

Циркулирующие микроРНК как новые потенциальные биомаркеры для диагностики высокозлокачественных глиом

© И.Ф. ГАРЕЕВ, Л.Б. НОВИКОВА, О.А. БЕЙЛЕРЛИ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Резюме

Глиальные опухоли высокой степени злокачественности (высокозлокачественные глиомы) являются наиболее агрессивными первичными новообразованиями головного мозга. Поэтому большое внимание уделяется пониманию патогенеза, а также разработке новых эффективных диагностических и терапевтических методов. МикроРНК представляют собой короткие некодирующие РНК длиной 18–22 нуклеотида, которые, как уже было доказано, играют непосредственную роль в канцерогенезе. Циркулирующие микроРНК высвобождаются во внеклеточное пространство и могут находиться в стабильном состоянии долгое время в большинстве биожидкостей, включая сыворотку крови и плазму. Циркулирующие микроРНК являются перспективными биомаркерами с различными профилями экспрессии, специфичными для различных болезней человека, включая онкологические заболевания. Имеется много данных, показывающих, что различные профили циркулирующих микроРНК, в частности во внеклеточных везикулах, в биологических жидкостях человека связаны с многочисленными неопластическими процессами, в связи с чем микроРНК могут быть действительно новым классом биомаркеров для ранней диагностики и прогноза высокозлокачественных глиом.

Ключевые слова: микроРНК, циркулирующий, биологические жидкости, маркер, глиома, глиобластома.

Сведения об авторах:

Гареев Ильгиз Фанилевич — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Новикова Лилия Бареевна — e-mail: novicova@inbox.ru

Бейлерли Озал Арзунан — e-mail: obeylerli@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6149-546>

Как цитировать:

Гареев И.Ф., Новикова Л.Б., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как новые потенциальные биомаркеры для диагностики высокозлокачественных глиом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):86–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905186>

Circulating microRNAs as new potential biomarkers for the diagnosis of high-grade gliomas

© I.F. GAREEV, L.B. NOVICOVA, O.A. BEYLERLI

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia

Abstract

High-grade glial tumors (also called high-grade gliomas) are the most aggressive primary brain neoplasms. Therefore, much attention is paid to understanding the pathogenesis, as well as to the development of new effective diagnostic and therapeutic methods. MicroRNAs are short non-coding RNAs, 18–22 nucleotides in length, which, as has already been shown, play a direct role in carcinogenesis. Circulating miRNAs are released into the extracellular space and can be in a stable state for a long time in most biological liquids, including blood serum and plasma. Circulating miRNAs are promising biomarkers with different expression profiles specific for various human disorders, including cancer diseases. There are many data showing that different profiles of circulating miRNAs, in particular in extracellular vesicles (EV), in human biological fluids are associated with numerous neoplastic processes, which indicates that miRNAs can be a truly new class of biomarkers for early diagnosis and prognosis of high-grade gliomas.

Keywords: microRNAs, circulating, biological fluids, marker, glioma, glioblastoma.

Information about the authors:

Gareev I.F. — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Novikova L.B. — e-mail: novicova@inbox.ru

Beylerli O.A. — e-mail: obeylerli@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6149-546>

Автор, ответственный за переписку: Гареев Ильгиз Фанилевич — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Corresponding author: Gareev I.F. — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

To cite this article:

Gareev IF, Novicova LB, Beylerli OA. Circulating microRNAs as new potential biomarkers for the diagnosis of high-grade gliomas. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(5):86-90. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905186>

