

Роль тромбоцитарных микроРНК при раке молочной железы

The role of platelet microRNAs in breast cancer

В.А. Усова^{1#}, И.А. Дремук².

V. A. Usova^{1#}, I.A. Dremuk².

1. Белорусский государственный университет, пр. Независимости 4, Минск, Республика Беларусь, 220030

2. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, ул. Академическая 27, Минск, Республика Беларусь, 220072

Автор для переписки: usovavaleria.a05@gmail.com

1. Belarusian State University, Nezavisimosti Avenue 4, Minsk, Belarus, 220030

2. Institute of Biophysics and cell engineering of the national Academy of Sciences of Belarus, Akademicheskaya street 27, Minsk, Belarus, 220072

Получено: 03.04.2025

Принято к публикации: 16.04.2025

Опубликовано: 30.06.2025

EDN: OXUMNT

DOI: 10.65189/2949-0758-2025-4-2-25-29

Аннотация

Тромбоцитарные микроРНК играют важную роль в развитии рака, в том числе рака молочной железы, оказывая онкогенное или опухолесупрессивное действие. В отличие от циркулирующих, тромбоцитарные микроРНК транспортируются тромбоцитами и отщепляющимися от них частицами, которые обеспечивают эффективную таргетную доставку микроРНК, которые могут стимулировать, либо подавлять рост опухоли, ангиогенез и метастазирование, оказывая влияние на опухолевое микроокружение и защиту опухоли от компонентов иммунной системы, что делает их перспективными в дальнейшем использовании в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: Тромбоцитарные микровезикулы, МикроРНК, Рак молочной железы.

Annotation

Platelet-derived microRNAs play a key role in the development of cancer, including breast cancer, exerting both oncogenic and tumor-suppressive effects. Unlike circulating microRNAs, platelet-derived microRNAs are transported by platelets and particles released from them (microvesicles, exosomes), enabling effective targeted delivery of microRNAs that can promote or suppress tumor growth, angiogenesis, and metastasis by influencing the tumor microenvironment and tumor protection from immune system components. This makes them promising for future use in cancer diagnosis and therapy.

Key words: Platelet microvesicles, MicroRNA, Breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является основной причиной смертности от рака среди женщин по всему миру и занимает второе место среди наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний (11,6% от всех случаев рака в мире) и четвёртое место среди причин смерти от рака во всем мире [1].

Современные стратегии лечения, среди которых наиболее привлекательной считается таргетная терапия, значительно улучшили показатели выживаемости, однако всё ещё предстоит решить проблемы лекарственной резистентности, негативных побочных явлений, метастазирования, рецидивов, ранней диагностики и мониторинга [2].

Изучение микроРНК открывает новые возможности для диагностики и потенциальной терапии: их используют в качестве биомаркеров и регуляторов экспрессии генов, поскольку экспериментально доказана их способность подавлять гены раковых клеток и ингибировать рост, ангиогенез и метастазирование солидных опухолей [3].

Тромбоциты являются одними из первых клеток, с которыми сталкиваются раковые клетки, отделившиеся от первичной опухоли и попавшие в кровоток. Также тромбоциты могут подвергаться влиянию циркулирующих опухолевых клеток и, активировавшись, защищать метастазирующие клетки, например, от действия иммунокомпетентных клеток. Одним из следствий активации тромбоцитов также является отпочковывание различных частиц, таких как микровезикулы, экзосомы и апоптотические тела, принимающие участие в межклеточной коммуникации и горизонтальном переносе широкого спектра молекул, в том числе, микроРНК, а такой перенос обеспечивает их

постоянство и мобильность [3].

На сегодняшний день имеется ряд исследований, в которых прослеживается взаимосвязь между изменением в экспрессии различных микроРНК между здоровыми людьми и пациентами с РМЖ. Тромбоцитарные микроРНК при РМЖ могут вести себя по-разному, что подтверждает недавнее пилотное исследование, в котором изучались тромбоцитарные микровезикулы (ТМВ), выделенные из плазмы крови пациентов с разными онкологиями. Было выявлено достоверное снижение экспрессии микроРНК-103 в ТМВ пациентов с раком лёгких и раком почки по сравнению с группой здоровых доноров. Ранее данная микроРНК была замечена и у пациентов с трижды негативным РМЖ и активно экспрессировалась в группе рецидивов, а также она была одной из немногих микроРНК, сохранивших свою прогностическую значимость [4, 5].

