

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-49-59

УДК: 576.385:577.2

Для цитирования: Красильников М.А., Щербаков А.М., Семина С.Е. Экзосомы и формирование резистентного фенотипа опухолевых клеток. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-49-59.

For citation: Krasilnikov M.A., Scherbakov A.M., Semina S.E. Exosomes and development of tumor cell resistant phenotype. Siberian J Oncology. 2018; 17 (2): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-49-59.

ЭКЗОСОМЫ И ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

М.А. Красильников, А.М. Щербаков, С.Е. Семина

НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru

Аннотация

Экзосомы представляют собой микровезикулы размером 30–100 нм, продуцируемые клетками в окружающую среду и содержащие целый спектр биологически активных молекул, включая различные типы РНК, ДНК, белков и липидов. Ключевой особенностью экзосом является их способность проникать внутрь клеток-реципиентов, вызывая каскад изменений на геномном (за счет интеграции ДНК) и эпигеномном (за счет изменения экспрессии/содержания белков, микроРНК и др.) уровнях. В обзоре рассматриваются современные представления о структуре и механизме действия экзосом, продуцируемых опухолевыми клетками, и их роли в опухолевой прогрессии и формировании опухолеподобного фенотипа клеток. Особое внимание уделяется вопросу о значении экзосом в развитии резистентности опухолей к терапевтическим воздействиям, в том числе лекарственной устойчивости, резистентности к облучению, гормональной резистентности. Заключительная часть обзора посвящена диагностическим возможностям определения экзосом и перспективам их использования в клинической практике.

Ключевые слова: экзосомы, резистентность, злокачественные опухоли, опухолевые маркеры.

Общие представления об экзосомах

Микровезикулы, позже названные «экзосомами», впервые были обнаружены при изучении процесса созревания ретикулоцитов. Первоначально микровезикулы не рассматривались в качестве механизма межклеточной коммуникации, им отводилась в основном функция вывода метаболитов из клеток в окружающее их пространство [1, 2]. К середине 1990-х годов прошлого века появляются статьи, описывающие роль экзосом в реализации процессов лактации, формирования очага воспаления, иммунного ответа и нейроактивности [3–5]. Было установлено, что они также участвуют в патогенезе диабета, тромбоза, в развитии и прогрессировании нейродегенеративных и онкологических заболеваний [6–8].

Регуляция механизма формирования и секреции экзосом, а также сортировки их молекулярного состава до сих пор остается малоизученной областью. Процесс образования экзосом осуществляется путем инвагинации мембраны поздней эндосомы с последующим формированием и созреванием мультивезикулярного комплекса (МВК). Затем

МВК либо сливается с лизосомами, где происходит переработка всего содержимого эндосомы, либо встраивается в плазматическую мембрану и высвобождает экзосомы в межклеточное пространство [9]. В процессе формирования экзосом из эндосом они сохраняют топологию плазматической мембраны клетки, что позволяет им инкорпорироваться в окружающие клетки [10]. Так, например, мембрана экзосом включает представителей семейства тетраспонинов (CD63, CD81, CD82, CD9 и CD37), флотиллин, мононенасыщенные жирные кислоты и холестерин, формирующие липидные рафты [11, 12]. Среди молекул, общих для большинства экзосом, также можно выделить: белки теплового шока (Hsp60, Hsp70, Hsp90 и др.), мембраносвязанные малые ГТФазы и аннексин; белки, участвующие в образовании МВК (ALIX, TSG101 и клатрин); белки цитоскелета (например, актин и тубулин) и сигнальной трансдукции (протеинкиназы и гетеротримерные G-белки) [13]. Согласно Exocarta (<http://www.exocarta.org>), в экзосомах, продуцируемых различными типами клеток, идентифицировано 41 860 белков, более 7 540 РНК и 1 116 липидов.

Интерес исследователей к экзосомам существенно возрос после того, как была обнаружена способность экзосом инкорпорироваться и переносить свое содержимое в клетки-реципиенты. Установлено, что опухолевые клетки продуцируют экзосомы в значительно большем количестве, чем нормальные клетки. Продуцируемые клетками опухолей экзосомы обнаруживаются практически во всех биологических жидкостях организма, включая сыворотку крови, мочу, сперму, асцитные и плевральные жидкости. За счет присутствия на своих мембранах адгезионных рецепторов и лигандов, специфичных для различных типов клеток и тканей, экзосомы «прицельно» взаимодействуют с определенными типами клеток, доставляя в последние биологические молекулы самого широкого спектра действия, в том числе факторы роста, цитокины, рецепторы, биоактивные липиды и различные виды РНК [14–16].

В последние годы информация о биологических свойствах опухолевых экзосом (онкосом) приобретает лавинообразный характер. Прежде всего, следует отметить одно из ключевых свойств опухолевых экзосом – способность инициировать опухолевую трансформацию или формирование опухолеподобного фенотипа клеток окружающей ткани. Продемонстрирована трансформация стволовых клеток жировой ткани под действием экзосом клеток рака предстательной железы [17], злокачественная трансформация фибробластов, нокаутных по гену BRCA1, под действием экзосом из плазмы крови онкологических больных [18], трансформация нормальных фибробластов в присутствии микровезикул из клеток рака молочной железы и трансформированных фибробластов [19]. Трансформирующий эффект экзосом опосредован целым рядом микроРНК: miR-125b, miR-130b, miR-155 [17], miR-21 [20], мРНК K-ras, H-ras и онкобелками, в том числе семейства Ras [17].

Другим, не менее важным свойством опухолевых экзосом является способность индуцировать опухолеподобный фенотип в клетках окружающей стромальной ткани, в частности конверсию нормальных фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток в опухоль-ассоциированные фибробласты [21–23]. Получены доказательства участия экзосом в регуляции инвазии и метастазирования опухолей [24, 25], формировании преметастатических ниш [26–28], ангиогенезе [20, 29].

Как известно, устойчивость к различного рода повреждающим и цитостатическим агентам является одной из универсальных характеристик злокачественных новообразований. Развернувшиеся в последнее время исследования экзосом показали, что формирование резистентного фенотипа опухолевых клеток происходит в том числе с участием экзосом, которые благодаря своей природе могут обеспечивать распространение резистентности по всему пулу опухолевых клеток. Ниже будут

более подробно рассмотрены различные варианты резистентности опухолей и значение микровезикул в формировании ответа клеток на повреждающие стимулы.

1. Экзосомы и лекарственная устойчивость опухолевых клеток

Если говорить о роли микровезикул в формировании резистентного фенотипа опухолевых клеток, то, безусловно, одной из наиболее изученных областей является участие экзосом в развитии множественной лекарственной устойчивости. Как известно, в основе феномена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), столь характерного для опухолевых клеток самого различного происхождения, лежит активация АВС-транспортеров – белков, обеспечивающих АТФ-зависимый выброс ксенобиотиков из клетки [30, 31]. Длительный контакт клеток с химиопрепаратами приводит к гиперэкспрессии генов МЛУ (наиболее известные из них – гены MDR1, MDR2 и др.), кодирующих соответствующие АВС-транспортеры, и развитию резистентности опухолевых клеток к химиопрепаратам [31, 32].

Открытие микровезикул и их способности к межклеточному переносу биомолекул поставило перед исследователями новые вопросы и основной из них – не могут ли экзосомы способствовать распространению резистентности по всей популяции опухолевых клеток. Действительно, рядом независимых лабораторий была продемонстрирована способность микрочастиц, полученных от резистентных клеток, вызывать соответствующие изменения в клетках-реципиентах. Так, в экспериментах на культивируемых *in vitro* клетках рака молочной железы было показано, что микрочастицы, выделенные из резистентных клеток, содержат повышенное количество Р-гликопротеина, одного из основных АВС-транспортеров, и добавление таких экзосом к чувствительным клеткам приводит к накоплению экзогенного Р-гликопротеина в клетках и существенному повышению лекарственной резистентности [33, 34]. Дальнейшее развитие этих исследований позволило существенно расширить список биомолекул, входящих в состав микрочастиц резистентных клеток и способных индуцировать лекарственную резистентность в клетках-реципиентах. В первую очередь это относится к микроРНК, регулирующим уровень экспрессии генов МЛУ. Так, в экзосомах резистентных клеток были идентифицированы miR-27a и miR-451, ассоциированные с развитием МЛУ [35]. Но микроРНК, опосредующие экзосом-зависимую резистентность, могут непосредственно и не участвовать в регуляции генов МЛУ – когда в числе их мишеней оказываются гены (анти)апоптотического сигналинга. Подобный эффект был обнаружен для miR-222, микроРНК широкого спектра действия, одной из мишеней которой является PTEN –

фосфатаза, блокирующая антиапоптотический PI3K-сигналинг [36]. Другая обнаруженная в экзосомах микроРНК (miR-433) приводит к развитию лекарственной устойчивости через подавление в клетках-реципиентах синтеза белка ретинобластомы и CDK6 (cyclin-dependent kinase 6) [37]. Пр продемонстрировано участие miR-100-5p в развитии лекарственной устойчивости через регуляцию mTOR-сигналинга [38].