Злокачественные глиомы являются наиболее опасными первичными опухолями головного мозга, которые классифицируются по результатам гистопатологической оценки на четыре опухолевые группы (I—IV), среди которых глиобластома (GBM), классифицированная как глиома IV степени, является наиболее распространенной и злокачественной [1]. Даже при нынешнем стандартном лечении, состоящем из максимальной хирургической резекции и комбинированной химио- и лучевой терапии, средняя выживаемость пациентов с GBM приближается к 15 мес, и только 3—5% пациентов выживают дольше 36 мес [2, 3]. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами диагностики опухолей головного мозга, мониторинга роста и реакции на терапию. Тем не менее диагностика глиальных опухолей часто затруднена, поскольку различные патологические состояния, такие как метастазы из опухолей других органов (меланома или первичные опухоли легкого), могут иметь сходные морфологические закономерности на МРТ. Кроме того, псевдопрогрессия, связанная с эффектом лучевой терапии, имитирующая рецидив опухоли, может дополнительно усложнить интерпретацию МРТ-изображений [4]. Все эти проблемы четко подчеркивают необходимость создания надежных, малоинвазивных биомаркеров для более точной и последовательной постановки диагноза и прогнозирования у пациентов с глиомами и ее злокачественными формами.

МикроРНК представляют собой короткие, некодирующие РНК длиной 18—22 нуклеотида, которые действуют как мощные посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов. МикроРНК связываются с 3'-нетранслированными (3'-UTR) областями их мишеней (мРНК), белок-кодирующих генов, и отрицательно регулируют их трансляцию. Они участвуют в ряде биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку апоптоза и др., а также в патогенезе многих заболеваний, таких как опухолевые процессы [5, 6].

Профилирование экспрессии микроРНК уже вошло в экспериментальную онкологию как метод диагностики начала прогрессирования и реакции опухолей на лечение. В исследованиях с микроРНК сообщалось о повышенной или пониженной их экспрессии в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с глиальными опухолями, что подтверждает необходимость изучения микроРНК в качестве биомаркеров при данной патологии. В качестве методов исследований были предложены комплексные высокопроизводительные подходы, такие как микрочипы и полимеразные цепные реакции (ПЦР), в реальном времени (qRT-PCR) для различных профилей циркулирующих микроРНК. Этот обзор призван обобщить экспериментальные данные о распространении микроРНК как биомаркеров, обнаруженных на сегодняшний день. Обсуждаются вопросы разработки их в качестве биомаркеров для диагностики, прогнозирования и изменения экспрессии в ответ на лечение.

МикроРНК и глиальные опухоли

Помимо гистологии, обновление классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. предлагает молекулярные параметры, включая обнаружение микроРНК, для улучшения как диагностической точности, так и контроля над пациентами [7]. В крупных исследованиях с микроРНК сообщалось об изменениях экспрессии ряда микроРНК в опухолевых клетках и тканях у пациентов с GBM по сравнению с нормальной мозговой тканью [8]. Однако из-за несоответствий в сообщаемом подмножестве микроРНК, экспрессия которых либо повышена, либо понижена в GBM, роль определенных семейств микроРНК еще не установлена. Примечательно, что miR-21 является единственной микроРНК, которая, как было установлено во всех исследованиях на сегодняшний день, сверхэкспрессируется в опухолевых клетках GBM, тогда как aberrantная микроРНК miR-132 является наиболее последовательной, хотя она была идентифицирована только в 60% [8]. Качество опухолевых тканей, размеры образцов, уместность «контрольной» ткани головного мозга и аналитические методы могут объяснить несоответствующие результаты, полученные в опубликованных исследованиях. Таким образом, потенциал микроРНК как биомаркеров для глиом требует систематического анализа существующих данных. В последнее время в метаанализе 5 исследований, опубликованных в период с 2012 по 2015 г., найдены 6 микроРНК с высокой чувствительностью, специфичностью и статистической значимостью при сравнении ткани глиальных опухолей с контрольной нормальной мозговой тканью [9]. MiR-15a, miR-16, miR-21, miR-23a, miR-9 и miR-124, обнаруженные в этом исследовании, могут быть полезными диагностическими и прогностическими маркерами глиом.

