

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED625944>

Обзорная статья

Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы — новые маркеры прогноза заболевания и эффективности терапии при злокачественных глиомах у взрослых

Е.В. Ермолаева¹, С.С. Скляр², Н.В. Цыган³, Б.И. Сафаров², В.С. Кушнирова²,
О.И. Тимаева¹, А.Г. Васильев⁴, А.П. Трашков¹, А.В. Васильева⁴

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Злокачественные глиомы центральной нервной системы являются наиболее распространенными первичными внутримозговыми опухолями, отличающимися инвазивным ростом, быстрым эволюционированием, высокой устойчивостью к проводимой терапии и, как следствие, скрым рецидивированием, что приводит к гибели пациентов. Учитывая данные особенности этих новообразований, в нейроонкологическом сообществе сформировалась острая необходимость поиска новых малоинвазивных и быстрых методик для оценки эффективности лечения и определения прогрессирования заболевания. За последнее десятилетие было проведено большое количество исследований по изучению различных циркулирующих опухолевых рибонуклеиновых кислот при астроцитомах. Доказано, что опухолевые нуклеиновые кислоты и экспрессируемые глиомой везикулы можно обнаружить в таких биологических жидкостях, как кровь и спинномозговая жидкость. Таким образом, данные биомаркеры являются наиболее перспективными мишениями для реализации этих задач. В приведенном обзоре литературы представлены опухолевые рибонуклеиновые кислоты и экзосомы, регулирующие сигнальные пути внутри опухолевой клетки глиомы, вызывающие резистентность к алкилирующим химиопрепаратам и непосредственно участвующие в рецидивировании. Обозначены наиболее перспективные нуклеиновые кислоты как биомаркеры прогноза и предикторы ответа на специфическую противоопухолевую терапию, а также перечислены наиболее информативные методики их оценки. Обсуждены возможности повышения эффективности алкилирующих агентов к опухолевым клеткам посредством коррекции экспрессии нуклеиновых кислот.

Ключевые слова: глиобластома; опухолевая РНК; экзосома; темозоломид.

Как цитировать

Ермолаева Е.В., Скляр С.С., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Кушнирова В.С., Тимаева О.И., Васильев А.Г., Трашков А.П., Васильева А.В. Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы — новые маркеры прогноза заболевания и эффективности терапии при злокачественных глиомах у взрослых // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 71–83. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED625944>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED625944>
Review Article

Circulating tumor RNA and exosomes as disease prognosis and therapy effectivity novel markers in case of malignant gliomas in adults

Elizaveta V. Ermolaeva¹, Sofia S. Sklyar², Nikolai V. Tsygan³,
Bobir I. Safarov², Victoria S. Kushnirova², Olesya I. Timaeva¹, Andrei G. Vasiliev⁴,
Alexandr P. Trashkov¹, Anna V. Vasilieva⁴

¹ National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

² Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Malignant gliomas of CNS are the most wide-spread variant of primary brain tumors characteristic of invasive growth, fast evolution, high resistance to therapy and consequently quick recurrence that causes death of the patients. Taking into consideration peculiar features of these neoplasms an acute need has sprung in neurooncologic community for a search of novel low-invasive methods for the assessment of treatment effectivity and determining the progression rate of the disease. During the last decade a great number of studies exploring various circulating tumor ribonucleic acids in case of astrocytoma have been accomplished. The tumor nucleic acids as well as vesicles expressed by glioma may be discovered in blood and spine fluid. Thus these biomarkers are the most perspective targets for realizing these goals. The review presents tumor ribonucleic acids and exosomes, regulatory signaling pathways within tumor glioma cell causing resistance towards alkalinizing chemical preparations and directly participating in recurrence. The most prospective nucleic acids as prognosis biomarkers and response to specific antitumor therapy predictors were determined and the most informative methods of their assessment have been depicted. Possibilities of alkalinizing agents effectivity rise by means of nucleic acids expression correction have been discussed.

Keywords: glioblastoma; tumor RNA; exosome; temozolomide.

To cite this article

Ermolaeva EV, Sklyar SS, Tsygan NV, Safarov BI, Kushnirova VS, Timaeva OI, Vasiliev AG, Trashkov AP, Vasilieva AV. Circulating tumor RNA and exosomes as disease prognosis and therapy effectivity novel markers in case of malignant gliomas in adults. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(5):71–83.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED625944>

Received: 18.09.2023

Accepted: 24.10.2023

Published: 31.10.2023

ВВЕДЕНИЕ

Долгое время злокачественные глиомы центральной нервной системы (ЦНС) считаются наиболее значимой и актуальной проблемой в нейроонкологии. Согласно данным Регистра опухолей мозга 2022 г. на сегодняшний день данные новообразования занимают одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости среди всех внутримозговых опухолей ЦНС [33]. Стоит отметить, что злокачественные глиальные опухоли нередко диагностируются и у лиц молодого работоспособного возраста [8, 33]. И несмотря на проводимое стандартное комплексное лечение и разработку новых подходов к терапии, злокачественные глиомы неизбежно рецидивируют, что приводит к быстрой гибели больных [3].

Из всех злокачественных глиом наиболее распространенная опухоль — глиобластома. Показатели выживаемости при данных новообразованиях по сей день остаются весьма невысокими, только 5 % пациентов доживают до 5 лет после постановки диагноза [3, 33]. Больные с астроцитомами grade 3 и 4 и олигодендроглиомой grade 3 отличаются более высокими показателями выживаемости, но для них также свойственно неизбежное рецидивирование [33].

В настоящее время стандартом лечения пациентов со злокачественными глиомами считается максимально безопасное удаление опухоли с последующей лучевой терапией в комбинации с ежедневным приемом цитотоксического препарата темозоломид и в дальнейшем с проведением химиотерапии [5]. Однако на сегодняшний день полного излечения добиться не удается. Резистентность к химиотерапевтическим агентам является существенным препятствием к излечению и часто приводит к неэффективности терапии и быстрому прогрессированию заболевания [3, 45].

Благодаря проводимым фундаментальным исследованиям наше представление и знания о патогенезе злокачественных глиом значительно расширилось. Данный факт отразился в новой классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г. и повлиял на внедрение новых лекарственных схем лечения пациентов. Для большинства рубрик введены обязательные молекулярно-генетические маркеры для постановки корректного диагноза [8]. Например, постановка диагноза «gliобластома», «астроцитома», «олигодендроглиома» на сегодняшний день невозможна без оценки мутации в генах изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) и изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2). Роль гена 06-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) в прогнозе ответа на проводимую терапию темозоломидом утверждена еще в 2005 г. [3, 22]. В новых клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии в схемах по лекарственной терапии пациентов со злокачественными глиомами появились первые таргетные препараты [5]. Все больше в научной литературе отмечается прогностическое значение таких маркеров,

как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), эндотелиальный фактор роста (VEGF) и обратной транскриптазы теломераз (TERT) [8]. Стоит отметить, что данные молекулярно-генетические параметры определяются непосредственно в биопсийном материале. Учитывая тот факт, что глиальные опухоли изменяются, приобретая новые мутации и альтерации, магнитно-резонансная томография позволяет судить о прогрессировании опухоли лишь по факту ее возникновения, становится очевидной необходимость разработки новых методик определения маркеров прогноза заболевания и ответа на проводимую терапию.

