodiesterase 3. *Oncol. Rep.* 2014; 33 (1): 67–73.
23. Thery C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2 (8): 569–579.
24. Tian T., Zhu Y.-L., Zhou Y.-Y., et al. Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (32): 22258–22267.
25. Чевкина Е.М., Щербakov А.М., Журавская А.Ю. и др. Экзосомы и передача эпигенетической информации опухолевыми клетками. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2 (3): 8–20.
26. Hu Y., Rao S.-S., Wang Z.-X., et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics.* 2018; 8 (1): 169–184.
27. Van Balkom B.W.M., de Jong O.G., Smits M., et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood.* 2013; 121 (19): 3997–4006.
28. Mittelbrunn M., Gutiérrez-Vázquez C., Villarroya-Beltri C., et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat. Commun.* 2011; 2: 282.
29. López-Leal R., Díaz-Viraqué F., Catalan R.J., et al. Schwann cell reprogramming into repair cells increases exosome-loaded miRNA-21 promoting axonal growth. *J. Cell Sci.* 2020; 133 (12).
30. Francavilla A., Turoczy S., Tarallo S., et al. Exosomal microRNAs and other non-coding RNAs as colorectal cancer biomarkers: a review. *Mutagenesis.* 2020; 35 (3): 243–260.
31. Hergenreider E., Heydt S., Tréguer K., et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat. Cell Biol.* 2012; 14 (3): 249–256.



32. Zacharias F., George D., Michail D., et al. MicroRNAs determining carcinogenesis by regulating oncogenes and tumor suppressor genes during cell cycle. *MicroRNA*. 2020; 9 (2): 82–92.
33. Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlassov V.V. Nucleic acids in exosomes: disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry (Mosc.)*. 2013; 78 (1): 1–7.
34. Rana S., Malinowska K., Zoller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia*. 2013; 15 (3): 281–295.
35. Ahmadi M., Jafari R., Mahmoodi M., Rezaie J. The tumorigenic and therapeutic functions of exosomes in colorectal cancer: opportunity and challenges. *Cell Biochem. Funct.* 2021; 39 (4): 468–477.
36. Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D., et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e92921.
37. Tsukamoto M., Iinuma H., Yagi T., et al. Circulating exosomal microRNA-21 as a biomarker in each tumor stage of colorectal cancer. *Oncology*. 2017; 92 (6): 360–370.
38. Liu S.Y., Liao Y., Hosseinifard H., et al. Diagnostic role of extracellular vesicles in cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 15 (9): 705–791.
39. Takano Y., Masuda T., Iinuma H., et al. Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 78598–78613.
40. Tan H.Y., Zheng Y.B., Liu J. Serum miR-199a as a potential diagnostic biomarker for detection of colorectal cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (24): 8657–8663.
41. Min L., Chen L., Liu S., et al. Loss of circulating exosomal miR-92b is a novel biomarker of colorectal cancer at early stage. *Int. J. Med. Sci.* 2019; 16 (9): 1231–1237.
42. Tang Y., Zhao Y., Song X., et al. Tumor-derived exosomal miRNA-320d as a biomarker for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33 (9): e23004.
43. Zou S.L., Chen Y.L., Ge Z.Z., et al. Downregulation of serum exosomal miR-150-5p is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2019; 26 (1): 69–77.
44. Sun L., Liu X., Pan B., et al. Serum exosomal miR-122 as a potential diagnostic and prognostic biomarker of colorectal cancer with liver metastasis. *J. Cancer*. 2020; 11 (3): 630–637.
45. Zhao S., Mi Y., Guan B., et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer. *Hematol. Oncol.* 2020; 13 (1): 156.
46. Yang C., Dou R., Wei C., et al. Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis. *Mol. Ther.* 2021; 29 (6): 2088–2107.
47. Zeng Z., Li Y., Pan Y., et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 5395.
48. Ning T., Li J., He Y., et al. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer. *Mol. Ther.* 2021; 29 (9): 2723–2736.
49. Liu T., Zhang X., Du L., et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer. *Mol. Cancer*. 2019; 18 (1): 43.
50. Chen X., Liu J., Zhang Q., et al. Exosome-mediated transfer of miR-93-5p from cancer-associated fibroblasts confer radioresistance in colorectal cancer cells by downregulating FOXA1 and upregulating TGFB3. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020; 39 (1): 65.
51. Gillespie P., Ladame S., O'Hare D. Molecular methods in electrochemical microRNA detection. *Analyst*. 2018; 144 (1): 114–129.
52. Chen Y.X., Huang K.J., Niu K.X. Recent advances in signal amplification strategy based on oligonucleotide and nanomaterials for microRNA detection – a review. *Biosens. Bioelectron.* 2018; 99: 612–624.
53. Yuan Y.H., Chi B.Z., Wen S.H., et al. Ratiometric electrochemical assay for sensitive detecting microRNA based on dual-amplification mechanism of duplex-specific nuclease and hybridization chain reaction. *Biosens. Bioelectron.* 2018; 102: 211–216.

Diagnostic and Prognostic Role of Exosomal MicroRNA in Colorectal Cancer

M.S. Serbayeva^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Margarita S. Serbayeva, serbaeva94@mail.ru

The problem of high morbidity and mortality from colorectal cancer does not cease to lose its relevance in both developed and developing countries. Existing screening and prognostic methods for assessing the course and prognosis of the disease are not sufficiently sensitive and specific. Exosomal microRNAs are considered as a possible biomarker, which have a high diagnostic and prognostic potential at the stages of the patient's initial visit, during complex treatment and during the follow-up period.

Key words: exosomal microRNA, colorectal cancer, exosomes, extracellular vesicles, vesicular transport