Немало исследований посвящено изучению циркулирующих микроРНК при РМЖ. Так, в одном из них большинство микроРНК при РМЖ было снижено, но микроРНК-155 и микроРНК-21 были значительно повышены. Уровни экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-122 и микроРНК-155 в сыворотке крови были значительно повышены у пациентов с ранней стадией РМЖ по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями молочной железы и здоровыми людьми [6, 7]. Наш обзор посвящён изучению имеющихся на сегодняшний день исследований о роли тромбоцитарных микроРНК при РМЖ.

Участие тромбоцитов в развитии рака

Тромбоциты – это небольшие (диаметром около 2 мкм) безъядерные форменные элементы крови, имеющие в своём составе помимо органоидов различные гранулы: лизосомальные, плотные и α-гранулы [8].

Помимо общеизвестной роли тромбоцитов в гемостазе, существуют и менее известные их биологические функции: регуляция активности иммунных, гладкомышечных и эндотелиальных клеток, а также участие в развитии различных заболеваний, в том числе и онкологии. Тромбоциты экспрессируют на своей поверхности различные рецепторы и под действием опухолевых клеток выделяют факторы роста, формирующие благоприятное для рака микроокружение, способствующее механическому закреплению в местах метастазирования, атаки NK-клеток и анонкиса. Тромбоциты могут инициировать эпителиально-мезенхимальный переход, способствующий прогрессированию и инвазивности рака, а также они опосредуют задержку опухолевых клеток на

сосудистой стенке с помощью молекул клеточной адгезии и способствуют экстравазации опухолевых клеток за счет проангиогенных факторов роста в субэндотелиальный матрикс удаленного органа [9, 10].

Самым распространённым типом мембранных везикул, выделяющихся при активации тромбоцитов, являются ТМВ: их доля в циркуляции достигает 90 % от общего количества внеклеточных везикул в сыворотке крови [11].

ТМВ – небольшие сферические внеклеточные везикулы от 100 до 1000 нм в диаметре. Размер, физические характеристики и содержимое ТМВ непостоянны и зависят от окружающей среды/микроокружения, состояния родительского тромбоцита, типа активационного стимула и агонистов, вызывающих активацию тромбоцитов с последующим отщеплением внеклеточных везикул. ТМВ несут в себе различные молекулярные компоненты и могут преодолевать большие расстояния, прежде чем будут поглощены клетками-реципиентами. ТМВ также осуществляют посттранскрипционное перепрограммирование клеток гладких мышечных волокон, иммунной системы и эндотелия, а также способствуют пролиферации последних и, как тромбоциты, влияют на ангиогенез [3, 12-15].

Помимо тромбоцитарной активации, образование микровезикул может вызывать: связывание агонистов (тромбоксан А2 (ТХА2), аденоzinийфосфат (АДФ) и тромбин), сдвиговый стресс, гипоксия, апоптоз и длительное хранение. Известно, что контакт с молекулами адгезии эндотелия также способствует тромбоцитарной активации, сопровождающейся высвобождением гранулярных медиаторов и последующей агрегацией [3].

Таким образом, тромбоциты и ТМВ вовлечены в развитие рака. Они способствуют росту опухоли, образованию новых кровеносных сосудов и метастазированию, влияя на опухолевое микроокружение и иммунную защиту опухоли, что делает их перспективными для использования в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Роль микроРНК при раке молочной железы

МикроРНК – это малые некодирующие РНК, состоящие из 19-24 нуклеотидов, которые регулируют широкий спектр биологических процессов, включая канцерогенез, ангиогенез, клеточные процессы дифференциации, пролиферацию, миграцию, апоптоз и другие, однако большинство микроРНК посттранскрипционно регулируют экспрессию генов путём специфического связывания с 3'-нетранслируемой областью мРНК,

способствуя её деградации или дестабилизации, с последующим ингибированием трансляцию [16-18].

Некоторые микроРНК обладают значительным прогностическим потенциалом: обнаружено, что уровни экспрессии микроРНК-17-5р, микроРНК-125а, микроРНК-125б, микроРНК-200а, Let-7а, микроРНК-34а, микроРНК-21, микроРНК-99а и микроРНК-497 в сыворотке крови имеют прогностическое значение при РМЖ. Например, комбинация уровней трех микроРНК – микроРНК-17-5р, микроРНК-155 и микроРНК-222 – в сравнении с опухолевыми маркерами (РЭА (раково-эмбриональный антиген) и СА15-3) для скрининга РМЖ, показала, что комплекс микроРНК оказался эффективнее опухолевых маркеров для ранней диагностики, особенно в группах высокого риска. Особенно высокопрогностичен был уровень микроРНК-155 в сыворотке крови при определении рецидива РМЖ на ранних стадиях [7].