В последнее время активно стали развиваться молекулярно-генетические исследования, жидкостная биопсия. Данный подход подразумевает выделение из биологического материала [кровь, моча, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ)] циркулирующих опухолевых клеток, внеклеточных дезоксиклиновых (ДНК), рибонуклеиновых кислот (РНК) и экзосом. В данном обзоре подробнее рассматриваются РНК и экзосомы как наиболее перспективные прогностические маркеры для динамического мониторинга терапевтического ответа и прогноза заболевания.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ РНК

В плазме циркулирующие РНК связываются с субклеточными частицами или упаковываются в экзосомы, формируя высокостабильные формы [14]. К данным молекулам относят матричные РНК (мРНК), длинные некодирующие РНК (днРНК) и малые некодирующие РНК. Наиболее изученными на сегодняшний день среди малых некодирующих РНК являются микроРНК, или миРНК, и кольцевые РНК (кРНК).

МикроРНК связываются с 3'-UTR генов-мишеней и проявляют регуляторную активность, ингибируя трансляцию. МикроРНК являются наиболее распространенными некодирующими РНК, циркулирующими в крови. Более того, они были обнаружены и в других биологических жидкостях, таких как моча, слюна и спинномозговая жидкость, однако на сегодняшний день единое мнение об оптимальном биоматериале для забора на анализ микроРНК отсутствует [31]. Чаще всего в диагностике используются сыворотка и моча, так как процедура сбора данных материалов мало инвазивная и не трудоемкая. Однако количество циркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот или циркулирующих опухолевых клеток в крови или моче невелико из-за биологических особенностей глиом. В некоторых исследованиях не было обнаружено существенных различий между уровнями микроРНК в сыворотке и плазме [39], но в других сообщалось, что образцы сыворотки содержат более низкие концентрации микроРНК, чем образцы плазмы [23]. ЦСЖ содержит большее количество нуклеиновых кислот. Установлено, что забор спинномозговой жидкости люмбальной пункцией менее

информативен по сравнению с субокципитальной цистернальной пункцией, которая представляется менее безопасной процедурой [15].

Еще одним важным фактором, способным влиять на результаты исследований, является процедура выделения РНК. Следует отметить, что методы экстракции на основе тризола, наиболее используемые протоколы, могут давать необъективные результаты, поскольку РНК может быть потеряна во время очистки биологических жидкостей [24]. Кроме того, в биологических жидкостях обычно содержатся высокие уровни солей, липидов и белков, способных ингибировать ферменты, используемые для обнаружения РНК.

После взятия биологического материала для измерения внеклеточных опухолевых РНК образцы анализируют с помощью количественной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (qRT-PCR), цифровой капельной ПЦР, микрочипов и секвенирования следующего поколения (NGS) [14]. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки в зависимости от дизайна эксперимента.

В многочисленных исследованиях уже доказано, что циркулирующие опухолевые РНК могут провоцировать химиорезистентность злокачественных глиом [29, 38, 43, 45, 47, 48].

МикроРНК

МикроРНК участвуют в большинстве физиологических и патологических процессов, таких как апоптоз, пролиферация, дифференцировка, миграция или опухолевая инвазия, посредством регуляции посттранскрипционной экспрессии генов. Таким образом, данные молекулы являются одними из самых перспективных биомаркеров для оценки онкологического процесса [1, 4].

У пациентов с глиобластомой экспрессия miR-21 повышается. Основная функция miR-21 заключается в предотвращении активации каспазозависимого пути апоптоза, что способствует неконтролируемой пролиферации клеток [35]. Причем уровень miR-21 снижался после проведения химиолучевой терапии. Кроме того, на фоне супрессии miR-21 наблюдалось увеличение скорости апоптоза и снижение опухолевой пролиферации [35]. Концентрация же miR-205 и miR-342 увеличивалась после операции и химиолучевой терапии. Представленные результаты свидетельствуют о возможности применения данных РНК в качестве биомаркеров терапевтического ответа.

Пониженная экспрессия miR-128 и miR-342 регистрировалась в образцах плазмы пациентов с глиобластомой, по сравнению со здоровыми донорами. Более того, было обнаружено, что для глиом разных гистологических подтипов характерна определенная экспрессия данного микроРНК [35].

В условиях гипоксии в клетках глиобластомы значительно увеличивается экспрессия miR-26a, что

способствует защите митохондрий и усиливает устойчивость глиобластомы к темозоломиду. miR-26a также ингибирует экспрессию Bcl-2-ассоциированного белка X и Bcl-2-ассоциированного агониста клеточной гибели, тем самым препятствуя индуцированному химиотерапией апоптозу [46]. Кроме того, miR-26a активирует пролиферацию стволовых клеток глиом посредством связывания с 3'-UTR белка-активатора 2α (AP-2α) [46].

Экспрессия некоторых микроРНК уменьшается при глиобластоме (например, miR-181b, miR-125b, miR-497, miR-23a, miR-133a, miR-150, miR-197, miR-548b и др.) [46]. Данный факт указывает на то, что микроРНК могут действовать как супрессоры опухолей. При восстановлении сниженной экспрессии некоторых микроРНК глиом наблюдалось увеличение эффективности химиотерапевтических препаратов в отношении опухолевых клеток [46]. Например, сверхэкспрессия miR-181c ингибирует активность β-катенин / фактор транскрипции 4 (TCF-4) посредством связывания с рибофорином II, что снижает резистентность глиобластомы к алкилирующим агентам [46]. miR-497 повышает экспрессию mTOR и Bcl-2 через сигнальный путь IGF1 / субстрат 1 инсулинового рецептора, тем самым индуцируя апоптоз клеток глиомы [46]. Молекула miR-126-3р инактивирует передачу сигналов Wnt/β-катенина посредством нацеливания на SOX2, что может улучшить эффективность терапии темозоломидом [46].

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК (днРНК)

днРНК принимают участие в регуляции генов, что способствует нарушению функционирования сигнальных путей в клетке и в конечном итоге может приводить к канцерогенезу. На сегодняшний день уже изучен ряд молекул и установлено их прогностическое значение при глиобластоме [11].

В одном исследовании уровни днРНК HOTAIR (антисмысловая РНК транскрипта HOX) и GAS5 (транскрипт 5, специфичный для остановки роста) продемонстрировали свое прогностическое значение для пациентов с глиобластомой. В группе пациентов с высоким уровнем HOTAIR и низким уровнем GAS5 в сыворотке крови показатели выживаемости были ниже, по сравнению с пациентами с низким уровнем HOTAIR и высоким GAS5 [38].

Уже доказано, что днРНК MALAT1 подавляет сигнальные пути микроРНК-101 и микроРНК-203 в клетках глиобластомы. Высокий уровень экспрессии данной молекулы в сыворотке крови пациентов был сопряжен с химиорезистентностью [12]. В другом исследовании в биоптатах глиобластомы наблюдалась гиперэкспрессия днРНК TP73-AS1 [29].