Оказалось, что индуцировать лекарственную устойчивость в опухолевых клетках могут не только экзосомы резистентных клеток, но и экзосомы, продуцируемые клетками опухолевой стромы. В экспериментах на опухолях яичника было обнаружено, что экзосомы, продуцируемые опухоль-ассоциированными фибробластами, способны вызывать лекарственную резистентность в близлежащих опухолевых клетках за счет переноса miR-21, блокирующей экспрессию APAF1 (apoptotic protease-activating factor 1) [39].

Следует отметить, что не только микроРНК, но и кодирующие мРНК могут переноситься микрочастицами. Так, экзосомы, секретируемые клетками глиобластомы, обогащены мРНК, кодирующими ферменты ДНК репарации: MGMT (O(6)-methylguanine DNA methyltransferase) и APNG (alkylpurine-DNA-N-glycosylase), и перенос этих мРНК в клетки-реципиенты может существенно повышать уровень резистентности [40]. Экзосомы резистентных клеток обогащены и собственно мРНК, кодирующими ABC-транспортёры. В частности, подобный эффект продемонстрирован для экзосом, секретируемых клетками химиорезистентного варианта остеосаркомы MG-63DXR30: в экзосомах таких клеток обнаружено повышенное содержание мРНК Р-гликопротеина и показан перенос мРНК в составе экзосом в клетки-реципиенты с последующим снижением чувствительности клеток к доксорубину [41].

Если суммировать данные об участии микрочастиц в распространении лекарственной резистентности, можно выделить два основных момента: 1) не вызывает сомнений, что микрочастицы, продуцируемые опухолевыми клетками с повышенным уровнем МЛУ, могут индуцировать резистентность в клетках-реципиентах; 2) развитие подобной индуцированной *de novo* резистентности напрямую связано с уникальным составом «резистентных» донорских экзосом. Вероятно, в разных случаях решающим фактором могут служить либо накопление в экзосомах самих ABC-транспортёров, либо соответствующих микроРНК и мРНК, а скорее всего – комплекс этих факторов, что в итоге приводит к формированию и поддержанию резистентного фенотипа в клетках-реципиентах.

Учитывая столь широкий спектр действия экзосом, можно ожидать, что не только множественная лекарственная устойчивость, ассоциированная с активацией ABC-транспортёров, но и устойчивость

к препаратам направленного действия развивается с участием микрочастиц. Действительно, было показано, что в развитии резистентности опухолей почки к ингибиторам тирозинкиназ, в частности сунитинибу, принимают участие экзосомы, обогащенные некодирующей РНК lncARSR (lncRNA Activated in RCC with Sunitinib Resistance) [42]. Чувствительность клеток хронического миелолейкоза к другому ингибитору тирозинкиназ – иматинибу – снижается при действии на клетки экзосом, полученных от иматиниб-резистентных клеток. Авторы показали, что этот эффект опосредован микроРНК miR-365, блокирующей экспрессию про-апоптотических белков в клетках-реципиентах [43]. В наших экспериментах исследовался механизм резистентности клеток рака молочной железы к метформину, цитостатическое действие которого связано с активацией AMPK и подавлением mTOR-сигналинга активностью [44]. Мы показали, что экзосомы от метформин-резистентных клеток отличаются уникальным протеомным профилем и вызывают частичное развитие резистентности в клетках-реципиентах [45]. В целом, представляется достаточно вероятным, что резистентность опухолевых клеток к таргетным препаратам, во многих случаях связанная с ремодуляцией внутриклеточных сигнальных путей, может распространяться между клетками, в том числе с помощью экзосом, вызывающих стойкие изменения сигнальных путей в клетках-мишенях.

2. Экзосомы и облучение

Если участие микрочастиц в формировании лекарственной резистентности опухолевых клеток на сегодняшний день не вызывает сомнений, то роль микрочастиц в регуляции ответа клеток на облучение исследована существенно в меньшей степени. Известны лишь отдельные работы, в которых продемонстрировано участие микровезикул в развитии реакции опухоли на облучение, и результаты этих исследований достаточно противоречивы. В первую очередь это связано с хорошо известным в радиобиологии эффектом «свидетеля» (bystander effect) – радиоиндуцированными изменениями, передающимися от облученных клеток необлученным. Предполагается, что в основе этого эффекта лежит передача индуцированных или модифицированных облучением биометаболитов (активные формы кислорода, цитокины, ростовые факторы, фрагменты нуклеиновых кислот и др.) необлученным клеткам либо паракринным путем, либо через межклеточные щелевые контакты [46–48]. В последние годы появились работы, в которых в экспериментах как на нормальных, так и на опухолевых клетках молочной железы получены прямые доказательства участия экзосом облученных клеток в индукции радиационных изменений (в первую очередь, генетической нестабильности, сокращения теломер) в необлученных клетках [49,

50]. Вместе с тем экзосомы облученных клеток могут обладать и протективными свойствами, в частности, в экспериментах на клетках плоскоклеточного рака головы и шеи описана способность экзосом от облученных клеток существенно увеличивать скорость пролиферации необлученных клеток, как полагают авторы, в результате активного накопления в экзосомах облученных клеток ферментов ДНК репарации [51].

Другой, не менее важный вопрос – в какой мере микрочастицы и экзосомы могут влиять на исходный уровень радиочувствительности опухолей и, учитывая их протективные свойства, способствовать распространению радиорезистентности на опухолевую популяцию. Исследования в этом направлении только начинаются, и можно рассчитывать, что в скором времени удастся получить ответы и на этот, и на другие вопросы, касающиеся роли экзосом в реакции опухоли на облучение.

3. Экзосомы и гормональная резистентность

Гормональная терапия (ГТ) относится к одному из наиболее распространенных видов лечения гормонозависимых злокачественных новообразований, в первую очередь опухолей репродуктивной системы: рака молочной железы, яичника, эндометрия, предстательной железы. В основе гормональной терапии лежит принцип создания искусственного дефицита гормонов, необходимых для роста гормонозависимых опухолей – эстрогенов (для опухолей женской репродуктивной системы) и андрогенов (для опухолей предстательной железы), что достигается в основном двумя способами: снижением концентрации эндогенных гормонов за счет подавления их синтеза (ингибиторы ароматазы) или замещением гормонов их неактивными аналогами (антиэстрогенами или антиандрогенами). Несмотря на безусловную эффективность, применение ГТ ограничено развитием резистентности опухолей к гормонам, которая может носить врожденный характер либо развиваться в процессе гормонотерапии.

Механизм гормональной резистентности достаточно хорошо изучен. В отличие от МЛЮ развитие гормональной резистентности не связано с активацией АВС-транспортеров, а вызвано либо необратимым блоком гормональной сигнализации (как правило, подавлением активности или синтеза специфических внутриклеточных рецепторов гормонов), либо активацией рост-регулирующих сигнальных путей, идущих в обход гормонозависимого сигналинга. Помимо уменьшения содержания рецепторов, среди основных факторов, приводящих к гормональной резистентности, различают: нарушение баланса между белками-активаторами и супрессорами рецептора, лиганд-независимую активацию рецептора; стимуляцию сигнальных путей, идущих в обход рецепторов гормонов (в

первую очередь, тирозинкиназных рецепторов) и поддерживающих тем самым рост опухолей в отсутствие гормонов [52–55]. Один из наиболее известных примеров такой активации – гиперэкспрессия в клетках рака молочной железы Her2/Neo, представителя семейства тирозинкиназных рецепторов, контролирующего пролиферацию клеток в отсутствие эстрогенов [56, 57]. Кроме того, к сигнальным белкам, гиперэкспрессированным в резистентных клетках, относятся белки, подавляющие активность рецептора эстрогенов (NF-κB) или препятствующие лиганд-зависимой активации рецептора (Akt, PAK1) [58–60]. Мы показали, что к негативным регуляторам эстрогенового рецептора относится Snail1, ключевой белок эпителиально-мезенхимального перехода, и продемонстрировали эффект активации рецептора при подавлении Snail1 [61].

Существенно меньше известно относительно роли межклеточных взаимодействий в развитии гормональной резистентности опухолей. В работах по исследованию межклеточных контактов обнаружено, что эффективность ответа клеток рака молочной железы на антиэстроген тамоксифен возрастает при активации щелевых межклеточных контактов [62], продемонстрировано, что в клетках, резистентных к тамоксифену, активность межклеточных контактов снижена [63]. Безусловно, с началом активного изучения биологической роли микрочастиц начались исследования участия микровезикул в развитии и поддержании гормональной резистентности опухолевых клеток. Установлено, что в распространении гормональной резистентности от резистентных на чувствительные клетки рака молочной железы могут принимать участие экзосомы, секретируемые резистентными клетками [64, 65]. В наших исследованиях в экспериментах на эстрогензависимых клетках рака молочной железы MCF-7 и тамоксифенрезистентной сублинии MCF-7/T получены прямые доказательства распространения резистентности от резистентных к чувствительным клеткам и продемонстрировано непосредственное участие экзосом в развитии приобретенной резистентности [66, 67].