Циркулирующие биомаркеры для диагностики глиом

Для опухолей головного мозга циркулирующие биомаркеры могут использоваться в диагностических целях, особенно в тех случаях, когда операция противопоказана или результаты биопсии неубедительны. Наиболее изученные циркулирующие биомаркеры являются по своей природе белками, которые могут секретироваться опухолевыми клетками и/или их микроокружением, что дает возможность их обнаружения в крови, моче и ЦСЖ. Многие маркеры глиом, такие как мутантный EGFRvIII или глиальный фибриллярный кислый белок, уже были обнаружены в крови и в ЦСЖ, но их клиническая ценность все еще ожидает подтверждения [10]. Поскольку белки не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, необходимыми для успешного применения в качестве биомаркеров, значительные усилия были предприняты для поиска более информативных и малоинвазивных биомаркеров, в качестве которых могут быть представлены циркулирующие микроРНК.

Обнаружение эндогенных микроРНК в клетках, а также циркулирующих микроРНК в жидкостях организма вместе

с измененными профилями при различных патологических состояниях открывает новые перспективы использования внеклеточных или экзогенных микроРНК как информативных биомаркеров заболеваний человека. Последние несколько лет циркулирующие микроРНК были в центре внимания многочисленных исследований по идентификации маркеров при опухолевых процессах, хотя большинство микроРНК, о которых сообщалось в литературе, не смогли войти в клиническую практику из-за несогласованных и невоспроизводимых результатов. Циркулирующие микроРНК могут надежно использоваться в качестве биомаркеров при различных патологических состояниях человека, но нужно учесть аналитические факторы, которые могут повлиять на их обнаружение, поэтому должны быть решены вопросы, включая тип выборки, измерительную платформу или стратегию нормализации. Охарактеризованы основные преаналитические этапы, влияющие на обнаружение циркулирующих микроРНК [5]. Механический гемолиз, вызванный неправильным сбором или подготовкой исследуемого образца, в частности крови, может повлиять на специфичность экспрессии циркулирующих микроРНК из-за загрязнения другими внутриклеточными микроРНК на примере miR-451, которая представлена в эритроцитах. Поэтому рекомендуется исключить образцы даже с низким гемолизом, которые не могут быть обнаружены визуально [5]. Широко распространенные технологии, используемые для измерения экспрессии микроРНК в биологических образцах, включают микрочипы и количественную ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Микрочипы как измерительные платформы микроРНК обеспечивают определение общего профиля экспрессии микроРНК с разумной стоимостью и пропускной способностью. Тем не менее qRT-PCR дороже, образец имеет более низкую пропускную способность, но зато технология qRT-PCR обеспечивает гораздо более высокую чувствительность, чем микрочипы [11].

Независимо от платформы, используемой для измерения содержания микроРНК, еще одной важной проблемой является нормализация данных для корректировки вариабельности во время подготовки образца и количественной оценки экспрессии микроРНК. В отсутствие консенсуса стратегии стандартизации существенно отличаются от одного исследования к другому, что делает результаты непреодолеваемыми и трудно интерпретируемыми [12].

Экзосомы

Внеклеточные везикулы представляют собой небольшие фрагменты липидных мембран, высвобождаемые при активации или смерти различных клеток, служащие для опосредованной межклеточной коммуникации и содержащие растворимые материалы, такие как нуклеиновые кислоты, липиды и белки, защищенные от деградации [13]. Новые данные свидетельствуют о том, что экзосомы, небольшие внеклеточные везикулы (40–150 нм) с мультивезикулярным эндосомным происхождением, секретируемые как нормальными, так и неопластическими клетками, играют решающую роль в опухолевом генезе [14]. Для предотвращения деградации циркулирующих микроРНК они высвобождаются клетками как в экзосомах, так и в микроРНК / белковых комплексах (miRNA/Argonaute 2). Экзосомы, синтезированные клетками GBM, впервые были продемонстрированы в сыворотке крови пациентов с GBM в 2008 г. в работе J. Skog и соавт. [15]. Как нормальные, так и опухолевые клетки высвобождают экзосомы в виде «коммуникационной связи» и