днРНК NEAT1, будучи конкурентной эндогенной РНК, связывается со многими микроРНК (в частности, микроРНК-139-5р, микроРНК-132, микроРНК-128-3р, микроРНК-98-5р и микроРНК-107), оказывающими

супрессивное действие на рост и пролиферацию клеток глиомы, что впоследствии приводит к пролиферации опухолевых клеток и инвазии [48]. Высокая экспрессия же днРНК NEAT1 отмечалась в опухолевых тканях и плазме крови у пациентов с глиомами и положительно коррелировала со степенью злокачественности новообразования, размерами опухоли и риском рецидива. Низкие показатели выживаемости наблюдались в группе с высокой экспрессией днРНК NEAT1 [46].

Ингибирование другой молекулы, днРНК OIP5-AS1, приводило к активации микроРНК-129-5p, подавлению IGF2BP2 и способствовало уменьшению устойчивости к темозоломиду клеток глиобластомы [41]. Нокдаун днРНК CRNDE способствовал регуляции аутофагии в глиобластоме [46]. ДнРНК LINC00511, напротив, посредством связывания с микроРНК-126-5p и активации Wnt/β-катенин сигнального пути увеличивала резистентность к темозоломиду в клетках глиобластомы [28]. В другом исследовании было продемонстрировано, что днРНК TUSC7 ассоциируется с микроРНК-10a в клетках глиобластомы, что ингибирует устойчивость к темозоломиду [46]. ДнРНК AC003092.1 представляет собой еще одну РНК, увеличивающую чувствительность к алкилирующим химиопрепарата姆 за счет связывания с микроРНК-195 и сигнальной модуляции микроРНК-195/TFPI-2 [42].

КОЛЬЦЕВЫЕ РНК (κРНК)

Кольцевые РНК (κРНК), характеризующиеся как высокостабильные и тканеспецифические молекулы, также участвуют в процессе онкогенеза [2]. Кольцевые РНК относятся к группе некодирующих нуклеиновых кислот, но некоторые из них способны транслироваться в полипептиды. Данные молекулы ведут себя как онкогены или опухолевые супрессоры посредством различных механизмов: регуляции экспрессии генов совместно с микроРНК,

взаимодействия с РНК-связывающими белками (RBP) или переноса и хранения РНК и белков [34].

Снижение экспрессии κРНК *circ_0001649*, которая в норме способствует апоптозу посредством регуляции сигнального пути Bcl-2/каспаза-3, коррелировало с большим размером опухоли и высокой степенью злокачественности, что указывает на то, что *circ_0001649* может являться независимым прогностическим маркером при мониторинге рецидивов глиобластомы после операции [7]. В другом исследовании продемонстрировано, что увеличение уровня экспрессии циркулирующей РНК *hsa_circ_0076248* способствует онкогенезу и ассоциировано с чувствительностью глиомы к терапии темозоломидом [25].

Учитывая доказанную прогностическую значимость κРНК для пациентов со злокачественными глиомами, поднялся вопрос о совершенствовании и разработке новых методик определения и анализа экспрессии данных молекул. Традиционные методы детекции circРНК, такие как нозерн-блоттинг, RT-qPCR, иммунопреципитация РНК (RIP), выделение хроматина путем очистки РНК (CHIRP), иммунопреципитация хроматина (ChIP) и анализ микрочипов дают полезную, но ограниченную информацию. Для преодоления таких ограничений, как низкая пропускная способность, высокая стоимость, низкая чувствительность и необходимость в большом количестве РНК образцов был разработан ряд новых методов: капельная цифровая ПЦР (ddPCR), изотермическая петлевая амплификация (LAMP), метод линейных наноструктур ДНК (LDN) и роллинг-циклическая амплификация (амплификация по типу катящегося кольца), повышающие чувствительность и специфичность обнаружения цирκРНК [30]. Сегодня проводится сравнительный анализ этих исследований с определением более подходящей для оценки κРНК и других прогностически значимых молекул [7, 18, 21–23, 32, 35] (см. таблицу).

Таблица. Основные РНК, имеющие прогностическое значение и маркеры резистентности к химиотерапии алкилирующими препаратами при злокачественных глиомах

Table. Key RNAs with prognostic significance and markers of resistance to chemotherapy by alkylating drugs for patients with malignant gliomas

Вид молекулы / Form of molecule	Название РНК / RNA name	Уровень экспрессии / Expression level	Биоматериал / Biomaterial	Клиническое значение / Clinical significance	Ссылка / Reference
	микроРНК-128, микроРНК-342 / microRNA-128, microRNA-342	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Диагностические маркеры, маркеры ответа на химиотерапию / Diagnostic markers of response to chemotherapy	[35]
микроРНК microRNA	микроРНК-497 / microRNA-497	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Диагностический маркер, участвует в резистентности к темозоломиду / Diagnostic marker takes part in resis- tance to temosolidomide	[46]
	микроРНК-205 / microRNA-205	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Диагностический маркер, прогности- ческий маркер / Diagnostic marker prognostic marker	[35]

Продолжение таблицы / Table (continued)

Вид молекулы / Form of molecule	Название РНК / RNA name	Уровень экспрессии / Expression level	Биоматериал / Biomaterial	Клиническое значение / Clinical significance	Ссылка / Reference
микроРНК microRNA	микроРНК-21 / microRNA-21	Увеличена / Increased	Кровь, экзо- сомы / Blood, exosomes	Диагностический маркер, маркер от- вета на терапию / Diagnostic marker, marker of response to chemotherapy	[35]
	микроРНК-21, микроРНК-10b, микроРНК-548c / microRNA-21, microRNA-10b, microRNA-548c	Увеличена / Increased	Церебро- спинальная жидкость / Cerebrospinal fluid	Диагностические маркеры, марке- ры ответа на терапию / Diagnostic marker, marker of response to chemo- therapy	[6]
	микроРНК-1238 / microRNA-1238	Увеличена / Increased	Экзосомы / Exosomes	Способствует резистентности к темо- золомиду / Contributes to resistance to temosolomide	[43]
	микроРНК-148a / microRNA-148a	Увеличена / Increased	Экзосомы / Exosomes	Прогностический маркер / Prognostic marker	[9]
	микроРНК-151a / microRNA-151a	Снижена / Decreased	Экзосомы / Exosomes	Маркер ответа на терапию / Marker of response to chemotherapy	[45]
	микроРНК-301a / microRNA-301a	Увеличена / Increased	Экзосомы / Exosomes	Маркер ответа на терапию, про- гностический маркер / Marker of response to chemotherapy prognostic marker	[44]
	микроРНК-26a, микроРНК-30b-3p / microRNA-26a, microRNA-30b-3p	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозо- ломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	микроРНК-181c, микроРНК-126-3p / microRNA-181c, microRNA-126-3p	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозо- ломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	микроРНК-648, микроРНК-125b / microRNA-648, microRNA-125b	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Маркер резистентности к темозо- ломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	микроРНК-128-3p, микроРНК-1268a, микроРНК-129-5p / microRNA-128-3p, microRNA-1268a, microRNA-129-5p	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозо- ломиду / Marker of resistance to temosolomide	[27, 46]
Длинные неко- дирующие РНК / Long noncoding RNAs	HOTAIR	Увеличена / Increased	Кровь / Blood	Диагностический маркер, прогности- ческий маркер / Diagnostic marker prognostic marker	[38]
	GAS5	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Прогностический маркер, маркер ответа на химиотерапию / Prognostic marker, marker of response to therapy	[38]
	MALAT1, H19	Увеличена / Increased	Кровь / Blood	Прогностические маркеры, участвуют в резистентности к темозоломиду / Prognostic marker, take part in resis- tance to temosolomide	[38]
	NEAT1, SBF2-AS1	Увеличена / Increased	Кровь / Blood	Маркер резистентности к темозо- ломиду / Marker of resistance to temosolomide	[47, 48]