Показано, что микроРНК-21 регулирует эпителиально-мезенхимальный переход и последующее метастазирование при РМЖ, что делает её потенциальной мишенью для контроля стволовых форм и агрессивности раковых клеток. Другое исследование показало, что микроРНК-126-3р снижала экспрессию киназы АКТ2, тем самым ингибируя пролиферацию и инвазию как в трижды негативном, так и в менее агрессивном подтипе А люминального рака молочной железы [19, 20].

Тромбоцитарные микроРНК как потенциальные биомаркеры при раке молочной железы

Тромбоцитарные микроРНК оказываются в тромбоцитах несколькими путями. Большая часть микроРНК локализуется в тромбоцитах сразу в зрелом состоянии благодаря процессу отшнуровывания от мегакариоцитов в костном мозге. Также тромбоциты склонны к поглощению веществ из окружающей среды и передаче их другим клеткам [21].

Если говорить о функциях конкретных тромбоцитарных микроРНК, то они могут иметь либо онкогенное, либо опухолесупрессивное действие, либо же одна микроРНК может обладать обоими свойствами, но проявлять одно из них в зависимости от микроокружения (например, тип, молекулярный подтип, стадию развития опухоли, состав внутренней среды). К последним относятся некоторые тромбоцитарные микроРНК: микроРНК-27а, микроРНК-24, микроРНК-155, let-7а/b и микроРНК-223. Повышение уровня микроРНК-155 ингибирует трансляцию мРНК, таких как RhoA, FOXO3A и SOCS1, что приводит

к уклонению от апоптоза и увеличению пролиферации клеток и часто было связано с рецидивирующими опухолями после лучевой или химиотерапии, а также в большинстве первичных опухолей. Также было показано, что онкогенная микроРНК-223, полученная из ТМВ, способствует инвазии опухолевых клеток путем снижения регуляции опухолевого супрессора EPB41L3 [22-25].

Показано также, что как высокий уровень тромбоцитарной микроРНК-126, так и низкий уровень киназы АКТ2 (прямая мишень для miR-126-3р) были связаны с благоприятным долгосрочным прогнозом у пациентов с раком молочной железы [20].

Таким образом, из ограниченного числа исследований уже известно, что тромбоцитарные микроРНК при РМЖ способствуют прогрессированию опухоли, метастазированию и терапевтической резистентности, переносясь в опухолевые клетки и влияя на экспрессию генов. В то время как некоторые микроРНК способствуют развитию РМЖ, другие оказывают противоопухолевое действие, что делает их роль сложной и зависящей от конкретного типа микроРНК.

Заключение

Тромбоциты выступают в качестве носителей микроРНК, которые переносятся в клетки РМЖ через микровезикулы и экзосомы, влияя на микросреду опухоли и способствуя её росту и метастазированию.

У пациентов с РМЖ часто наблюдается аномальная экспрессия микроРНК, и, как следствие, использование тромбоцитарных микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров находится в центре внимания текущих исследований в этой области. Немногочисленные исследования показывают, что тромбоцитарные микроРНК могут играть двоякую роль, выступая как в роли онкогена, так и в роли онкосупрессора. Например, miR-126 демонстрирует противоопухолевый эффект, включая остановку клеточного цикла и ингибирование миграции клеток. Напротив, микроРНК-223 способствует инвазии опухолевых клеток, проявляя онкогенные свойства. Дальнейшее изучение микроРНК, локализованных в тромбоцитах, открывает новые возможности для диагностики и терапии.

Вклад авторов:

Концептуализация и подготовка черновика – Усова В.А.; редактирование и руководство – Дремук И.А. Все авторы прочитали и

согласились с опубликованной версией рукописи.