выполняют множество функций в зависимости от их содержимого и клеточного контента. Хотя неясно, как микроРНК упаковываются в экзосомы, являясь специфическим и избирательным процессом, обусловленным связыванием сумоилированного гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A2/B1 (hnRNPA2B1) с конкретным направлением, присутствующим в последовательности зрелых микроРНК [16]. Это означает, что только определенные микроРНК могут быть включены в экзосомы, и, как следствие этого, некоторые aberrantные микроРНК опухолевых клеток могут отсутствовать в экзосомах. Было обнаружено, что miR-21, которая, как известно, сверхэкспрессирована в клетках GBM, также превалирует в экзосомах в сыворотке у пациентов с GBM [15]. Другими примерами циркулирующих микроРНК являются miR-497 и miR-125b, экспрессия которых была повышена как в сыворотке крови, так и в клетках GBM человека [17]. В отличие от этих микроРНК никакой корреляции между уровнями экспрессии в крови и ткани не сообщалось для miR-128, который был значительно увеличен в крови пациентов с GBM и был снижен в ткани GBM [18]. Кроме того, miR-210, miR-196b и miR-1271 были обнаружены в опухолевой ткани, но сходны со здоровыми субъектами в крови [19]. Поэтому, эта группа циркулирующих микроРНК в экзосомах должна быть исследована независимо от таковых для опухолевых тканей [20]. Внеклеточные везикулы могут быть выделены из биологических жидкостей с помощью различных методов, основанных на их физических и химических свойствах и, что в итоге приводит к различным выходам, чистоте и целостности конечного образца. Современные подходы, такие как центрифугирование, ультрацентрифугирование, фильтрация или аффинная очистка, очень неудобны, трудоемки и не применимы в обычной клинической практике [21]. Существуют также другие методы для изоляции тотальной РНК и ее фракций (микроРНК), которые бывают быстрыми, простыми и экономичными, хотя они не гарантируют достаточную чистоту. На примере этих методов широко используются химические изоляционные растворы, такие как Exoquick™ от System Biosciences (Mountain View, CA, USA) и Life Technologies (Carlsbad, CA, USA), которые обеспечивают простую и эффективную концентрацию экзосомоподобных везикул из небольших количеств сыворотки или плазмы, хотя и дают гетерогенную везикулярную популяцию [21]. Учитывая, что экзосомы могут быть получены с помощью минимально инвазивных процедур из биологических жидкостей, «жидкая биопсия» экзосом с содержащимися в них микроРНК может быть альтернативой стандартной биопсии опухоли, которая может и не отражать гетерогенность глиом. Это позволит в реальном времени проводить оценку риска рецидива и ответа на лечение.

Экзосомальные микроРНК как биомаркеры GBM

Данные об увеличении числа внеклеточных везикул, связанных с плохим прогнозом, свидетельствуют о том, что кинетика экзосом может быть полезной при лечении пациентов с GBM [22]. Тем не менее в немногих исследованиях продемонстрирована экспрессия микроРНК в биологических жидкостях пациентов с GBM. MiR-21 представляет собой эндогенную микроРНК в клетках млекопитающих, у которых повышенная экспрессия связана с многочисленными видами опухолей. MiR-21 функционирует как антиапоптотический фактор и фактор выживания для опухолевых клеток, так что высокие уровни этого микроРНК