Окончание таблицы / Table (continued)

Вид молекулы / Form of molecule	Название РНК / RNA name	Уровень экспрессии / Expression level	Биоматериал / Biomaterial	Клиническое значение / Clinical significance	Ссылка / Reference
Длинные некодирующие РНК / Long noncoding RNAs	OIP5-AS1, KCNQ10T, TP73-AS1	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[29, 41, 46]
	CRNDE	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	LINC00511	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Прогностический маркер, маркер ответа на химиотерапию / Prognostic marker, marker of response to chemotherapy	[28]
	TUSC7	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[46]
	AC003092.1	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[42]
Кольцевые РНК / Ring RNAs	ASAP1, HIPK3, hsa_circ_0076248, NFIK	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[25, 46]
	circ_0072083	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[46]
	circ_0034642, circ_0074362,	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Прогностические маркеры / Prognostic marker	[7, 40]
	circ_0001649	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Прогностические маркеры / Prognostic marker	[7]

ЭКЗОСОМЫ

Экзосомы, экспрессируемые опухолевыми клетками в микроокружение, представляют собой внеклеточные транспортные везикулы размером 30–200 нм и играют важную роль в межклеточных коммуникациях [35]. Они могут накапливаться не только во внеклеточной среде, но и в биологических жидкостях (включая кровь, мочу и спинномозговую жидкость). В частности, экзосомы, экспрессируемые клетками глиом, способны проникать через гематоэнцефалический барьер ГЭБ и циркулировать в периферическом кровотоке [13]. Данный факт делает эти везикулы потенциальным биомаркером для диагностирования и мониторирования глиом ЦНС. Кроме того, поскольку экзосомы экспрессируются живыми клетками, они могут быть более информативными для оценки истинных биологических процессов, по сравнению с циркулирующими нуклеиновыми кислотами, которые часто выделяются из клеток, подвергшихся апоптозу [10].

На сегодняшний день известно, что экзосомы, производимые глиомами, принимают непосредственное участие в ангиогенезе и миграции, регулируют пролиферацию опухолевых клеток, индуцируя сигнальные

пути. Кроме того, экзосомы играют значимую роль в опухолевой иммуносупрессии и резистентности к терапии [17]. Уже доказано, что уровни ферментов reparации ДНК алкилпурин-ДНК-Н-гликозилазы (APNG) и O(6)-метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (MGMT) обратно коррелируют с ответом на терапию темозоломидом [20]. Экзосомы, содержащие мРНК MGMT, точно отражают уровни вышеназванных ферментов в клетках опухоли на протяжении всего лечения и, следовательно, могут служить биомаркером ответа на химиотерапию во время проведения медикаментозного лечения. Введение мРНК APNG и MGMT может генерировать данные ферменты в клетках-реципиентах и способствовать восстановлению повреждений ДНК, вызванных темозоломидом [37].

МикроРНК, переносимые экзосомами, являются значимыми биомолекулами, играющими важную роль в опухолевом процессе и регулирующими резистентность к проводимой терапии. Экзосомы, производимые стволовыми клетками глиомы (GSCs), контролируют антиогенную способность эндотелиальных клеток путем увеличения или уменьшения экспрессии микроРНК.

Данные везикулы повышают уровень miR-21, проангиогенного фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов [40]. В условиях гипоксии экспрессия микроРНК-30b-3р значительно увеличивается в экзосомах, экспрессируемый GSCs. МикроРНК-30b-3р также способна связываться с гомологом В семейства Ras, что приводит к повышению устойчивости к темозоломиду [46].

Проведена оценка экспрессии miR-151a в глиобластомах, устойчивых к темозоломиду; чувствительными к алкилирующему агенту оказались опухоли с низкой экспрессией miR-151a. Более того, в ЦСЖ были выделены экзосомы, содержащие miRNA-151a, и показано, что эффективность темозоломида коррелировала с количеством данных везикул. Таким образом, одной из малоинвазивных методик для оценки степени химиорезистентности опухоли может быть жидкостная биопсия с анализом экзосомальной miR-151a [45].

В устойчивых к темозоломиду тканях глиобластомы и экзосомах сыворотки пациентов с глиобластомой была зарегистрирована сверхэкспрессия ДнРНК SBF2-AS1, тогда как ингибирование данной молекулы приводило к увеличению чувствительности опухолевых клеток к алкилирующим агентам [47].

Еще один вид везикул, уровень которых повышается в биологических жидкостях у пациентов с глиобластомой, — экзосомы, несущие miR-148a [9]. Установлено, что риск прогрессирования злокачественной глиомы повышается за счет miR-148a, усиливающей передачу сигналов CADM1/STAT3 [6]. miR-148a может стать новым маркером для оценки прогноза заболевания и эффективности терапии глиобластомы [9].

Выявлены экзосомы, участвующие в формировании иммуносупрессивной опухолевой микросреды. Обнаружено, что в условиях гипоксии клетки глиомы высвобождают экзосомы, содержащие miR-29a, способные регулировать функциональную активность клеток-супрессоров миелоидного происхождения через сигнальные пути микроРНК-29a/Hbp1 и микроРНК-92a/Prkar1a [19]. При помощи технологии микроРНК-чипов доказано, что сверхэкспрессия экзосомальной miR-301a в сыворотке пациентов с глиобластомой может являться полезным биомаркером в диагностике глиобластом [44]. Секреция экзосомальной miR-301a клетками глиобластомы в условиях гипоксии способствует потери чувствительности клеток опухоли к лучевой терапии. Данный эффект основан на способности miR-301a регулировать сигнальный путь Wnt/β-катенин и таргетинг антионкогена CEAL7. Таким образом, сигнальный путь Exo-miR-301a/TCEAL7 может стать новой мишенью для преодоления резистентности к лучевой терапии у пациентов с глиобластомой [44].

При оценке эффективности проводимой химиотерапии еще одним потенциальным биомаркером является экзосомальная miR-1238. Избыточная экспрессия miR-1238 играет ключевую роль в резистентности к темозоломиду у пациентов с глиобластомой. miR-1238, поглощаемая

опухолевыми клетками, ранее чувствительными к темозоломиду, способствует развитию лекарственной резистентности, воздействуя на сигнальный путь CAV1/EGFR [43].