При сравнительном анализе карго экзосом резистентных клеток идентифицированы отдельные некодирующие РНК, определяющие развитие гормональной резистентности в клетках-донорах. Среди них – представители семейства lncRNA (long non-coding RNA), в частности – UCA1 (Urothelial carcinoma-associated1) [64] и отдельные представители микроРНК. Среди последних – микроРНК 221/222, обладающая широким спектром действия, накопление которой в клетках приводит к развитию резистентности к химио- и гормональным препаратам [36, 65].

Достаточно убедительно продемонстрировано участие микроРНК в развитии гормональной

резистентности опухолей. Это, прежде всего, микроРНК, участвующие в негативной регуляции рецептора эстрогенов – miR-342 [68], Let7b/Let-7i [69], miR-1280 [70] и др. Кроме того, в регуляции эстрогенового сигналинга принимают участие микроРНК, мишенью которых являются белки-коактиваторы/корепрессоры рецептора эстрогенов, в частности Mir-17-5p, регулирующая экспрессию коактиватора SRC-3 [71], miR-10, мишенью которой является ядерный корепрессор NCOR2 [72]; miR-451, регулирующая экспрессию сигнальных белков HER2, EGFR и MAPK [73], miR-101, участвующая в регуляции Akt сигналинга в резистентных клетках [74]. Среди белков-онкосупрессоров особое место занимает PTEN, являющийся мишенью для целого ряда микроРНК, ассоциированных с гормональной резистентностью [36, 75, 76]. Показано, что как минимум некоторые из этих микроРНК могут переноситься экзосомами [77], что свидетельствует об их потенциальном значении в межклеточном распространении гормональной резистентности.

4. Экзосомы: перспективы клинического использования при лечении резистентных форм рака

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в терапии рака, развитие химиорезистентности остается центральной проблемой. Антрациклины являются основными препаратами при проведении химиотерапии, и их эффективность непосредственно зависит от способности опухоли формировать «защитные» механизмы, поддерживающие выживаемость злокачественных клеток. В настоящее время не существует валидированных специфических маркеров, позволяющих точно предсказать индивидуальную чувствительность пациента к конкретному препарату из ряда антрациклинов. Какими свойствами должны обладать такие маркеры? Маркеры должны быть высоко специфичны и своевременно отражать развитие резистентности к терапии. Биологические свойства циркулирующих экзосом, описанные выше, делают их вполне востребованными для разработок в этом направлении.

Содержимое экзосом опухолевых клеток представлено широким спектром молекул, среди которых возможно выявить ферменты, участвующие в реализации действия химиопрепаратов, и, таким образом спрогнозировать ответ на терапию. Исследования, завершенные в 2018 г., свидетельствуют о диагностической ценности экзосомальных белков для прогноза метастазирования при немелкоклеточном раке легкого [78]. В качестве маркеров метастазирования, содержащихся в экзосомах, авторы рассматривают белки, связывающие липополисахарид. Активно исследуется значение экзосомальных АВС-транспортёров и микроРНК, ассоциированных с лекарственной/гормональной устойчивостью, для прогноза эффективности терапии злокачественных опухолей [79–81].

Механизм детоксикации экзогенных химических веществ, реализованный в большинстве опухолевых клеток, ведет к снижению эффективности химиотерапии. Ключевым ферментом, участвующим в детоксикации ксенобиотиков, является GSTP1, относящийся к семейству глутатион-S-трансфераз. GSTP1 присоединяет к экзогенным химическим веществам глутатион, что ведет к их детоксикации и выбросу из клетки с помощью белков-транспортёров. Для значительного числа опухолей показано участие GSTP1 в формировании резистентности к химиотерапии. Согласно данным, опубликованным за последние годы, GSTP1 снижал эффективность терапии рака молочной железы [82, 83], мочевого пузыря [84], немелкоклеточного рака легкого [85], рака желудка [86] и толстой кишки [87], остеосаркомы [88, 89]. Непосредственное участие экзосомального GSTP1 в развитии резистентности РМЖ к антрациклинам и таксанам было показано недавно в работе S.J. Yang et al. [90]. Оказалось, что в экзосомах больных с химиорезистентным раком молочной железы выявляется высокий уровень мРНК GSTP1, который соответствует увеличенному уровню белка GSTP1 в опухолях этой группы.

Внедрение экзосом в клиническую практику протекает достаточно активно. Результаты поиска по базе данных клинических исследований clinicaltrials.gov ключевых слов «exosomes» и «cancer» содержат более 30 проектов, при этом 21 исследование находится в стадии набора пациентов. Запущен ряд проектов, нацеленных на оценку эффективности терапии онкологических заболеваний. В исследовании NCT03109873 будут включены пациенты с опухолями головы и шеи, получающие метформин, перспективный бигуанид с выраженной противоопухолевой активностью. Авторы планируют выявить влияние метформина на экзосомальный профиль больных, что должно позволить сформировать критерии для оценки прогноза и эффективности терапии. Экзосомы находят применение не только как средства доставки и возможный источник маркеров [78, 91], но и как кандидаты для проведения сопровождающей терапии. В исследовании NCT01668849 рассматривается возможность использования экзосом, выделенных из винограда, для снижения побочных эффектов радио- и химиотерапии при опухолях головы и шеи.

Таким образом, в последние годы накоплены обширные сведения о корреляциях белкового/ДНК/(микро)РНК профиля экзосом и с развитием резистентного фенотипа опухолевых клеток. Новаторские исследования экзосом открывают ряд уникальных возможностей для онкологии, и дальнейшие шаги должны помочь внедрить некоторые из смелых экспериментальных разработок в клиническую практику.

Заключение

Открытие экзосом и, главное, их способности переносить биологический материал от клетки к клетке во многом изменило представления о механизме опухолевой трансформации и прогрессировании. Прежде всего, это обнаруженная способность экзосом вызывать опухолевую трансформацию и/или индуцировать опухолеподобный фенотип в клетках окружающей ткани; стимулировать ангиогенез, образование метастатических ниш, индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и др. И, конечно, одно из наиболее значимых достижений в этом направлении – влияние экзосом на формирование резистентного фенотипа клеток. Экзосомы действительно могут обеспечивать распространение резистентности от резистентных к чувствительным клеткам за счет во многом еще непонятого механизма, основанного на переносе в клетки специфических регуляторных молекул: белков-транспортеров, микроРНК, мРНК и др. Если раньше в развитии приобретенной резистентности опухолей центральное место отводилось селекции предсуществующих или возникших *de novo* клеток с выраженной устойчивостью, то после открытия экзосом все большее внимание уделяется

механизмам направленного изменения свойств опухолевых клеток под действием экзосом.

Индукция резистентности опухолевых клеток под действием экзосом убедительно продемонстрирована в экспериментах *in vitro*, причем практически для всех видов резистентности (МЛУ, гормональная резистентность, устойчивость к облучению). Однако вопрос, насколько обнаруженные закономерности справедливы при развитии опухоли в организме, далек от решения. В какой мере экзосомы участвуют в развитии резистентности опухолей к противоопухолевой терапии, действительно ли в условиях *in vivo* экзосомы могут участвовать в распространении резистентности по всему пулу опухолевых клеток и, главное, насколько этот процесс значим (по сравнению с классической селекцией) при развитии приобретенной резистентности опухолей? Сегодня эти вопросы активно исследуются, и, безусловно, их решение позволит значительно продвинуться в решении столь важной проблемы, как резистентность злокачественных новообразований к противоопухолевой терапии.