Финансирование

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (грант №Б23РНФ-162) и Российским научным фондом (грант РНФ23-45-10039).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Bray F, et al. (2024) Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer J Clinicians, 74:229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Grimaldi AM, Salvatore M, Incoronato M (2025) Mirna-based therapeutics in breast cancer: A systematic review, Frontiers. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.668464>
3. Mussbacher, M. et al. (2025) Horizontal microRNA transfer by platelets – evidence and implications, Frontiers. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.678362>
4. Дремук И.А., и др. Влияние микроRNK тромбоцитарных микровезикул на пролиферативную активность опухолевых клеток линий А549 и ОКР-GS. «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем»: Межд. Науч. Конф. 16 съезд БООФиБ, 2024. С. 191
5. Kleivi Sahlberg, K. et al. (2015) 'A serum MicroRNA signature predicts tumor relapse and survival in triple-negative breast cancer patients', Clinical Cancer Research 21(5):1207–1214. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2011>
6. Iorio, M.V. et al. (2005) 'MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer', Cancer Research 65(16), pp. 7065–7070. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1783>
7. Srujan S, Sahu S, Mishra TS, Muduly DK, Mishra P, Mohakud S (2025) Diagnostic efficacy of circulating microRNAs-27a, -122 and -155 in detecting early-stage breast cancer. Int J Epigenetics 5(1):1–12. <https://doi.org/10.3892/ije.2025.28>
8. Free SR, Carraway KL. Platelets in hematogenous breast cancer metastasis: Partners in crime, Breast Cancer, 2022. pp. 101–114. doi:10.36255/exon-publications-breast-cancer-platelets.
9. Schlesinger M, (2018) Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis, J Hematol Oncol 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0669-2>
10. Zhou L, Zhang Z, Tian Y, Li Z, Liu Z, Zhu S (2023) The critical role of platelet in cancer progression and metastasis. Eur J Med Res 28(1):385. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01342-w>
11. Italiano JE Jr, Mairuhu AT, Flaumenhaft R (2010) Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. Curr Opin Hematol 17(6):578–584. <https://doi.org/10.1097/moh.0b013e32833e77ee>
12. Zaldavia MTK, McFadyen JD, Lim B, Wang X, Peter K. (2017) Platelet-derived microvesicles in cardiovascular diseases. Front Cardiovasc Med 4:74. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00074>
13. Lazar S, Goldfinger LE. (2021) Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer. Blood 137(23):3192–3200. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004119>
14. Michael JV, Wurtzel JGT, Mao GF, Rao AK, Kolpakov MA, Sabri A, et al. (2017) Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth. Blood 130(5):567–580. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-751099>
15. Varon D, Shai E (2009) Role of platelet-derived microparticles in angiogenesis and tumor progression. Discov Med 8(43):237–241.
16. Loh HY, Norman BP, Lai KS, Rahman NMNA, Alitheen NBM, Osman MA (2019) The regulatory role of microRNAs in breast cancer. Int J Mol Sci 20(19):4940. <https://doi.org/10.3390/ijms20194940>
17. Peng Y, Croce CM (2016) The role of MicroRNAs in human cancer. Signal Transduct Target Ther 1:15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>
18. Valihrach L, Androvic P, Kubista M (2020) Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. Mol Aspects Med 72:100819. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.10.002>
19. Arisan E, et al. MiR-21 is required for the epithelial–mesenchymal transition in MDA-MB-231 breast cancer cells. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1557. <https://doi.org/10.3390/ijms22041557>
20. Sibilano M, Tullio V, Adorno G, Savini I, Gasperi V, Catani MV (2022) Platelet-derived miR-126-3p directly targets AKT2 and exerts. Further insights in platelet-cancer interplay, International journal of molecular sciences 23(10):5484. <https://doi.org/10.3390/ijms23105484>
21. Cecchetti L, Tolley ND, Michetti N, Bury L, Weyrich AS, Gresle P (2022) Megakaryocytes differentially sort mRNAs for matrix metalloproteinases and their inhibitors into platelets: a mechanism for regulating synthetic events. Blood 118(7):1903–1911. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-324517>
22. Dremuk IA, Sveshnikova AN, Shamova EV (2025) The role of platelet microRNAs in cancer. Hämostaseologie. <https://doi.org/10.1055/a-2617-9786>
23. Mattiske S, Suetani RJ, Neilsen PM, Callen DF. The oncogenic role of miR-155 in breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(8):1236–1243. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0173>
24. Kong W, He L, Coppola M, Guo J, Esposito NN, Coppola D, et al. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. J Biol Chem. 2010;285(23):17869–17879. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.101055>

25. Liang H, Yan X, Pan Y, Wang Y, Wang N, Li L, et al. MicroRNA-223 delivered by platelet-derived microvesicles promotes lung cancer cell invasion via targeting tumor suppressor EPB41L3. Mol Cancer. 2015;14(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0327-z>