Экзосомальные кРНК также играют неоспоримую роль в резистентности к химиотерапии и прогрессированию опухоли. Экзосомы, полученные из резистентных к химиопрепараторам клеток глиом, отличаются повышенной экспрессией circ_0042003 [46]. Экзосомальная circ_NIPK3 может ингибировать апоптоз через регуляцию сигнального пути miR-421/Zic 5 [46]. Экспрессия экзосомальной circ_0072083 увеличена в тканях и клетках глиомы, устойчивых к темозоломиду, а нокдаун данной молекулы повышал эффективность алкилирующих агентов. Эффект Варбурга способствовал высвобождению экзосомальной circ_0072083 из резистентных клеток к темозоломиду и повышению устойчивости к терапии ранее чувствительных клеток [46]. Еще одним биомаркером неблагоприятного прогноза является экзосомальная circNFIIX; экспрессия данной молекулы повышена в сыворотке пациентов, устойчивых к темозоломиду [46].

Благодаря проведенным исследованиям, стало очевидно, что экзосомы, экспрессируемые глиомами, можно считать надежными биомаркерами в диагностике, оценке прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения. Для выделения данных везикул было разработано множество методик, включая центрифугирование в градиенте плотности, экстракцию на основе иммуномагнитных шариков, хроматографию, ультрафильтрацию и др. [16]. Такие инструменты обнаружения, как поверхностно-усиленное рамановское рассеяние света (SERS), локализованный поверхностно-плазмонный резонанс (LSPR), атомно-силовая микроскопия (ACM) и другие передовые технологии позволяют исследовать мембранные маркеры экзосом [26]. Данные методы экономичны, работают в режиме реального времени и обладают высокой чувствительностью. Кроме того, в настоящее время многообещающим подходом к исследованию нуклеиновых кислот, экзосом и циркулирующих опухолевых клеток в биологических жидкостях является жидкостная биопсия, с помощью которой возможно идентифицировать нарушения работы сигнальных путей, выявлять широкий диапазон опухолевых биомаркеров, а также регулярно получать образцы, отражающие актуальный состав, гетерогенность и эволюционирование опухоли [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюционное развитие и динамическая изменчивость глиом под влиянием проводимой терапии или независимо от нее диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых биомаркеров прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения с малоинвазивными методами их оценки. Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы являются перспективными биомаркерами в диагностике терапевтического эффекта (в частности,

в оценке эффективности терапии темозоломидом), также они важны для прогноза прогрессирования заболевания при злокачественных глиомах. На сегодняшний день уже доказано, что опухолевые нуклеиновые кислоты и экспрессируемые глиомой везикулы можно обнаружить в таких биологических жидкостях, как кровь и спинномозговая жидкость. Это дает возможность проводить малоинвазивное мониторирование изменчивости глиом на фоне проводимой терапии, оценивая эффективность терапии и риск раннего рецидивирования. На сегодняшний день жидкостная биопсия рассматривается как главный инструмент в таком анализе. Более того, в ряде проведенных исследований обсуждается возможность повышения цитотоксического эффекта алкилирующих агентов к опухолевым клеткам посредством коррекции экспрессии нуклеиновых кислот. Комбинируя такой метод с применением химиотерапевтических препаратов для сенсибилизации глиом можно разработать перспективный подход, достойный дальнейших исследований и клинических испытаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами. Вклад каждого автора: Е.В. Ермоляева — обзор литературы, подготовка и написание рукописи;

С.С. Скляр, А.Г. Васильев — редактирование и подготовка рукописи; Н.В. Цыган — концепция и редактирование рукописи; Б.И. Сафаров, О.И. Тимаева, А.В. Васильева — редактирование рукописи; В.С. Кушнирова — написание и редактирование рукописи; А.П. Трашков — концепция, планирование исследования, редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Each author's contribution: E.V. Ermolaeva — literature review, preparation and writing of the manuscript; S.S. Sklyar, A.G. Vasiliev — manuscript editing and preparation; N.V. Tsygan — concept and manuscript editing; B.I. Safarov, O.I. Timayeva, A.V. Vasilieva — manuscript editing; V.S. Kushnirova — manuscript writing and editing; A.P. Trashkov — concept, study planning, manuscript editing.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллилуев И.А., Пушкин А.А., Кузнецова Н.С., и др. Оценка диагностической значимости циркулирующих миРНК в плазме крови пациентов с глиомами высокой степени злокачественности // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 135. DOI: 10.17513/spno.30309
2. Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Кольцевые РНК эукариот: происхождение, характеристика, молекулярные механизмы функционирования при онкологических заболеваниях человека // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20, № 4. С. 335–384. DOI: 10.17816/RCF204335-384
3. Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю., и др. Изменение уровня экспрессии гена *MGMT* у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена *MGMT* на продолжительность жизни больных // Сибирский онкологический журнал. 2021 Т. 20, № 3. С. 5–17. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17
4. Рябова А.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., и др. Роль жидкостной биопсии в диагностике прогрессирования глиобластомы // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 104–116. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-104-116
5. Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2022. Т. 12, № 3s2–1. С. 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
6. Akers J.C., Hua W., Li H., et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma // Oncotarget. 2017. Vol. 8, No. 40. P. 68769–68779. DOI: 10.18632/oncotarget.18332
7. Birkó Z., Nagy B., Klekner Á., Virga J. Novel molecular markers in glioblastoma — benefits of liquid biopsy // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 20. ID 7522. DOI: 10.3390/ijms21207522
8. Brat D.J., Ellison D.W., Figarella-Branger D., et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Series, 5th edition. 2021. Vol. 2.
9. Cai Q., Zhu A., Gong L. Exosomes of glioma cells deliver miR-148a to promote proliferation and metastasis of glioblastoma via targeting CADM1 // Bull Cancer (Paris). 2018. Vol. 105, No. 7–8. P. 643–651. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.05.003
10. Cai X., Janku F., Zhan Q., Fan J.-B. Accessing genetic information with liquid biopsies // Trends Genet. 2015. Vol. 31, No. 10. P. 564–575. DOI: 10.1016/j.tig.2015.06.001
11. Chen F., Peng X., Teng Z., et al. Identification of prognostic lncRNAs subtypes predicts prognosis and immune microenvironment for Glioma // Evid Based Complementary Altern Med. 2022. Vol. 2022. ID 3709823. DOI: 10.1155/2022/3709823
12. Chen W., Xu X.-K., Li J.-L., et al. MALAT1 is a prognostic factor in glioblastoma multiforme and induces chemoresistance to temozolomide through suppressing miR-203 and promoting thymidylate synthase expression // Oncotarget. 2017. Vol. 8, No. 14. P. 22783–22799. DOI: 10.18632/oncotarget.15199