Работа финансировалась из средств гранта Российского научного фонда № 14-15-00362 (разделы 1, 4, 5) и Российского фонда фундаментальных исследований № 16-04-00347 (разделы 2, 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnstone R.M., Adam M., Hammond J.R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem.* 1987; 262 (19): 9412–9420.
2. Pan B.T., Teng K., Wu C., Adam M., Johnstone R.M. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol.* 1985; 101 (3): 942–948.
3. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Liejendekker R., Harding C.V., Melief C.J., Geuze H.J. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996; 183 (3): 1161–1172.
4. Simhadri V.R., Reiniers K.S., Hansen H.P., Topolar D., Simhadri V.L., Nohroudi K., Kufer T.A., Engert A., Pogge von Strandmann E. Dendritic cells release HLA-B-associated transcript-3 positive exosomes to regulate natural killer function. *PLoS One.* 2008; 3 (10): e3377. doi: 10.1371/journal.pone.0003377.
5. Admyre C., Johansson S.M., Qazi K.R., Filen J.J., Laesmaa R., Norman M., Neve E.P., Scheynius A., Gabrielsson S. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol.* 2007; 179 (3): 1969–78.
6. Azevedo L.C., Janiszewski M., Pontieri V., Pedro Mde A., Bassi E., Tucci P.J., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction. *Crit Care.* 2007; 11 (6): R120.
7. Rak J., Guha A. Extracellular vesicles-vehicles that spread cancer genes. *Bioessays.* 2012; 34 (6): 489–497. doi: 10.1002/bies.201100169.
8. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *Bioessays.* 2012 Jun; 34(6): 48997. doi: 10.1002/bies.201100169.
9. Hanson P.L., Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012; 28: 337–62. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154152.
10. Escrivente C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer.* 2011 Mar 27; 11: 108. doi: 10.1186/1471-2407-11-108.
11. Wubbols R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T., Schwarzmann G., Mobius W., Hoernschemeyer J., Slot J.W., Geuze H.J., Stoorvogel W. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem.* 2003; 278 (13): 10963–72. doi: 10.1074/jbc.M207550200.
12. Brouwers J.F., Aalberts M., Jansen J.W., van Niel G., Wauben M.H., Stout T.A., Helms J.B., Stoorvogel W. Distinct lipid compositions of two types of human prostasomes. *Proteomics.* 2013 May; 13 (10–11): 1660–6. doi: 10.1002/pmic.201200348.
13. Thery C., Ostrowski M., Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug; 9 (8): 581–93. doi: 10.1038/nri2567.
14. Blackwell R.H., Foreman K.E., Gupta G.N. The Role of Cancer-Derived Exosomes in Tumorigenicity & Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel).* 2017 Aug 10; 9 (8): pii: E105. doi: 10.3390/cancers9080105.
15. Ruivo C.F., Adem B., Silva M., Melo S.A. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res.* 2017 Dec 1; 77 (23): 6480–6488. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0994.
16. Saleem S.N., Abdel-Mageed A.B. Tumor-derived exosomes in oncogenic reprogramming and cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Jan; 72(1): 110. doi: 10.1007/s00018-014-1710-4.
17. Abd Elmaged Z.Y., Yang Y., Thomas R., Ranjan M., Mondal D., Moroz K., Fang Z., Rezk B.M., Moparty K., Sikka S.C., Sartor O., Abdel-Mageed A.B. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes. *Stem Cells.* 2014 Apr; 32 (4): 983–97. doi: 10.1002/stem.1619.
18. Abdouh M., Hamam D., Gao Z.H., Arena V., Arena M., Arena G.O. Exosomes isolated from cancer patients' sera transfer malignant traits and confer the same phenotype of primary tumors to oncosuppressor-mutated cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Aug 30; 36 (1): 113. doi: 10.1186/s13046-017-0587-0.
19. Kreger B.T., Dougherty A.L., Greene K.S., Cerione R.A., Antonyak M.A. Microvesicle Cargo and Function Changes upon Induction of Cellular Transformation. *J Biol Chem.* 2016 Sep 16; 291 (38): 19774–85. doi: 10.1074/jbc.M116.725705.
20. Liu Y., Luo F., Wang B., Li H., Xu Y., Liu X., Shi L., Lu X., Xu W., Lu L., Qin Y., Xiang Q., Liu Q. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells. *Cancer Lett.* 2016 Jan 1; 370 (1): 125–35. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.011.
21. Cheng Q., Li X., Liu J., Ye Q., Chen Y., Tan S., Liu J. Multiple Myeloma-Derived Exosomes Regulate the Functions of Mesenchymal Stem Cells Partially via Modulating miR-21 and miR-146a. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 9012152. doi: 10.1155/2017/9012152.
22. Fang T., Lv H., Lv G., Li T., Wang C., Han Q., Yu L., Su B., Guo L., Huang S., Cao D., Tang L., Tang S., Wu M., Yang W., Wang H. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun.* 2018 Jan 15; 9 (1): 191. doi: 10.1038/s41467-017-02583-0.
23. Oushy S., Hellwinkel J.E., Wang M., Nguyen G.J., Gunaydin D., Harland T.A., Anchordoquy T.J., Graner M.W. Glioblastoma multiforme-

- derived extracellular vesicles drive normal astrocytes towards a tumour-enhancing phenotype. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Jan 5; 373 (1737). pii: 20160477. doi: 10.1098/rstb.2016.0477.
24. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res.* 2004; 64 (19): 7045–7049.
25. Zhao H., Achreja A., Iessi E., Logozzi M., Mizzoni D., Di Raimo R., Nagrath D., Fais S. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Jan; 1869 (1): 64–77. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.11.005.
26. Jiang X., Hu S., Liu Q., Qian C., Liu Z., Luo D. Exosomal microRNA remodels the tumor microenvironment. *Peer J.* 2017 Dec 22; 5: e4196. doi: 10.7717/peerj.4196.
27. Suchorska W.M., Lach M.S. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (Review). *Oncol Rep.* 2016 Mar; 35 (3): 1237–44. doi: 10.3892/or.2015.4507.
28. Fong M.Y., Zhou W., Liu L., Alontaga A.Y., Chandra M., Ashby J., Chow A., O'Connor S.T., Li S., Chin A.R., Somlo G., Palomares M., Li Z., Tremblay J.R., Tsuyada A., Sun G., Reid M.A., Wu X., Swiderski P., Ren X., Shi Y., Kong M., Zhong W., Chen Y., Wang S.E. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol.* 2015 Feb; 17 (2): 183–94. doi: 10.1038/ncb3094.
29. Al-Nedawi K., Meehan B., Kerbel R.S., Allison A.C., Rak J. Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 10; 106 (10): 3794–9. doi: 10.1073/pnas.0804543106.
30. Scollisi D., Rose-Sperling D., Hellmich U.A., Stockner T. Comparison of mechanistic transport cycle models of ABC exporters. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Apr; 1860 (4): 818–32. doi: 10.1016/j.bbame.2017.10.028.
31. Zheng H.C. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget.* 2017 Jul 6; 8 (35): 59950–64. doi: 10.18632/oncotarget.19048.
32. Beretta G.L., Cassinelli G., Pennati M., Zuco V., Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents. *Eur J Med Chem.* 2017 Dec 15; 142: 271–89. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.062.
33. Jaiswal R., Luk F., Dalla P.V., Grau G.E., Bebawy M. Breast cancer-derived microparticles display tissue selectivity in the transfer of resistance proteins to cells. *PLoS One.* 2013 Apr 12; 8 (4): e61515. doi: 10.1371/journal.pone.0061515.
34. Pasquier J., Galas L., Boulange-Lecomte C., Rioult D., Bultelle F., Magal P., Webb G., Le Foll F. Different modalities of intercellular membrane exchanges mediate cell-to-cell p-glycoprotein transfers in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2012 Mar 2; 287 (10): 7374–87. doi: 10.1074/jbc.M111.312157.
35. de Souza P.S., Cruz A.L., Viola J.P., Maia R.C. Microparticles induce multifactorial resistance through oncogenic pathways independently of cancer cell type. *Cancer Sci.* 2015 Jan; 106 (1): 60–8. doi: 10.1111/cas.12566.
36. Chen W.X., Liu X.M., Lv M.M., Chen L., Zhao J.H., Zhong S.L., Ji M.H., Hu Q., Luo Z., Wu J.Z., Tang J.H. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. *PLoS One.* 2014 Apr 16; 9 (4): e95240. doi: 10.1371/journal.pone.0095240.
37. Weiner-Gorzel K., Dempsey E., Milewska M., McGoldrick A., Toh V., Walsh A., Lindsay S., Gubbins L., Cannon A., Sharpe D., O'Sullivan J., Murphy M., Madden S.F., Kell M., McCann A., Furlong F. Overexpression of the microRNA miR-433 promotes resistance to paclitaxel through the induction of cellular senescence in ovarian cancer cells. *Cancer Med.* 2015 May; 4 (5): 745–58. doi: 10.1002/cam4.409.
38. Qin X., Yu S., Zhou L., Shi M., Hu Y., Xu X., Shen B., Liu S., Yan D., Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine.* 2017 May 15; 12: 3721–33. doi: 10.2147/IJN.S131516.
39. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T., Yeung T.L., Kwan S.Y., Leung C.S., Li Y., Lu E.S., Kwan K., Wong K.K., Schmandt R., Lu K.H., Mok S.C. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016 Mar 29; 7: 11150. doi: 10.1038/ncomms11150.
40. Shao H., Chung J., Lee K., Balaj L., Min C., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakefield X.O., Lee H., Weissleder R. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun.* 2015 May 11; 6: 6999. doi: 10.1038/ncomms7999.
41. Torreggiani E., Roncuzzi L., Perut F., Zini N., Baldini N. Multimodal transfer of MDR by exosomes in human osteosarcoma. *Int J Oncol.* 2016 Jul; 49 (1): 189–96. doi: 10.3892/ijo.2016.3509.
42. Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., Chen W., Liu F., Sun W., Li X.F., Wang X., Xu Z.Y., Gao L., Yang Q., Xu B., Li Y.M., Fang Z.Y., Xu Z.P., Bao Y., Wu D.S., Miao X., Sun H.Y., Sun Y.H., Wang H.Y., Wang L.H. Exosome-Transmitted IncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA. *Cancer Cell.* 2016 May 9; 29 (5): 653–668. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
43. Min Q.H., Wang X.Z., Zhang J., Chen Q.G., Li S.Q., Liu X.Q., Li J., Liu J., Yang W.M., Jiang Y.H., Xu Y.M., Lin J., Gao Q.F., Sun F., Zhang L., Huang B. Exosomes derived from imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug-resistant trait by delivering miR-365. *Exp Cell Res.* 2018 Jan 15; 362 (2): 386–393. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.001.
44. Scherbakov A.M., Sorokin D.V., Tatarskiy V.V.Jr., Prokhorov N.S., Semina S.E., Bernstein L.M., Krasil'nikov M.A. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. *IUBMB Life.* 2016 Apr; 68 (4): 281–92. doi: 10.1002/iub.1481.
45. Семина С.Е., Руденская Е.А., Мумтенберг А.Г., Шабельников С.В., Красильников М.А. Экзосомы и развитие резистентности опухолевых клеток к метформину: пилотное исследование. *Успехи молекулярной онкологии* 2017; 4 (3): 92–98. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-92-98.
46. Hei T.K., Zhou H., Ivanov V.N., Hong M., Lieberman H.B., Brenner D.J., Amundson S.A., Geard C.R. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Aug; 60 (8): 943–50. doi: 10.1211/jpp.60.8.0001.
47. Kadhim M., Salomaa S., Wright E., Hildebrandt G., Belyakov O.V., Prise K.M., Little M.P. Non-targeted effects of ionising radiation-implications for low dose risk. *Mutat Res.* 2013; 752 (2): 84–98. doi: 10.1016/j.mrv.2012.12.001.
48. Morgan W.F., Sowa M.B. Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. *Cancer Lett.* 2015 Jan 1; 356 (1): 17–21. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.009.
49. Al-Mayah A., Bright S., Chapman K., Irons S., Luo P., Carter D., Goodwin E., Kadhim M. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes. *Mutat Res.* 2015 Feb; 772: 38–45. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.12.007.
50. Al-Mayah A.H., Bright S.J., Bowler D.A., Slijepcevic P., Goodwin E., Kadhim M.A. Exosome-Mediated Telomere Instability in Human Breast Epithelial Cancer Cells after X Irradiation. *Radiat Res.* 2017; 187 (1): 98–106. doi: 10.1667/RR14201.1.
51. Mutschelknaus L., Peters C., Winkler K., Yentrapalli R., Heider T., Atkinson M.J., Moertl S. Exosomes Derived from Squamous Head and Neck Cancer Promote Cell Survival after Ionizing Radiation. *PLoS One.* 2016 Mar 23; 11(3): e0152213. doi: 10.1371/journal.pone.0152213.
52. Milani A., Geuna E., Mittica G., Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol.* 2014; 5 (5): 990–1001. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.990.
53. Viedma-Rodriguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gomez F., Diaz-Zaragoza M., Martinez-Hernandez G., Ruiz Esparza-Garrido R., Velazquez-Flores M.A., Arenas-Aranda D. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (review). *Oncol Rep.* 2014 Jul; 32 (1): 3–15. doi: 10.3892/or.2014.3190.
54. Suba Z. The pitfall of the transient, inconsistent anticancer capacity of antiestrogens and the mechanism of apparent antiestrogen resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Aug 6; 9: 4341–53. doi: 10.2147/DDDT.S89536.
55. Красильников М.А., Щербаков А.М., Семина С.Е. Сигнальные пути, регулируемые эстрогенами, и опухолевый рост. Молекулярный канцерогенез. М., 2016. 103–117.
56. Clarke R., Tyson J.J., Dixon J.M. Endocrine resistance in breast cancer—An overview and update. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Dec 15; 418 Pt 3: 220–34. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.035.
57. Petrelli F., Tomasello G., Barni S., Lonati V., Passalacqua R., Ghidini M. Clinical and pathological characterization of HER2 mutations in human breast cancer: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov; 166 (2): 339–349. doi: 10.1007/s10549-017-4419-x.
58. Arpino G., De Angelis C., Giuliano M., Giordano A., Falato C., De Laurentis M., De Placido S. Molecular mechanism and clinical implications of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Oncology.* 2009; 77 Suppl 1: 23–37. doi: 10.1159/000258493.
59. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFκappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Jul; 12 Suppl 1: S37–46.
60. Ghosh A., Awasthi S., Peterson J.R., Hamburger A.W. Regulation of tamoxifen sensitivity by a PAK1-EBP1 signalling pathway in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013 Feb 19; 108 (3): 557–63. doi: 10.1038/bjc.2013.11.
61. Scherbakov A.M., Andreeva O.E., Shatskaya V.A., Krasil'nikov M.A. The relationships between snail1 and estrogen receptor signaling in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2012 Jun; 113 (6): 2147–55. doi: 10.1002/jcb.24087.