могут быть отпечатком опухолевого процесса [23]. Как упоминалось, miR-21 является одним из наиболее изученных микроРНК при GBM. Что касается экспрессии микроРНК в экзосомах, было обнаружено, что miR-21 сверхэкспрессируется в сыворотке крови у пациентов с GBM и снижается после обширной резекции опухоли [15]. Уровень экспрессии экзосомальной miR-21 в ЦСЖ выше у пациентов с GBM, чем у пациентов контрольной группы. В другом исследовании сыворотки крови у пациентов с GBM экспрессия miR-21 была снижена на фоне терапии бевацизумабом [19]. Таким образом, повышенная экспрессия miR-21 может послужить платформой для разработки нового биомаркера для GBM. Помимо miR-21 небольшая группа экзосомальных микроРНК была обнаружена в сыворотке крови у пациентов с GBM [24]. Выявлено, что уровни экспрессии малых некодирующих RNU6-1, miR-320 и miR-574-3p значительно связаны с GBM. Кроме того, RNU6-1 была независимым предиктором для диагностики GBM [24]. Исследования экспрессии микроРНК в экзосомах в качестве платформы создания биомаркеров для глиом показывают, что валидация посредством более крупных наборов образцов и перспективных клинических испытаний является необходимым следующим шагом.

Циркулирующие невезикулярные формы микроРНК как биомаркеры глиом

Как описано выше, пул циркулирующих микроРНК содержит 2 типа микроРНК: везикулярно-упакованные микроРНК и микроРНК, связанные с белками Argonaute-2, представляющие побочные продукты клеток, которые накапливаются во внеклеточных жидкостях [25]. Уже сообщалось о применении комплексных высокопроизводительных подходов, таких как микрочипы, для различных микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров глиом [20]. Имеются данные об изменении экспрессии таких форм циркулирующих микроРНК, которые могут служить в качестве биомаркеров для диагностики, прогнозирования и изменять профиль экспрессии на терапию у пациентов с глиомами. Некоторые из этих результатов показали высокие уровни экспрессии miR-21 miR-128 и снижение экспрессии miR-342-3p в крови у пациентов с GBM. Примечательно, что miR-128 и miR-342-3p положительно коррелировали с гистопатологическими классами глиом [26]. В другом исследовании наблюдалось также снижение активности miR-342-3p, тогда как, наоборот, уровни экспрессии miR-128 были обнаружены повышенными в крови у пациентов с GBM [18]. В исследовании с комбинированным анализом экспрессии miR-21 и miR-15b имелись различия между пациентами с глиомой и без [27]. R. Zhang и соавт. [28] сообщают о том, что уровни экспрессии кластера miR-221/222 в плазме крови значительно повышаются у пациентов с глиомой. Интересно, что высокие уровни miR-221/222 в плазме крови были связаны с более низкой выживаемостью. Было высказано предположение, что изменение экспрессии микроРНК позволяет прогнозировать исход опухоли, что показано повышением экспрессии сыво-

роточного miR-20a, miR-106a и miR-181b, связанным с клиническими стадиями астроцитомы, или miR-210, который значительно увеличивался в GBM [29, 30]. Примечательно, что в работе T. Siegal и соавт. [19] было показано, что уровни экспрессии miR-210 в сыворотке крови отличались от таковых в контрольной группе. Также изменение экспрессии сывороточных miR-497, miR-125b и miR-29 дало возможность отличить GBM от low-grade глиом, экспрессия этих микроРНК была снижена у пациентов с GBM [17, 31]. MiR-21 можно было бы использовать в качестве биомаркера прогрессирования GBM, что было продемонстрировано снижением его уровня в сыворотке крови у пациентов после хирургической резекции и высокой экспрессией, связанной с рецидивом опухоли [15, 31].