- 13.** Ebrahimkhani S., Vafaee F., Hallal S., et al. Deep sequencing of circulating exosomal microRNA allows non-invasive glioblastoma diagnosis // *NPJ Precis Oncol.* 2018. Vol. 2. ID 28. DOI: 10.1038/s41698-018-0071-0
- 14.** Fernandez-Mercado M., Manterola L., Larrea E., et al. The circulating transcriptome as a source of non-invasive cancer biomarkers: concepts and controversies of non-coding and coding RNA in body fluids // *J Cell Mol Med.* 2015. Vol. 19, No. 10. P. 2307–2323. DOI: 10.1111/jcmm.12625
- 15.** Fontanilles M., Duran-Peña A., Idbaih A. Liquid biopsy in primary brain tumors: looking for stardust! // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018. Vol. 18, No. 3. ID 13. DOI: 10.1007/s11910-018-0820-z
- 16.** Gaurav I., Thakur A., Iyasmamy A., et al. Factors affecting extracellular vesicles based drug delivery systems // *Molecules.* 2021. Vol. 26, No. 6. ID 1544. DOI: 10.3390/molecules26061544
- 17.** Giusti I., Delle Monache S., Di Francesco M., et al. From glioblastoma to endothelial cells through extracellular vesicles: messages for angiogenesis // *Tumor Biol.* 2016. Vol. 37, No. 9. P. 12743–12753. DOI: 10.1007/s13277-016-5165-0
- 18.** Goo N.-I., Kim D.-E. Rolling circle amplification as isothermal gene amplification in molecular diagnostics // *Biochip J.* 2016. Vol. 10, No. 4. P. 262–271. DOI: 10.1007/s13206-016-0402-6
- 19.** Guo X., Qiu W., Wang J., et al. Glioma exosomes mediate the expansion and function of myeloid-derived suppressor cells through microRNA-29a/Hbp1 and microRNA-92a/Prkar1a pathways // *Int J Cancer.* 2019. Vol. 144, No. 12. P. 3111–3126. DOI: 10.1002/ijc.32052
- 20.** Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., et al. MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in glioblastoma // *N Engl J Med.* 2005. Vol. 352, No. 10. P. 997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
- 21.** Jiao J., Gao T., Shi H., et al. A method to directly assay circRNA in real samples // *Chem Commun.* 2018. Vol. 54, No. 95. P. 13451–13454. DOI: 10.1039/C8CC08319C
- 22.** Jiao J., Li C., Ning L., et al. Electrochemical detection of circRNAs based on the combination of back-splice junction and duplex-specific nuclease // *Sens Actuators B Chem.* 2020. Vol. 302. ID 127166. DOI: 10.1016/j.snb.2019.127166
- 23.** Jiao J., Xiang Y., Duan C., et al. Lighting up circRNA using a linear DNA nanostructure // *Anal Chem.* 2020. Vol. 92, No. 18. P. 12394–12399. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02146
- 24.** Kim Y.-K., Yeo J., Kim B., et al. Short structured RNAs with low GC content are selectively lost during extraction from a small number of cells // *Mol Cell.* 2012. Vol. 46, No. 6. P. 893–895. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.036
- 25.** Lei B., Huang Y., Zhou Z., et al. Circular RNA hsa_circ_0076248 promotes oncogenesis of glioma by sponging miR-181a to modulate SIRT1 expression // *J Cell Biochem.* 2019. Vol. 120, No. 4. P. 6698–6708. DOI: 10.1002/jcb.27966
- 26.** Li J., Li Y., Li P., et al. Exosome detection via surface-enhanced Raman spectroscopy for cancer diagnosis // *Acta Biomater.* 2022. Vol. 144. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.036
- 27.** Li Y., Liu Y., Ren J., et al. miR-1268a regulates ABCC1 expression to mediate temozolomide resistance in glioblastoma // *J Neurooncol.* 2018. Vol. 138, No. 3. P. 499–508. DOI: 10.1007/s11060-018-2835-3
- 28.** Lu Y., Tian M., Liu J., Wang K. LINC00511 facilitates Temozolomide resistance of glioblastoma cells via sponging miR-126-5p and activating Wnt/β-catenin signaling // *J Biochem Mol Toxicol.* 2021. Vol. 35, No. 9. ID e22848. DOI: 10.1002/jbt.22848
- 29.** Mazor G., Levin L., Picard D., et al. The lncRNA TP73-AS1 is linked to aggressiveness in glioblastoma and promotes temozolomide resistance in glioblastoma cancer stem cells // *Cell Death Dis.* 2019. Vol. 10, No. 3. ID 246. DOI: 10.1038/s41419-019-1477-5
- 30.** Mi Z., Zhongqiang C., Caiyun J., et al. Circular RNA detection methods: A minireview // *Talanta.* 2022. Vol. 238-2. ID 123066. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123066
- 31.** Montani F., Bianchi F. Circulating cancer biomarkers: the macro-revolution of the micro-RNA // *EBioMedicine.* 2016. Vol. 5. P. 4–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.038
- 32.** Notomi T., Mori Y., Tomita N., Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects // *J Microbiol Seoul Korea.* 2015. Vol. 53, No. 1. P. 1–5. DOI: 10.1007/s12275-015-4656-9
- 33.** Ostom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019 // *Neuro Oncol.* 2022. Vol. 24, No. S5. P. v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202
- 34.** Petkovic S., Müller S. RNA circularization strategies *in vivo* and *in vitro* // *Nucleic Acids Res.* 2015. Vol. 43, No. 4. P. 2454–2465. DOI: 10.1093/nar/gkv045
- 35.** Saenz-Antoñanzas A., Auzmendi-Iriarte J., Carrasco-Garcia E., et al. Liquid biopsy in glioblastoma: Opportunities, applications and challenges // *Cancers.* 2019. Vol. 11, No. 7. ID 950. DOI: 10.3390/cancers11070950
- 36.** Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., et al. Liquid biopsy for brain tumors // *Expert Rev Mol Diagn.* 2017. Vol. 17, No. 10. P. 943–947. DOI: 10.1080/14737159.2017.1374854
- 37.** Shao H., Chung J., Lee K., et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. ID 6999. DOI: 10.1038/ncomms7999
- 38.** Shen J., Hodges T.R., Song R., et al. Serum HOTAIR and GAS5 levels as predictors of survival in patients with glioblastoma // *Mol Carcinog.* 2018. Vol. 57, No. 1. P. 137–141. DOI: 10.1002/mc.22739
- 39.** Smith H.L., Wadhwani N., Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors // *Neurotherapeutics.* 2022. Vol. 19, No. 6. P. 1691–1704. DOI: 10.1007/s13311-022-01249-0
- 40.** Sun X., Ma X., Wang J., et al. Glioma stem cells-derived exosomes promote the angiogenic ability of endothelial cells through miR-21/VEGF signal // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, No. 22. P. 36137–36148. DOI: 10.18632/oncotarget.16661
- 41.** Wang X., Li X., Zhou Y., et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 inhibition upregulates microRNA-129-5p to repress resistance to temozolomide in glioblastoma cells via downregulating IGF2BP2 // *Cell Biol Toxicol.* 2022. Vol. 38, No. 6. P. 963–977. DOI: 10.1007/s10565-021-09614-z
- 42.** Xu N., Liu B., Lian C., et al. Long noncoding RNA AC003092.1 promotes temozolomide chemosensitivity through miR-195/TFPI-2 signaling modulation in glioblastoma // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9, No. 12. ID 1139. DOI: 10.1038/s41419-018-1183-8
- 43.** Yin J., Zeng A., Zhang Z., et al. Exosomal transfer of miR-1238 contributes to temozolomide-resistance in glioblastoma // *EBioMedicine.* 2019. Vol. 42. P. 238–251. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.016
- 44.** Yue X., Lan F., Xia T. Hypoxic glioma cell-secreted exosomal miR-301a activates Wnt/β-catenin signaling and promotes radiation resistance by targeting TCEAL7 // *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2019. Vol. 27, No. 11. P. 1939–1949. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.011