62. Gakhar G., Hua D.H., Nguyen T.A. Combinational treatment of gap junctional activator and tamoxifen in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*. 2010 Jan; 21 (1): 77–88. doi: 10.1097/CAD.0b013e328333d557.
63. Hiscox S., Jiang W.G., Obermeier K., Taylor K., Morgan L., Burmi R., Barrow D., Nicholson R.I. Tamoxifen resistance in MCF7 cells promotes EMT-like behaviour and involves modulation of beta-catenin phosphorylation. *Int J Cancer*. 2006 Jan 15; 118 (2): 290–301.
64. Xu C.G., Yang M.F., Ren Y.Q., Wu C.H., Wang L.Q. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Oct; 20 (20): 4362–4368.
65. Wei Y., Lai X., Yu S., Chen S., Ma Y., Zhang Y., Li H., Zhu X., Yao L., Zhang J. Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Sep; 147 (2): 423–31. doi: 10.1007/s10549-014-3037-0.
66. Семина С.Е., Багров Д.В., Красильников М.А. Межклеточные взаимодействия и развитие гормональной резистентности клеток. *Успехи молекулярной онкологии* 2015; 2 (2): 50–55.
67. Semina S.E., Scherbakov A.M., Kovalev S.V., Shevchenko V.E., Krasil'nikov M.A. Horizontal Transfer of Tamoxifen Resistance in MCF-7 Cell Derivates: Proteome Study. *Cancer Invest*. 2017; 35 (8): 506–18. doi: 10.1080/0737907.2017.1368081.
68. He Y.J., Wu J.Z., Ji M.H., Ma T., Qiao E.Q., Ma R., Tang J.H. miR-342 is associated with estrogen receptor-alpha expression and response to tamoxifen in breast cancer. *Exp Ther Med*. 2013 Mar; 5 (3): 813–818.
69. Zhao Y., Deng C., Lu W., Xiao J., Ma D., Guo M., Recker R.R., Gatalica Z., Wang Z., Xiao G.G. let-7 microRNAs induce tamoxifen sensitivity by downregulation of estrogen receptor alpha signaling in breast cancer. *Mol Med*. 2011; 17 (11–12): 1233–41. doi: 10.2119/molmed.2010.00225.
70. Meng D., Li Z., Ma X., Fu L., Qin G. MicroRNA-1280 modulates cell growth and invasion of thyroid carcinoma through targeting estrogen receptor alpha. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016 Mar 20; 62 (3): 1–6.
71. Hossain A., Kuo M.T., Saunders G.F. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol*. 2006 Nov; 26 (21): 8191–201.
72. Foley N.H., Bray L., Watters K.M., Das S., Bryan K., Bernas T., Prehn J.H., Stallings R.L. MicroRNAs 10a and 10b are potent inducers of neuroblastoma cell differentiation through targeting of nuclear receptor corepressor 2. *Cell Death Differ*. 2011 Jul; 18 (7): 1089–98. doi: 10.1038/cdd.2010.172.
73. Bergamaschi A., Katzenellenbogen B.S. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3zeta and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. *Oncogene*. 2012 Jan 5; 31 (1): 39–47. doi: 10.1038/onc.2011.223.
74. Sachdeva M., Wu H., Ru P., Hwang L., Trieu V., Mo Y.Y. MicroRNA-101-mediated Akt activation and estrogen-independent growth. *Oncogene*. 2011 Feb 17; 30 (7): 822–31. doi: 10.1038/onc.2010.463.
75. Phuong N.T., Kim S.K., Im J.H., Yang J.W., Choi M.C., Lim S.C., Lee K.Y., Kim Y.M., Yoon J.H., Kang K.W. Induction of methionine adenosyltransferase 2A in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Oncotarget*. 2016 Mar 22; 7 (12): 13902–16. doi: 10.18632/oncotarget.5298.
76. Yu X., Li R., Shi W., Jiang T., Wang Y., Li C., Qu X. Silencing of MicroRNA-21 confers the sensitivity to tamoxifen and fulvestrant by enhancing autophagic cell death through inhibition of the PI3K-AKT-mTOR pathway in breast cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2016 Feb; 77: 37–44. doi: 10.1016/j.biopha.2015.11.005.
77. Melo S.A., Sugimoto H., O'Connell J.T., Kato N., Villanueva A., Vidal A., Qiu L., Vitkin E., Perelman L.T., Melo C.A., Lucci A., Ivan C., Calin G.A., Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent micro-RNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2014 Nov 10; 26 (5): 707–21. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.005.
78. Wang N., Song X., Liu L., Niu L., Wang X., Song X., Xie L. Circulating exosomes contain protein biomarkers of metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2018 Mar 23. doi: 10.1111/cas.13581.
79. Muluhngwi P., Klinge C.M. Identification of miRNAs as biomarkers for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Nov 15; 456: 76–86. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.004.
80. Li X., Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2017 May 15; 16 (1): 92. doi: 10.1186/s12943-017-0659-y.
81. Soekmadji C., Nelson C.C. The Emerging Role of Extracellular Vesicle-Mediated Drug Resistance in Cancers: Implications in Advanced Prostate Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 454837. doi: 10.1155/2015/454837.
82. Yang G., Shu X.O., Ruan Z.X., Cai Q.Y., Jin F., Gao Y.T., Zheng W. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (1): 52–58.
83. Miyake T., Nakayama T., Naoi Y., Yamamoto N., Otani Y., Kim S.J., Shimazu K., Shimomura A., Maruyama N., Tamaki Y., Noguchi S. GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2012 May; 103 (5): 913–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02231.x.
84. Deng X., Yang X., Cheng Y., Liu X., Li X., Zhao R., Qin C., Lu Q., Yin C. GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. *Sci Rep*. 2015 Sep 10; 5: 14000. doi: 10.1038/srep14000.
85. Sun N., Sun X., Chen B., Cheng H., Feng J., Cheng L., Lu Z. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Feb; 65 (3): 437–46. doi: 10.1007/s00280-009-1046-1.
86. Huang Z.H., Hua D., Du X. Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Oct; 64 (5): 1001–7. doi: 10.1007/s00280-009-0956-2.
87. Zaanani A., Dalban C., Emile J.F., Blons H., Flejou J.F., Goumard C., Istanbullu M., Calmel C., Alhazmi K., Validire P., Louvet C., de Gramont A., Laurent-Puig P., Taieb J., Praz F. ERCC1, XRCC1 and GSTP1 Single Nucleotide Polymorphisms and Survival of Patients with Colon Cancer Receiving Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Cancer*. 2014 May 2; 5 (6): 425–32. doi: 10.7150/jca.8594.
88. Li J.Z., Tian Z.Q., Jiang S.N., Feng T. Effect of variation of ABCB1 and GSTP1 on osteosarcoma survival after chemotherapy. *Genet Mol Res*. 2014 Apr 25; 13 (2): 3186–92. doi: 10.4238/2014.April.25.3.
89. Huang G., Mills L., Worth L.L. Expression of human glutathione S-transferase P1 mediates the chemosensitivity of osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6 (5): 1610–19. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0580.
90. Yang S.J., Wang D.D., Li J., Xu H.Z., Shen H.Y., Chen X., Zhou S.Y., Zhong S.L., Zhao J.H., Tang J.H. Predictive role of GSTP1-containing exosomes in chemotherapy-resistant breast cancer. *Gene*. 2017 Aug 5; 623: 5–14. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.031.
91. Чевкина Е.М., Щербаков А.М., Журавская А.Ю., Семина С.Е., Комельков А.В., Красильников М.А. Экзосомы и передача (эпигенетической информации) опухолевыми клетками. *Успехи молекулярной онкологии* 2015; 2 (3): 8–20.