Выводы

Циркулирующие биомаркеры представляют собой перспективную область исследований, которая обещает улучшить лечение пациентов с глиомами. Что касается белков, то из-за их низкой специфичности и ограниченной ценности для информирования о молекулярных профилях и гетерогенности опухоли они не имеют диагностической ценности. Однако микроРНК обладают потенциалом для создания чувствительных и специфических биомаркеров. Их тканеспецифичность при различных патологиях делает их идеальными кандидатами для диагностики и прогноза заболеваний. Определено несколько перспективных циркулирующих микроРНК в небольших исследованиях, которые требуют дальнейшей оценки и валидации в более крупных перспективных исследованиях до их внедрения в рутинную клиническую практику. Среди этих микроРНК miR-21 имеет особое значение, являясь одной из наиболее активных микроРНК в глиобластомах. Существующие ограничения у микроРНК в плане эффективности применений, вероятно, будут преодолены строгой методологической стандартизацией. Трудность идентификации конкретных для глиом микроРНК лежит частично в сложной гетерогенной природе самой опухоли. Многочисленные мутации, возникающие во время трансформации между классами и подтипами глиом, способствуют этой гетерогенности. Использование группы биомаркеров для обнаружения диапазона этих характеристик, будет в конечном счете более выгодным, чем использование одного биомаркера. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, становятся ключевыми компонентами природы биогенеза глиом и представляют собой потенциальный источник микроРНК для диагностики и отслеживания прогрессирования у пациентов с глиомами. Необходимы дальнейшие усилия для исследований, ориентированных на несвязанные с везикулами микроРНК для установления клинически полезных биомаркеров глиом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:494-503. <https://doi.org/10.1038/ncpneu0289>
- Mutter N, Stupp R. Temozolomide: a milestone in neurooncology and beyond? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:1187-204. <https://doi.org/10.1586/14737140.6.8.1187>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-Year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459-466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Brandes MA, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. 2008;9:453-461. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70125-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70125-6)
- MacLellan SA, MacAulay C, Lam S, Garnis C. Pre-profiling factors influencing serum microRNA levels. *BMC Clin Pathol*. 2014;14:27-38. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-14-27>
- Roth P, Wischhusen J, Hoppold C, Chandran PA, Hofer S, Eisele G, Weller M, Keller A. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients. *J Neurochem*. 2011;118:449-457. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07307.x>
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Areeb Z, Styli SS, Koldej R, Ritchie DS, Siegal T, Morokoff AP, Kaye AH, Luwor RB. MicroRNA as potential biomarkers in Glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015;125:237-248. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1912-0>
- Ye X, Wei W, Zhang Z, He C, Yang R, Zhang J, Wu Z, Huang Q, Jiang Q. Identification of microRNAs associated with glioma diagnosis and prognosis. *Oncotarget*. 2017;8:26394-26403. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14445>
- Westphal M, Lamszus K. Circulating biomarkers for gliomas. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:556-566. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.171>
- He Y, Lin J, Kong D, Huang M, Xu C, Kim TK, Etheridge A, Luo Y, Ding Y, Wang K. Current State of Circulating MicroRNAs as Cancer Biomarkers. *Clin Chem*. 2015;61:1138-1155. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.241190>
- Chevillet JR, Lee J, Briggs HA, He Y, Wang K. Issues and Prospects of microRNA-Based Biomarkers in Blood and Other Body Fluids. *Molecules*. 2014;19:6080-6105. <https://doi.org/10.3390/molecules19056080>
- Kosaka N, Yoshioka Y, Fujita Y, Ochiya T. Versatile roles of extracellular vesicles in cancer. *J Clin Invest*. 2016;126:1163-1172. <https://doi.org/10.1172/JCI81130>
- Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest*. 2016;126:1208-1215. <https://doi.org/10.1172/JCI81135>
- Skog J, Würdinger T, van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, Curry WT Jr, Carter BS, Krichevsky AM, Breakefield XO. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*. 2008;10:1470-1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>
- Villarroya-Beltri C, Gutierrez-Vazquez C, Sanchez-Cabo F, Pérez-Hernández D, Vázquez J, Martín-Cofreces N, Martínez-Herrera DJ, Pascual-Montano A, Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Sumoylated hnRNP2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun*. 2013;4:2980-2990. <https://doi.org/10.1038/ncomms3980>
- Regazzo G, Terrenato I, Spagnuolo M, Carosi M, Cognetti G, Cicchillitti L, Sperati F, Villani V, Carapella C, Piaggio G, Pelosi A, Rizzo MG. A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:124-135. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0393-0>
- Figuera JM, Carter BS. Detection of glioblastoma in biofluids. *J Neurosurg*. 2018;129(2):334-340. <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162280.19>
- Siegal T, Charbit H, Paldor I, Zelikovitch B, Canello T, Benis A, Wong ML, Morokoff AP, Kaye AH, Lavon I. Dynamics of circulating hypoxia-mediated miRNAs and tumor response in patients with high-grade glioma treated with bevacizumab. *J Neurosurg*. 2016;125:1008-1015. <https://doi.org/10.3171/2015.8.JNS15437>
- Tumilson CA, Lea RW, Alder JE, Shaw L. Circulating MicroRNA biomarkers for glioma and predicting response to therapy. *Mol Neurobiol*. 2014;50:545-558. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8679-8>
- Jia S, Zocco D, Samuels ML, Chou MF, Chammas R, Skog J, Zarovni N, Momen-Heravi F, Kuo WP. Emerging technologies in extracellular vesicle-based molecular diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:307-321. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.893828>
- Evans SM, Putt M, Yang XY, Lustig RA, Martinez-Lage M, Williams D, Desai A, Wolf R, Brem S, Koch CJ. Initial evidence that blood-borne microvesicles are biomarkers for recurrence and survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2016;127:391-400. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2051-3>
- Feng YH, Tsao CJ. Emerging role of microRNA-21 in cancer (Review). *Biomed Rep*. 2016;5:395-402. <https://doi.org/10.3892/br.2016.747>
- Manterola L, Guruceaga E, Perez-Larraya JG, González-Huarriz M, Jau-regui P, Tejada S, Diez-Valle R, Segura V, Samprón N, Barrena C, Ruiz I, Agirre A, Ayuso A, Rodríguez J, González A, Xipell E, Matheu A, López de Munain A, Tuñón T, Zazpe I, García-Foncillas J, Paris S, Delattre JY, Alonso MM. A small noncoding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool. *Neuro-Oncol*. 2014;16:520-527. PMID: 24435880. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not218>
- Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res*. 2011;39:7223-7233. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr254>
- Wang Q, Li P, Li A, Jiang W, Wang H, Wang J, Xie K. Plasma specific miRNAs as predictive biomarkers for diagnosis and prognosis of glioma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31:97-107. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-97>
- Ivo D'Urso P, Urso OF, Gianfreda CD. MiR-15b and miR-21 as Circulating Biomarkers for Diagnosis of Glioma. *Curr Genomics*. 2015;16:304-311. <https://doi.org/10.2174/1389202916666150707155610>
- Zhang R, Pang B, Xin T, Guo H, Xing Y, Xu S, Feng B, Liu B, Pang Q. Plasma miR-221/222 Family as Novel Descriptive and Prognostic Biomarkers for Glioma. *Mol Neurobiol*. 2016;53:1452-1460.
- Zhi F, Shao N, Wang R, Deng D, Xue L, Wang Q, Zhang Y, Shi Y, Xia X, Wang S, Lan Q, Yang Y. Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma. *Neuro-Oncol*. 2015;17:383-391. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou169>
- Lai NS, Wu D, Fang X, Lin YC, Chen SS, Li ZB, Xu SS. Serum microRNA-210 as a potential noninvasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma. *Br J Cancer*. 2015;112:1241-1246. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.91>
- Wu J, Li L, Jiang C. Identification and Evaluation of Serum MicroRNA-29 Family for Glioma Screening. *Mol Neurobiol*. 2015;52:1540-1546. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8937-9>

Поступила 18.10.18

Received 18.10.18

Принята в печать 05.02.19

Accepted 05.02.19