- 45.** Zeng A, Wei Z, Yan W, et al. Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma // *Cancer Lett.* 2018. Vol. 436. P. 10–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.004
- 46.** Zeng Z, Chen Y, Geng X, et al. ncRNAs: Multiangle participation in the regulation of glioma chemotherapy resistance (Review) // *Int J Oncol.* 2022. Vol. 60, No. 6. ID 76. DOI: 10.3892/ijo.2022.5366
- 47.** Zhang Z, Yin J, Lu C, et al. Exosomal transfer of long non-coding RNA SBF2-AS1 enhances chemoresistance to temozolomide in glioblastoma // *J Exp Clin Cancer Res.* 2019. Vol. 38, No. 1. ID 166. DOI: 10.1186/s13046-019-1139-6
- 48.** Zhen Y, Nan Y, Guo S, et al. Knockdown of NEAT1 repressed the malignant progression of glioma through sponging miR-107 and inhibiting CDK14 // *J Cell Physiol.* 2019. Vol. 234, No. 7. P. 10671–10679. DOI: 10.1002/jcp.27727

REFERENCES

- Alliluev IA, Pushkin AA, Kuznetsova NS, et al. Estimation of the diagnostic significance of circulating microRNAs in blood plasma of patients with high grade gliomas. *Modern problems of science and education.* 2020;(6):135. DOI: 10.17513/spno.30309
- Vashchenko VI, Chuklovin AB, Shabanov PD. Circular RNAs in eukaryotic cells: origin, characteristics, mechanisms of molecular functioning in human malignant diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;20(4):335–384. DOI: 10.17816/RCF204335-384
- Matsko MV, Sklyar SS, Ulitin AY, et al. Changes in the *MGMT* gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and *MGMT* expression on survival of patients. *Siberian journal of oncology.* 2021;20(3):5–17. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17
- Ryabova AI, Novikov VA, Choynzonov EL, et al. The role of liquid biopsy in the diagnosis of glioblastoma progression. *Siberian journal of oncology.* 2022;21(3):104–116. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-104-116
- Ulitin AY, Matsko MV, Kobyakov GL, et al. Practical recommendations on drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumours.* 2022;12(3s2–1):113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
- Akers JC, Hua W, Li H, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget.* 2017;8(40):68769–68779. DOI: 10.18632/oncotarget.18332
- Birkó Z, Nagy B, Klekner Á, Virga J. Novel molecular markers in glioblastoma — benefits of liquid biopsy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7522. DOI: 10.3390/ijms21207522
- Brat DJ, Ellison DW, Figarella-Branger D, et al. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Series, 5th ed.* 2021. Vol. 2.
- Cai Q, Zhu A, Gong L. Exosomes of glioma cells deliver miR-148a to promote proliferation and metastasis of glioblastoma via targeting CADM1. *Bull Cancer (Paris).* 2018;105(7–8):643–651. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.05.003
- Cai X, Janku F, Zhan Q, Fan J-B. Accessing genetic information with liquid biopsies. *Trends Genet.* 2015;31(10):564–575. DOI: 10.1016/j.tig.2015.06.001
- Chen F, Peng X, Teng Z, et al. Identification of prognostic LncRNAs subtypes predicts prognosis and immune microenvironment for Glioma. *Evid Based Complementary Altern Med.* 2022;2022:370923. DOI: 10.1155/2022/370923
- Chen W, Xu X-K, Li J-L, et al. MALAT1 is a prognostic factor in glioblastoma multiforme and induces chemoresistance to temozolomide through suppressing miR-203 and promoting thymidylate synthase expression. *Oncotarget.* 2017;8(14):22783–22799. DOI: 10.18632/oncotarget.15199
- Ebrahimkhani S, Vafaei F, Hallal S, et al. Deep sequencing of circulating exosomal microRNA allows non-invasive glioblastoma diagnosis. *NPJ Precis Oncol.* 2018;2:28. DOI: 10.1038/s41698-018-0071-0
- Fernandez-Mercado M, Manterola L, Larrea E, et al. The circulating transcriptome as a source of non-invasive cancer biomarkers: concepts and controversies of non-coding and coding RNA in body fluids. *J Cell Mol Med.* 2015;19(10):2307–2323. DOI: 10.1111/jcmm.12625
- Fontanilles M, Duran-Peña A, Idbaih A. Liquid biopsy in primary brain tumors: looking for stardust! *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(3):13. DOI: 10.1007/s11910-018-0820-z
- Gaurav I, Thakur A, Iyaswamy A, et al. Factors affecting extracellular vesicles based drug delivery systems. *Molecules.* 2021;26(6):1544. DOI: 10.3390/molecules26061544
- Giusti I, Delle Monache S, Di Francesco M, et al. From glioblastoma to endothelial cells through extracellular vesicles: messages for angiogenesis. *Tumor Biol.* 2016;37(9):12743–12753. DOI: 10.1007/s13277-016-5165-0
- Goo N-I, Kim D-E. Rolling circle amplification as isothermal gene amplification in molecular diagnostics. *Biochip J.* 2016;10(4):262–271. DOI: 10.1007/s13206-016-0402-6
- Guo X, Qiu W, Wang J, et al. Glioma exosomes mediate the expansion and function of myeloid-derived suppressor cells through microRNA-29a/Hbp1 and microRNA-92a/Prkar1a pathways. *Int J Cancer.* 2019;144(12):3111–3126. DOI: 10.1002/ijc.32052
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
- Jiao J, Gao T, Shi H, et al. A method to directly assay circRNA in real samples. *Chem Commun.* 2018;54(95):13451–13454. DOI: 10.1039/C8CC08319C
- Jiao J, Li C, Ning L, et al. Electrochemical detection of circRNAs based on the combination of back-splice junction and duplex-specific nuclease. *Sens Actuators B Chem.* 2020;302:127166. DOI: 10.1016/j.snb.2019.127166
- Jiao J, Xiang Y, Duan C, et al. Lighting up circRNA using a linear DNA nanostructure. *Anal Chem.* 2020;92(18):12394–12399. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02146
- Kim Y-K, Yeo J, Kim B, et al. Short structured RNAs with low GC content are selectively lost during extraction from a small number of cells. *Mol Cell.* 2012;46(6):893–895. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.036
- Lei B, Huang Y, Zhou Z, et al. Circular RNA hsa_circ_0076248 promotes oncogenesis of glioma by sponging miR-181a to modulate SIRT1 expression. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):6698–6708. DOI: 10.1002/jcb.27966