Поступила 31.03.18
Принята в печать 13.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Красильников Михаил Александрович, доктор биологических наук, профессор, директор НИИ канцерогенеза, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru. Author ID (Scopus): 7005790120.

Щербаков Александр Михайлович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией онкопротеомики НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: alex.scherbakov@gmail.com. SPIN-код: 9526-0047. Author ID: 136087. Author ID (Scopus): 7003636718. ORCID: 0000-0002-2974-9555.

Семина Светлана Евгеньевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: s.e.semina@gmail.com. Author ID (Scopus): 55919370200.

EXOSOMES AND DEVELOPMENT OF TUMOR CELL RESISTANT PHENOTYPE

M.A. Krasilnikov, A.M. Scherbakov, S.E. Semina

Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru

Abstract

Exosomes are 30–100 nm-sized microvesicles that are generated in the cells and released into the extracellular space. Exosomes carry the various bioactive molecules including different types of RNA (miR, lncRNA, mRNA), DNA, proteins, lipids etc. The main exosomes property is the ability to incorporate into the recipient cells resulting in the cascade of both genomic changes (caused by the integration of exosomal DNA) and nongenomic changes (caused by the modulation of the expression or content of the proteins, microRNA etc.). In this review, we discuss the modern conception concerned with the structure and mechanism of the action of tumor exosomes and their role in the tumor progression and formation of tumor-like phenotype in the cells. Specially, the role of the exosomes in the tumor resistance including drug resistance, irradiation resistance and hormone independency was considered. Finally, the diagnostic potential of exosome analysis and its perspectives in the clinical practice were discussed.

Key words: exosomes, resistance, malignant tumors, tumor markers.

REFERENCES

1. Johnstone R.M., Adam M., Hammond J.R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem.* 1987; 262 (19): 9412–9420.
2. Pan B.T., Teng K., Wu C., Adam M., Johnstone R.M. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol.* 1985; 101 (3): 942–948.
3. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Liejendekker R., Harding C.V., Melief C.J., Geuze H.J. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996; 183 (3): 1161–1172.
4. Simhadri V.R., Reiniers K.S., Hansen H.P., Topolar D., Simhadri V.L., Nohroudi K., Kufer T.A., Engert A., Pogge von Strandmann E. Dendritic cells release HLA-B-associated transcript-3 positive exosomes to regulate natural killer function. *PLoS One.* 2008; 3 (10): e3377. doi: 10.1371/journal.pone.0003377.
5. Admyre C., Johansson S.M., Qazi K.R., Filen J.J., Laheesmaa R., Norman M., Neve E.P., Scheynius A., Gabrielsson S. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol.* 2007; 179 (3): 1969–78.
6. Azevedo L.C., Janiszewski M., Pontieri V., Pedro Mde A., Bassi E., Tucci P.J., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction. *Crit Care.* 2007; 11 (6): R120.
7. Rak J., Guha A. Extracellular vesicles-vehicles that spread cancer genes. *Bioessays.* 2012; 34 (6): 489–497. doi: 10.1002/bies.201100169.
8. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *Bioessays.* 2012 Jun; 34(6): 48997. doi: 10.1002/bies.201100169.
9. Hanson P.I., Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012; 28: 337–62. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154152.
10. Escrevente C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer.* 2011 Mar 27; 11: 108. doi: 10.1186/1471-2407-11-108.
11. Wubbols R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T., Schwarzmann G., Mobius W., Hoernschemeyer J., Slot J.W., Geuze H.J., Stoorvogel W. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem.* 2003; 278 (13): 10963–72. doi: 10.1074/jbc.M207550200.
12. Brouwers J.F., Aalberts M., Jansen J.W., van Niel G., Wauben M.H., Stout T.A., Helms J.B., Stoorvogel W. Distinct lipid compositions of two types of human prostasomes. *Proteomics.* 2013 May; 13 (10–11): 1660–6. doi: 10.1002/pmic.201200348.
13. Thery C., Ostrowski M., Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug; 9 (8): 581–93. doi: 10.1038/nri2567.
14. Blackwell R.H., Foreman K.E., Gupta G.N. The Role of Cancer-Derived Exosomes in Tumorigenicity & Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel).* 2017 Aug 10; 9 (8): pii: E105. doi: 10.3390/cancers9080105.
15. Ruivo C.F., Adem B., Silva M., Melo S.A. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res.* 2017 Dec 1; 77 (23): 6480–6488. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0994.
16. Saleem S.N., Abdel-Mageed A.B. Tumor-derived exosomes in oncogenic reprogramming and cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Jan; 72(1): 110. doi: 10.1007/s00018-014-1710-4.
17. Abd Elmageed Z.Y., Yang Y., Thomas R., Ranjan M., Mondal D., Moroz K., Fang Z., Rezk B.M., Moparty K., Sikka S.C., Sartor O., Abdel-Mageed A.B. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes. *Stem Cells.* 2014 Apr; 32 (4): 983–97. doi: 10.1002/stem.1619.
18. Abdouh M., Hamam D., Gao Z.H., Arena V., Arena M., Arena G.O. Exosomes isolated from cancer patients' sera transfer malignant traits and confer the same phenotype of primary tumors to oncosuppressor-mutated cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Aug 30; 36 (1): 113. doi: 10.1186/s13046-017-0587-0.
19. Kreger B.T., Dougherty A.L., Greene K.S., Cerione R.A., Antonyak M.A. Microvesicle Cargo and Function Changes upon Induction of Cellular Transformation. *J Biol Chem.* 2016 Sep 16; 291 (38): 19774–85. doi: 10.1074/jbc.M116.725705.
20. Liu Y., Luo F., Wang B., Li H., Xu Y., Liu X., Shi L., Lu X., Xu W., Lu L., Qin Y., Xiang Q., Liu Q. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells. *Cancer Lett.* 2016 Jan 1; 370 (1): 125–35. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.011.
21. Cheng Q., Li X., Liu J., Ye Q., Chen Y., Tan S., Liu J. Multiple Myeloma-Derived Exosomes Regulate the Functions of Mesenchymal Stem Cells Partially via Modulating miR-21 and miR-146a. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 9012152. doi: 10.1155/2017/9012152.
22. Fang T., Lv H., Lv G., Li T., Wang C., Han Q., Yu L., Su B., Guo L., Huang S., Cao D., Tang L., Tang S., Wu M., Yang W., Wang H. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun.* 2018 Jan 15; 9 (1): 191. doi: 10.1038/s41467-017-02583-0.
23. Oushy S., Hellwinkel J.E., Wang M., Nguyen G.J., Gunaydin D., Harland T.A., Anchordoquy T.J., Graner M.W. Glioblastoma multiforme-derived extracellular vesicles drive normal astrocytes towards a tumour-enhancing phenotype. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Jan 5; 373 (1737). pii: 20160477. doi: 10.1098/rstb.2016.0477.
24. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res.* 2004; 64 (19): 7045–7049.
25. Zhao H., Achreja A., Iessi E., Logozzi M., Mizzoni D., Di Raimo R., Nagrath D., Fais S. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Jan; 1869 (1): 64–77. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.11.005.
26. Jiang X., Hu S., Liu Q., Qian C., Liu Z., Luo D. Exosomal microRNA remodels the tumor microenvironment. *Peer J.* 2017 Dec 22; 5: e4196. doi: 10.7717/peerj.4196.

27. Suchorska W.M., Lach M.S. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (Review). *Oncol Rep.* 2016 Mar; 35 (3): 1237–44. doi: 10.3892/or.2015.4507.
28. Fong M.Y., Zhou W., Liu L., Alontaga A.Y., Chandra M., Ashby J., Chow A., O'Connor S.T., Li S., Chin A.R., Somlo G., Palomares M., Li Z., Tremblay J.R., Tsuyada A., Sun G., Reid M.A., Wu X., Swiderski P., Ren X., Shi Y., Kong M., Zhong W., Chen Y., Wang S.E. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol.* 2015 Feb; 17 (2): 183–94. doi: 10.1038/ncb3094.
29. Al-Nedawi K., Meehan B., Kerbel R.S., Allison A.C., Rak J. Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 10; 106 (10): 3794–9. doi: 10.1073/pnas.0804543106.
30. Szollosi D., Rose-Sperling D., Hellmich U.A., Stockner T. Comparison of mechanistic transport cycle models of ABC exporters. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Apr; 1860 (4): 818–32. doi: 10.1016/j.bbame.2017.10.028.
31. Zheng H.C. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget.* 2017 Jul 6; 8 (35): 59950–64. doi: 10.18632/oncotarget.19048.
32. Beretta G.L., Cassinelli G., Pennati M., Zuco V., Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents. *Eur J Med Chem.* 2017 Dec 15; 142: 271–89. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.062.
33. Jaiswal R., Luk F., Dalla P.V., Grau G.E., Bebawy M. Breast cancer-derived microparticles display tissue selectivity in the transfer of resistance proteins to cells. *PLoS One.* 2013 Apr 12; 8 (4): e61515. doi: 10.1371/journal.pone.0061515.
34. Pasquier J., Galas L., Boulange-Lecomte C., Rioult D., Bultelle F., Magal P., Webb G., Le Foll F. Different modalities of intercellular membrane exchanges mediate cell-to-cell p-glycoprotein transfers in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2012 Mar 2; 287 (10): 7374–87. doi: 10.1074/jbc.M111.312157.
35. de Souza P.S., Cruz A.L., Viola J.P., Maia R.C. Microparticles induce multifactorial resistance through oncogenic pathways independently of cancer cell type. *Cancer Sci.* 2015 Jan; 106 (1): 60–8. doi: 10.1111/cas.12566.
36. Chen W.X., Liu X.M., Lv M.M., Chen L., Zhao J.H., Zhong S.L., Ji M.H., Hu Q., Luo Z., Wu J.Z., Tang J.H. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. *PLoS One.* 2014 Apr 16; 9 (4): e95240. doi: 10.1371/journal.pone.0095240.
37. Weiner-Gorzel K., Dempsey E., Milewska M., McGoldrick A., Toh V., Walsh A., Lindsay S., Gubbins L., Cannon A., Sharpe D., O'Sullivan J., Murphy M., Madden S.F., Kell M., McCann A., Furlong F. Overexpression of the microRNA miR-433 promotes resistance to paclitaxel through the induction of cellular senescence in ovarian cancer cells. *Cancer Med.* 2015 May; 4 (5): 745–58. doi: 10.1002/cam4.409.
38. Qin X., Yu S., Zhou L., Shi M., Hu Y., Xu X., Shen B., Liu S., Yan D., Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine.* 2017 May 15; 12: 3721–33. doi: 10.2147/IJN.S131516.
39. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T., Yeung T.L., Kwan S.Y., Leung C.S., Li Y., Lu E.S., Kwan K., Wong K.K., Schmandt R., Lu K.H., Mok S.C. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016 Mar 29; 7: 11150. doi: 10.1038/ncomms11150.
40. Shao H., Chung J., Lee K., Balaj L., Min C., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakefield X.O., Lee H., Weissleder R. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun.* 2015 May 11; 6: 6999. doi: 10.1038/ncomms7999.
41. Torreggiani E., Roncuzzi L., Perut F., Zini N., Baldini N. Multimodal transfer of MDR by exosomes in human osteosarcoma. *Int J Oncol.* 2016 Jul; 49 (1): 189–96. doi: 10.3892/ijo.2016.3509.
42. Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., Chen W., Liu F., Sun W., Li X.F., Wang X., Wang Y., Xu Z.Y., Gao L., Yang Q., Xu B., Li Y.M., Fang Z.Y., Xu Z.P., Bao Y., Wu D.S., Miao X., Sun H.Y., Sun Y.H., Wang H.Y., Wang L.H. Exosome-Transmitted lncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA. *Cancer Cell.* 2016 May 9; 29 (5): 653–668. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
43. Min Q.H., Wang X.Z., Zhang J., Chen Q.G., Li S.Q., Liu X.Q., Li J., Liu J., Yang W.M., Jiang Y.H., Xu Y.M., Lin J., Gao Q.F., Sun F., Zhang L., Huang B. Exosomes derived from imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug-resistant trait by delivering miR-365. *Exp Cell Res.* 2018 Jan 15; 362 (2): 386–393. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.001.
44. Scherbakov A.M., Sorokin D.V., Tatarskiy V.V.Jr., Prokhorov N.S., Semina S.E., Berstein L.M., Krasil'nikov M.A. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. *IUBMB Life.* 2016 Apr; 68 (4): 281–92. doi: 10.1002/iub.1481.
45. Semina S.E., Rudenskaya E.A., Mittenberg A.G., Shabel'nikov S.V., Krasil'nikov M.A. Exosomes and development of cancer cell resistance to metformin: pilot study. *Advances in molecular oncology.* 2017; 4 (3): 92–98. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-92-98. [in Russian]
46. Hei T.K., Zhou H., Ivanov V.N., Hong M., Lieberman H.B., Brenner D.J., Amundson S.A., Geard C.R. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Aug; 60 (8): 943–50. doi: 10.1211/jpp.60.8.0001.
47. Kadhim M., Salomaa S., Wright E., Hildebrandt G., Belyakov O.V., Prise K.M., Little M.P. Non-targeted effects of ionising radiation-implications for low dose risk. *Mutat Res.* 2013; 752 (2): 84–98. doi: 10.1016/j.mrrrev.2012.12.001.
48. Morgan W.F., Sowa M.B. Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. *Cancer Lett.* 2015 Jan 1; 356 (1): 17–21. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.009.
49. Al-Mayah A., Bright S., Chapman K., Irons S., Luo P., Carter D., Goodwin E., Kadhim M. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes. *Mutat Res.* 2015 Feb; 772: 38–45. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.12.007.
50. Al-Mayah A.H., Bright S.J., Bowler D.A., Slijepcevic P., Goodwin E., Kadhim M.A. Exosome-Mediated Telomere Instability in Human Breast Epithelial Cancer Cells after X Irradiation. *Radiat Res.* 2017; 187 (1): 98–106. doi: 10.1667/RR14201.1.
51. Mutschelknaus L., Peters C., Winkler K., Yentrapalli R., Heider T., Atkinson M.J., Moertl S. Exosomes Derived from Squamous Head and Neck Cancer Promote Cell Survival after Ionizing Radiation. *PLoS One.* 2016 Mar 23; 11(3): e0152213. doi: 10.1371/journal.pone.0152213.
52. Milani A., Geuna E., Mittica G., Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol.* 2014; 5 (5): 990–1001. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.990.
53. Viedma-Rodriguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gomez F., Diaz-Zaragoza M., Martinez-Hernandez G., Ruiz Esparza-Garrido R., Velazquez-Flores M.A., Arenas-Aranda D. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (review). *Oncol Rep.* 2014 Jul; 32 (1): 3–15. doi: 10.3892/or.2014.3190.
54. Suba Z. The pitfall of the transient, inconsistent anticancer capacity of antiestrogens and the mechanism of apparent antiestrogen resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Aug 6; 9: 4341–53. doi: 10.2147/DDDT.S89536.
55. Krasil'nikov M.A., Scherbakov A.M., Semina S.E. Signaling pathways controlled by estrogens, and tumor growth. *Molecular carcinogenesis.* Moscow; 2016. 103–117. [in Russian]
56. Clarke R., Tyson J.J., Dixon J.M. Endocrine resistance in breast cancer—An overview and update. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Dec 15; 418 Pt 3: 220–34. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.035.
57. Petrelli F., Tomasello G., Barni S., Lonati V., Passalacqua R., Ghidini M. Clinical and pathological characterization of HER2 mutations in human breast cancer: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov; 166 (2): 339–349. doi: 10.1007/s10549-017-4419-x.
58. Arpino G., De Angelis C., Giuliano M., Giordano A., Falato C., De Laurentis M., De Placido S. Molecular mechanism and clinical implications of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Oncology.* 2009; 77 Suppl 1: 23–37. doi: 10.1159/000258493.
59. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Jul; 12 Suppl 1: S37–46.
60. Ghosh A., Awasthi S., Peterson J.R., Hamburger A.W. Regulation of tamoxifen sensitivity by a PAK1-EBP1 signalling pathway in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013 Feb 19; 108 (3): 557–63. doi: 10.1038/bjc.2013.11.
61. Scherbakov A.M., Andreeva O.E., Shatskaya V.A., Krasil'nikov M.A. The relationships between snail and estrogen receptor signaling in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2012 Jun; 113 (6): 2147–55. doi: 10.1002/jcb.24087.
62. Gakhar G., Hua D.H., Nguyen T.A. Combinational treatment of gap junctional activator and tamoxifen in breast cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2010 Jan; 21 (1): 77–88. doi: 10.1097/CAD.0b013e328333d557.
63. Hiscox S., Jiang W.G., Obermeier K., Taylor K., Morgan L., Burmi R., Barrow D., Nicholson R.I. Tamoxifen resistance in MCF7 cells promotes EMT-like behaviour and involves modulation of beta-catenin phosphorylation. *Int J Cancer.* 2006 Jan 15; 118 (2): 290–301.
64. Xu C.G., Yang M.F., Ren Y.Q., Wu C.H., Wang L.Q. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Oct; 20 (20): 4362–4368.
65. Wei Y., Lai X., Yu S., Chen S., Ma Y., Zhang Y., Li H., Zhu X., Yao L., Zhang J. Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient

- ent ER-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Sep; 147 (2): 423–31. doi: 10.1007/s10549-014-3037-0.
66. Semina S.E., Bagrov D.V., Krasil'nikov M.A. Intercellular interactions and progression of hormonal resistance of breast cancer cells. *Advances in molecular oncology.* 2015; 2 (2): 50–55. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.50-55 [in Russian]
67. Semina S.E., Scherbakov A.M., Kovalev S.V., Shevchenko V.E., Krasil'nikov M.A. Horizontal Transfer of Tamoxifen Resistance in MCF-7 Cell Derivates: Proteome Study. *Cancer Invest.* 2017; 35 (8): 506–18. doi: 10.1080/07357907.2017.1368081.
68. He Y.J., Wu J.Z., Ji M.H., Ma T., Qiao E.Q., Ma R., Tang J.H. miR-342 is associated with estrogen receptor- α expression and response to tamoxifen in breast cancer. *Exp Ther Med.* 2013 Mar; 5 (3): 813–818.
69. Zhao Y., Deng C., Lu W., Xiao J., Ma D., Guo M., Recker R.R., Gatalica Z., Wang Z., Xiao G.G. let-7 microRNAs induce tamoxifen sensitivity by downregulation of estrogen receptor α signaling in breast cancer. *Mol Med.* 2011; 17 (11–12): 1233–41. doi: 10.2119/molmed.2010.00225.
70. Meng D., Li Z., Ma X., Fu L., Qin G. MicroRNA-1280 modulates cell growth and invasion of thyroid carcinoma through targeting estrogen receptor α . *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Mar 20; 62 (3): 1–6.
71. Hossain A., Kuo M.T., Saunders G.F. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol.* 2006 Nov; 26 (21): 8191–201.
72. Foley N.H., Bray I., Watters K.M., Das S., Bryan K., Bernas T., Prehn J.H., Stallings R.L. MicroRNAs 10a and 10b are potent inducers of neuroblastoma cell differentiation through targeting of nuclear receptor corepressor 2. *Cell Death Differ.* 2011 Jul; 18 (7): 1089–98. doi: 10.1038/cdd.2010.172.
73. Bergamaschi A., Katzenellenbogen B.S. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3 ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. *Oncogene.* 2012 Jan 5; 31 (1): 39–47. doi: 10.1038/ncr.2011.223.
74. Sachdeva M., Wu H., Ru P., Hwang L., Trieu V., Mo Y.Y. MicroRNA-101-mediated Akt activation and estrogen-independent growth. *Oncogene.* 2011 Feb 17; 30 (7): 822–31. doi: 10.1038/ncr.2010.463.
75. Phuong N.T., Kim S.K., Im J.H., Yang J.W., Choi M.C., Lim S.C., Lee K.Y., Kim Y.M., Yoon J.H., Kang K.W. Induction of methionine adenosyltransferase 2A in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016 Mar 22; 7 (12): 13902–16. doi: 10.18632/oncotarget.5298.
76. Yu X., Li R., Shi W., Jiang T., Wang Y., Li C., Qu X. Silencing of MicroRNA-21 confers the sensitivity to tamoxifen and fulvestrant by enhancing autophagic cell death through inhibition of the PI3K-AKT-mTOR pathway in breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2016 Feb; 77: 37–44. doi: 10.1016/j.biopha.2015.11.005.
77. Melo S.A., Sugimoto H., O'Connell J.T., Kato N., Villanueva A., Vidal A., Qiu L., Vitkin E., Perelman L.T., Melo C.A., Lucci A., Ivan C., Calin G.A., Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2014 Nov 10; 26 (5): 707–21. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.005.
78. Wang N., Song X., Liu L., Niu L., Wang X., Song X., Xie L. Circulating exosomes contain protein biomarkers of metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2018 Mar 23. doi: 10.1111/cas.13581.
79. Muluhngwi P., Klinge C.M. Identification of miRNAs as biomarkers for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Nov 15; 456: 76–86. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.004.
80. Li X., Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer.* 2017 May 15; 16 (1): 92. doi: 10.1186/s12943-017-0659-y.
81. Soekmadji C., Nelson C.C. The Emerging Role of Extracellular Vesicle-Mediated Drug Resistance in Cancers: Implications in Advanced Prostate Cancer. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 454837. doi: 10.1155/2015/454837.
82. Yang G., Shu X.O., Ruan Z.X., Cai Q.Y., Jin F., Gao Y.T., Zheng W. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (1): 52–58.
83. Miyake T., Nakayama T., Naoi Y., Yamamoto N., Otani Y., Kim S.J., Shimazu K., Shimomura A., Maruyama N., Tamaki Y., Noguchi S. GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2012 May; 103 (5): 913–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02231.x.
84. Deng X., Yang X., Cheng Y., Liu X., Li X., Zhao R., Qin C., Lu Q., Yin C. GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. *Sci Rep.* 2015 Sep 10; 5: 14000. doi: 10.1038/srep14000.
85. Sun N., Sun X., Chen B., Cheng H., Feng J., Cheng L., Lu Z. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Feb; 65 (3): 437–46. doi: 10.1007/s00280-009-1046-1.
86. Huang Z.H., Hua D., Du X. Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Oct; 64 (5): 1001–7. doi: 10.1007/s00280-009-0956-2.
87. Zaanani A., Dalban C., Emile J.F., Blons H., Flejou J.F., Goumard C., Istanbul M., Calmel C., Alhazmi K., Validire P., Louvet C., de Gramont A., Laurent-Puig P., Taieb J., Praz F. ERCC1, XRCC1 and GSTP1 Single Nucleotide Polymorphisms and Survival of Patients with Colon Cancer Receiving Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Cancer.* 2014 May 2; 5 (6): 425–32. doi: 10.7150/jca.8594.
88. Li J.Z., Tian Z.Q., Jiang S.N., Feng T. Effect of variation of ABCB1 and GSTP1 on osteosarcoma survival after chemotherapy. *Genet Mol Res.* 2014 Apr 25; 13 (2): 3186–92. doi: 10.4238/2014.April.25.3.
89. Huang G., Mills L., Worth L.L. Expression of human glutathione S-transferase P1 mediates the chemosensitivity of osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6 (5): 1610–19. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0580.
90. Yang S.J., Wang D.D., Li J., Xu H.Z., Shen H.Y., Chen X., Zhou S.Y., Zhong S.L., Zhao J.H., Tang J.H. Predictive role of GSTP1-containing exosomes in chemotherapy-resistant breast cancer. *Gene.* 2017 Aug 5; 623: 5–14. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.031.
91. Tchekvina E.M., Scherbakov A.M., Zhuravskaya A.Y., Semina S.E., Komel'kov A.V., Krasil'nikov M.A. Exosomes and transfer of (epi)genetic information by tumor cells. *Advances in molecular oncology.* 2015; 2 (3): 8–20. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.8-20. [in Russian]

Received 31.03.18

Accepted 13.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Krasilnikov, Professor, Director of Institute of Carcinogenesis, the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru. Author ID: 7005790120.

Alexander M. Scherbakov, PhD, Head of laboratory of Oncoproteomics, Institute of Carcinogenesis, the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: alex.scherbakov@gmail.com. Author ID: 7003636718.

Svetlana E. Semina, PhD, Postdoctoral Fellow, Institute of Carcinogenesis, the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: s.e.semina@gmail.com. Author ID: 55919370200.