- 26.** Li J, Li Y, Li P, et al. Exosome detection via surface-enhanced Raman spectroscopy for cancer diagnosis. *Acta Biomater.* 2022;144:1–14. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.036
- 27.** Li Y, Liu Y, Ren J, et al. miR-1268a regulates ABCC1 expression to mediate temozolomide resistance in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018;138(3):499–508. DOI: 10.1007/s11060-018-2835-3
- 28.** Lu Y, Tian M, Liu J, Wang K. LINC00511 facilitates Temozolomide resistance of glioblastoma cells via sponging miR-126-5p and activating Wnt/β-catenin signaling. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(9):e22848. DOI: 10.1002/jbt.22848
- 29.** Mazor G, Levin L, Picard D, et al. The lncRNA TP73-AS1 is linked to aggressiveness in glioblastoma and promotes temozolomide resistance in glioblastoma cancer stem cells. *Cell Death Dis.* 2019;10(3):246. DOI: 10.1038/s41419-019-1477-5
- 30.** Mi Z, Zhongqiang C, Caiyun J, et al. Circular RNA detection methods: A minireview. *Talanta.* 2022;238-2:123066. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123066
- 31.** Montani F, Bianchi F. Circulating cancer biomarkers: the macro-revolution of the micro-RNA. *EBioMedicine.* 2016;5:4–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.038
- 32.** Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol Seoul Korea.* 2015;53(1):1–5. DOI: 10.1007/s12275-015-4656-9
- 33.** Ostom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(S5):v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202
- 34.** Petkovic S, Müller S. RNA circularization strategies *in vivo* and *in vitro*. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(4):2454–2465. DOI: 10.1093/nar/gkv045
- 35.** Saenz-Antoñanzas A, Auzmendi-Iriarte J, Carrasco-Garcia E, et al. Liquid biopsy in glioblastoma: Opportunities, applications and challenges. *Cancers.* 2019;11(7):950. DOI: 10.3390/cancers11070950
- 36.** Shankar GM, Balaj L, Stott SL, et al. Liquid biopsy for brain tumors. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(10):943–947. DOI: 10.1080/14737159.2017.1374854
- 37.** Shao H, Chung J, Lee K, et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun.* 2015;6:6999. DOI: 10.1038/ncomms7999
- 38.** Shen J, Hodges TR, Song R, et al. Serum HOTAIR and GAS5 levels as predictors of survival in patients with glioblastoma. *Mol Carcinog.* 2018;57(1):137–141. DOI: 10.1002/mc.22739
- 39.** Smith HL, Wadhwani N, Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors. *Neurotherapeutics.* 2022;19(6):1691–1704. DOI: 10.1007/s13311-022-01249-0
- 40.** Sun X, Ma X, Wang J, et al. Glioma stem cells-derived exosomes promote the angiogenic ability of endothelial cells through miR-21/VEGF signal. *Oncotarget.* 2017;8(22):36137–36148. DOI: 10.18632/oncotarget.16661
- 41.** Wang X, Li X, Zhou Y, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 inhibition upregulates microRNA-129-5p to repress resistance to temozolomide in glioblastoma cells via downregulating IGF2BP2. *Cell Biol Toxicol.* 2022;38(6):963–977. DOI: 10.1007/s10565-021-09614-z
- 42.** Xu N, Liu B, Lian C, et al. Long noncoding RNA AC003092.1 promotes temozolomide chemosensitivity through miR-195/TFPI-2 signaling modulation in glioblastoma. *Cell Death Dis.* 2018;9(12):1139. DOI: 10.1038/s41419-018-1183-8
- 43.** Yin J, Zeng A, Zhang Z, et al. Exosomal transfer of miR-1238 contributes to temozolomide-resistance in glioblastoma. *EBioMedicine.* 2019;42:238–251. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.016
- 44.** Yue X, Lan F, Xia T. Hypoxic glioma cell-secreted exosomal miR-301a activates Wnt/β-catenin signaling and promotes radiation resistance by targeting TCEAL7. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2019;27(11):1939–1949. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.011
- 45.** Zeng A, Wei Z, Yan W, et al. Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma. *Cancer Lett.* 2018;436:10–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.004
- 46.** Zeng Z, Chen Y, Geng X, et al. NcRNAs: Multiangle participation in the regulation of glioma chemotherapy resistance (Review). *Int J Oncol.* 2022;60(6):76. DOI: 10.3892/ijo.2022.5366
- 47.** Zhang Z, Yin J, Lu C, et al. Exosomal transfer of long non-coding RNA SBF2-AS1 enhances chemoresistance to temozolomide in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):166. DOI: 10.1186/s13046-019-1139-6
- 48.** Zhen Y, Nan Y, Guo S, et al. Knockdown of NEAT1 repressed the malignant progression of glioma through sponging miR-107 and inhibiting CDK14. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):10671–10679. DOI: 10.1002/jcp.27727

ОБ АВТОРАХ

Елизавета Владимировна Ермоляева, лаборант-исследователь, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-9920-4262; eLibrary SPIN: 5299-3480;

***Софья Сергеевна Скляр**, канд. мед. наук, ст. научн. сотр., научно-исследовательская лаборатория нейроонкологии, ГУЗ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; адрес: Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; ORCID: 0000-0002-3284-9688; eLibrary SPIN: 4679-3548; e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Elizaveta V. Ermolaeva, laboratory researcher, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9920-4262; eLibrary SPIN: 5299-3480;

***Sofia S. Sklyar**, MD, PhD, Senior Researcher, research laboratory of neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre; address: 12 Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia; ORCID: 0000-0002-3284-9688; eLibrary SPIN: 4679-3548; e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Николай Васильевич Цыган, д-р мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; e-mail: 77th77@gmail.com

Бобир Ибрагимович Сафаров, канд. мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, ГУЗ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2369-7424; eLibrary SPIN: 1230-6455; e-mail: safarovbob@mail.ru

Виктория Сергеевна Кушнирова, врач-нейрохирург, ГУЗ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

Олеся Иршатовна Тимаева, канд. хим. наук, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-9929-3899; eLibrary SPIN: 2784-2499; e-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Nikolai V. Tsygan, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department Neurology, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; e-mail: 77th77@gmail.com

Bobir I. Safarov, MD, PhD, Head of 4th Department Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2369-7424; eLibrary SPIN: 1230-6455; e-mail: safarovbob@mail.ru

Victoria S. Kushnirova, neurosurgeon, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

Olesya I. Timaeva, PhD, Academic secretary, National Research Center Kurchatov Institute Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-9929-3899; eLibrary SPIN: 2784-2499; e-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Alexandr P. Trashkov, MD, PhD, Head of the Neurocognitive, Research Resource Center National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Anna V. Vasilieva, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru