

Механізми дії екстрацелюлярних мікроРНК

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(8):420-425 doi: 10.22141/2224-0551.17.8.2022.1550

Резюме. У науковому огляді наведено механізми дії екстрацелюлярних мікроРНК. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Автори надають інформацію, що мікроРНК генеруються клітинами-продуцентами, а потім упаковуються в екстрацелюлярні везикули й поставляються в інші клітини функціонально активними структурами. Позаклітинні везикули переносять мікроРНК паракринним і ендокринним способом. Підкреслено, що механізм дії екстрацелюлярних мікроРНК залежить від їх асоціації з екстрацелюлярними везикулами. МікроРНК, що асоційовані з екстрацелюлярними везикулами, поглинаються клітинами і діють як внутрішньоклітинні мікроРНК. Асоційовані й неасоційовані з екстрацелюлярними везикулами мікроРНК, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, індукують активацію внутрішньоклітинних сигнальних, найчастіше прозапальних шляхів. Екстрацелюлярні везикули взаємодіють з мембраною клітини-реципієнта через їх поверхневі протеїни ліганд-рецепторним способом. Наведено, що специфічні протеїни екстрацелюлярних везикул, такі як білки комплексу МНС I і II типу, рецептори трансферину й тетраспанини, індукують порушення деяких сигнальних шляхів клітин-мішеней. Науковці вважають, що екзосоми й екзосоми поглинаються клітинами-реципієнтами за допомогою клатрин-залежного ендоцитозу, фагоцитозу і/або макропіноцитозу. Після доставки в клітини-мішені мікроРНК регулюють трансляцію їх генів-мішеней. Вважають, що екстрацелюлярні везикули, які циркулюють у сироватці крові здорових людей, мають антифіброгену дію і містять мікроРНК, які пригнічують активність HSC або пошкоджених гепатоцитів. Науковці вважають, що рецептор-незалежне проникнення вірусу гепатиту С у гепатоцити може здійснюватися за допомогою екзосом. Екзосомні мікроРНК і не пов'язані з екзосомами мікроРНК здатні зв'язуватися з певними клітинними рецепторами й активувати асоційовані з ними внутрішньоклітинні сигнальні шляхи.

Ключові слова: мікроРНК; екстрацелюлярні везикули; вірус гепатиту С; гепатоцити; огляд

Вступ

МікроРНК генеруються клітинами-продуцентами, а потім упаковуються в екстрацелюлярні везикули (EV) і функціонально активними структурами поставляються в інші клітини. Позаклітинні везикули переносять мікроРНК паракринним і ендокринним способом [3, 12, 42].

Механізм дії екстрацелюлярних мікроРНК залежить від їх асоціації з EV. МікроРНК, що асоційовані з EV, поглинаються клітинами і справляють свою дію як внутрішньоклітинні мікроРНК. Асоційовані й неасоційовані з EV мікроРНК, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, індукують активацію внутрішньоклітинних сигнальних, найчастіше прозапальних шляхів.

Клітини печінки вивільняють широкий спектр мікроРНК. Так, продемонстровано, що гепатоцити незалежно від типу ураження печінки вивільняють у досить високій кількості miR-122, і підвищення екстрацелюлярної концентрації miR-122 супроводжується зниженням її вмісту в тканині печінки [35]. До того ж вибір шляху вивільнення miR-122 з гепатоцитів залежить від ушкоджуючого чинника. Вірус-опосередковане або алкоголь-індуковане ураження печінки індукує вивільнення miR-122 з екзосомами [41], у той час як у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) спостерігається низький рівень представництва miR-122 в екзосомах [31]. Вважають, що низький рівень miR-122 в екзосомах у пацієнтів із ГЦК, імовірно, обумовлений



© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувачий кафедрою педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandraborturov56@gmail.com
For correspondence: Aleksandr Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandraborturov56@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

високою активністю захоплення miR-122 клітинами пухлини [2]. На відміну від даних станів під час ураження печінки, що індуковане дією ліків (drug-induced liver injury — LIDI), рівень циркулюючих miR-122 не залежить від вивільнення екзосом [1].

Вплив EV-асоційованих мікроРНК на гени-мішені клітин-реципієнтів

Екстрацелюлярні везикули взаємодіють з мембраною клітини-реципієнта через їх поверхневі протеїни ліганд-рецепторним способом. Специфічні протеїни EV, такі як білки комплексу МНС I і II типу, рецептори трансферину й тетраспаніни, індукують порушення деяких сигнальних шляхів клітин-мішеней [40]. Так, екзосоми в ролі ліганда, що взаємодіє з клітинними рецепторами, використовують тетраспаніни, зокрема CD63. Основними розпізнаючими EV рецепторами клітин печінки вважають інтегрини ($\alpha\beta3$, $\alpha5\beta1$) і гепарансульфатні протеоглікани (heparan sulfate proteoglycans — HSPG) [7, 9, 10, 39].

Екзосоми й екзосоми поглинаються клітинами-реципієнтами за допомогою клатрин-залежного ендоцитозу, фагоцитозу і/або макропіноцитозу. Після доставки в клітини-мішені мікроРНК регулюють трансляцію їх генів-мішеней [36].

Особливості функціонування екзосом подані на рис. 1.

Розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) супроводжується збільшенням концентрації EV, що несуть miR-122 і miR-192, і чим вище їх концентрація, тим вище вираженість тяжкості захво-

рювання. Продемонстровано, що пряма трансфекція miR-192 у HSC підсилює експресію генів, що беруть участь у розвитку фіброзу печінки [19].

Екзосоми, які вивільнені з арсеніт-трансформованих людських епітеліальних (L-02) клітин печінки, переносять miR-155 до цитоплазматичного континууму нормальних L-02 клітин і епітеліальних клітин печінки THLE-3 (transformed human liver epithelial 3). Транслоковані miR-155 сприяють активації фактора транскрипції NF- κ B і, як наслідок, продукції IL-6 або IL-8 клітинами-реципієнтами [5].

Вважають, що EV, які циркулюють у сироватці крові здорових людей, мають антифіброгенну дію і містять мікроРНК, які пригнічують активність HSC або пошкоджених гепатоцитів. Активованій фенотип HSC людини пригнічується введенням EV здорових людей, які містять високі концентрації miR-34c, miR-151-3p, miR-483-5p або miR-532-5p [6].

Цікавим є те, що EV хворих із хронічним гепатитом С містять високі концентрації miR-122, яка підсилює реплікацію вірусу HCV у клітинах реципієнтів. Рецептор-незалежне проникнення вірусу HCV у гепатоцити може здійснюватися за допомогою екзосом. Примітно, що РНК вірусу HCV, що міститься в EV, колокалізована з miR-122, AGO2 і шапероном HSP90. Інгібування miR-122 пригнічує EV-опосередковану передачу вірусів гепатиту С у неінфіковані гепатоцити [4]. У той же час EV-асоційовані мікроРНК miR-199a і miR-145, згенеровані мезенхімальними стовбуровими клітинами, інгібують реплікацію вірусу [28]. Слід зазначити, що

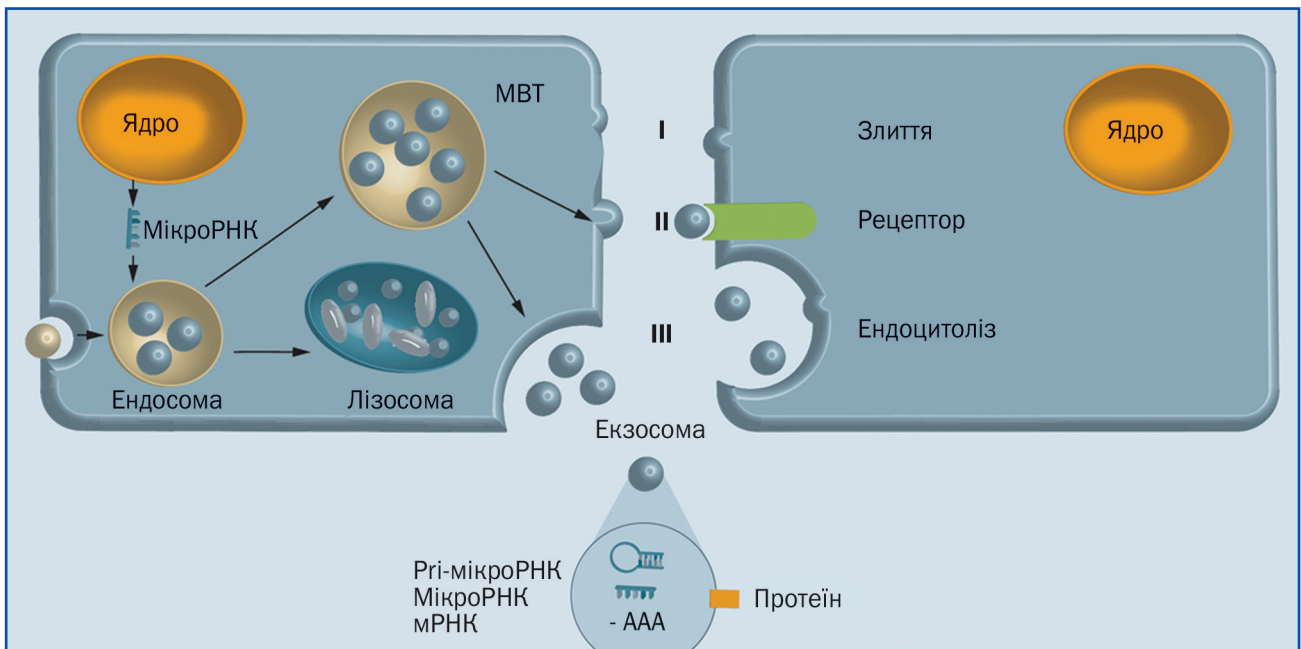


Рисунок 1. Функціонування екзосом і механізми дії екстрацелюлярних мікроРНК [38]

Примітки: екзосоми формуються з ендосом. Утворення ендосом пов'язане зі злиттям везикул, що обумовлене виникаючими інвагінаціями мембран клітин, частина ендосом деградує під дією лізосом; збережені ендосоми перетворюються на мультівезикулярні тільця (МВТ), які переміщуються до цитоплазматичної мембрани й вивільняються з клітини в екстрацелюлярний простір у вигляді екзосом. Екзосоми взаємодіють з клітинами-реципієнтами за допомогою: 1) злиття з їх цитоплазматичною мембраною з подальшим вивільненням у внутрішній континуум клітини мікроРНК, мРНК, протеїнів і інших своїх компонентів; 2) зв'язування з рецепторами; 3) поглинання екзосом шляхом клатрин-опосередкованого ендоцитозу, фагоцитозу, макропіноцитозу.

EV, які отримані з ендотеліальних клітин печінки людини, пригнічують реплікацію вірусу HCV за рахунок активації продукції інтерферонів III типу [16].

Клітини гепатоцелюлярної карциноми поширюють з EV цілий спектр мікроРНК, які відіграють визначальну роль у розвитку захворювання (табл. 1).

Автори на підставі результатів мережевого аналізу 108 генів з використанням програми String 8.3 встановили, що основним регульованим компонентом даних мікроРНК є кіназа-1, що активується трансформуючим фактором росту (transforming growth factor- β activated kinase-1 — TAK1). Фактор TAK1 є інгібітором гепатокарциногенезу, а його відсутність *in vivo* асоційована зі спонтанним розвитком раку печінки. Також TAK1 може справляти прямий вплив на прогресування раку, репресуючи ген зворотної теломеразної транскриптази. Такаюкі Kogure та співавтори [18] стверджують, що модуляція експресії TAK1, опосередкована екзосомними мікроРНК (ехоміР), являє собою один з ключових механізмів прогресування пухлини, який не залежить від клональної проліферації.

Дерегуляція екзосомальних мікроРНК відіграє важливу роль у прогресуванні гепатоканцерогенезу. У 2020 році Q. Lin та співавтори [22] у своєму дослідженні доводили, що екзосоми як медіатори беруть участь у модулюванні профілів мікроРНК у клітинах раку печінки після індукції епітеліально-мезенхімального переходу й метастазування. Високопродуктивне секвенування мікроРНК і мРНК в екзосомах показало 119 посиленних і 186 знижених мікроРНК і 156 посиленних і 166 знижених послідовностей мРНК в екзо-ЕМТ-Нер3В порівняно з контрольним екзо-Нер3В. Найбільш диференційовано експресовані мікроРНК і цільові послідовності мРНК були перевірені за допомогою RT-qPCR. На основі відомих мішеней мікроРНК для певних послідовностей мРНК вони припустили, що GADD45A регулюється мікроРНК-374a-5p. Інгібування miR-374a-5p у клітинах Нер3В привело до появи екзосом, які пригнічували проліферацію, міграцію та інвазію клітин гепатоцелюлярної карциноми.

Таблиця 1. МікроРНК, що експресуються виключно в екзосомах, які отримані з людських ГЦК клітин Нер3В [18]

МікроРНК	Індекс експресії
miR-584	165,8
miR-517c	39,8
miR-378	38,2
miR-520f	36,4
miR-142-5p	20,3
miR-451	18,4
miR-518d	13,1
miR-215	12,4
miR-376a	12,4
miR-133b	8,3
miR-367	7,4

Вплив екстрацелюлярних мікроРНК на рецептори клітин

Екзосомні мікроРНК і не пов'язані з екзосомами мікроРНК здатні зв'язуватися з певними клітинними рецепторами (miRceptor) і активувати асоційовані з ними внутрішньоклітинні сигнальні шляхи [13]. У 2008 році Muller Fabbri та співавтори [14] продемонстрували, що секретовані пухлинними клітинами ехоміР зв'язуються й активують внутрішньоклітинні TLR7 і TLR8. Автори показали, що циркулюючі miR-21 і miR-29a, які асоційовані з розвитком раку легень, безпосередньо взаємодіючи з TLR7 і TLR8, збуджують TLR-опосередкований NF- κ B-асоційований сигнальний шлях, сприяючи посиленню секреції прометастатичних і прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6. У тому ж році S.M. Lehmann та співавтори [20] показали, що позаклітинна мікроРНК let-7 взаємодіє з TLR7 імунних клітин і нейронів. Yan Feng та співавтори [15] продемонстрували, що miR-34a, miR-122, miR-133a, miR-142, miR-146a і miR-208a індукують продукцію прозапальних цитокінів через активацію рецептора TLR7.

Внутрішньоклітинні рецептори TLR при взаємодії з мікроРНК розпізнають GU-багатий мотив послідовності молекули мікроРНК (GUUG для miR-21, GGUU для miR-29a і GUUGUGU для let-7b) [8].

Shashi Bala та співавтори [1] показали, що TLR4 цитоплазматичної мембрани й ендосомальні TLR9 гепатоцитів взаємодіють з miR-122, miR-155, обумовлюючи прозапальну відповідь даних клітин. Зокрема, встановлено, що мімікратори let-7b і miR-155-3p активують продукцію IL-6, TNF- α і SERPINE1 макрофагами і моноцитами [24].

Особливий інтерес становить дослідження ролі екзосом у розвитку запалення й фіброзу при гострому ураженні печінки, що проведене Wonhyo Seo та співавторами [30]. Автори продемонстрували, що введення експериментальним тваринам екзосом гепатоцитів, які оброблені чотирихлористим вуглецем, призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-17A, IL-23) у мишей дикого типу, але не в мишей з нокаутним геном Tlr3. Дефіцит рецепторів TLR3 на клітинах HSC сприяє зменшенню продукції IL-17A γ DT-клітинами, а також активності фіброзу печінки. Вважають, що серед ехоміР пошкоджених гепатоцитів знаходяться специфічні мікроРНК, які здатні активувати TLR3 прозапальних клітин.

Захворювання печінки, що пов'язані з екстрацелюлярними мікроРНК і асоційовані з ними

Високий рівень екстрацелюлярних мікроРНК ідентифікований при деяких захворюваннях печінки (табл. 2).

Висновки

Отже, механізм дії екстрацелюлярних мікроРНК залежить від їх асоціації з екстрацелюлярними везикулами. МікроРНК генеруються клітинами-продуцентами, а потім упаковуються в екстрацелюлярні везикули й поставляються в інші клітини функціонально актив-

Таблиця 2. Зміни вмісту екстрацелюлярних мікроРНК у сироватці крові в людини і тварин при захворюваннях печінки

МікроРНК	Організм	Захворювання	Джерело
<i>Підвищення концентрації</i>			
miR-21	Людина	Хронічний гепатит В	[38]
miR-12 miR-134 miR-424e3p miR-629e5p	Людина	Хронічний гепатит С	[43]
miR-20a-5p miR-30c miR-122-5p miR-146a miR-150-5p miR-222-3p miR-378a-3p			[29]
miR19a			[11]
miRNA-122 miR-192	Миші	Експериментальна жирова хвороба печінки	[27]
miR-122	Людина, миші	Алкоголь-індукований гепатит	[42]
miR-122	Миші		[1]
miR-155			[26]
miRNA-30amiRNA-122	Миші		[26]
miRNA-192			[26]
miR214	Миші	Фіброз печінки	[33]
miR-451a miR-642-3p	Людина	Первинний біліарний цироз	[38]
miR-21	Людина	Гепатобластома	[23]
miR-21	Людина	Гепатоцелюлярна карцинома	[37]
let-7a miR-26a miR-221			[21]
miR-18a miR-221 miR-222 miR-224			[31]
miR-92a			[25]
<i>Зниження концентрації</i>			
miRNA-34a miRNA-34b miRNA-34c	Людина	Гепатобластома	[17]
miR-9-3p	Людина	Гепатоцелюлярна карцинома	[34]
miR-101 miR-106b miR-122 miR-195			[31]
miR-198			[42]
miR-718			[32]

ними структурами. Позаклітинні везикули переносять мікроРНК паракринним і ендокринним способом. МікроРНК, що асоційовані з екстрацелюлярними везикулами, поглинаються клітинами і діють як внутрішньоклітинні мікроРНК. Асоційовані і неасоційовані з екстрацелюлярними везикулами мікроРНК, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, індукують активацію внутрішньоклітинних сигнальних, найчастіше прозапальних шляхів. Високий рівень екстрацелюлярних мікроРНК ідентифікований при таких захворюваннях печінки, як хронічний гепатит В, хронічний гепатит С, алкоголь-індукований гепатит, первинний біліарний цироз, гепатобластома, гепатоцелюлярна карцинома.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Bala S, Petrasek J, Mundkur S, et al. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1946-57. doi: 10.1002/hep.25873.
- Basu S, Bhattacharyya SN. Insulin-like growth factor-1 prevents miR-122 production in neighbouring cells to curtail its intercellular transfer to ensure proliferation of human hepatoma cells. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jun;42(11):7170-85. doi: 10.1093/nar/gku346.
- Beuzelin D, Kaeffer B. Exosomes and miRNA-Loaded Biomimetic Nanovehicles, a Focus on Their Potentials Preventing Type-2 Diabetes Linked to Metabolic Syndrome. *Front Immunol*. 2018 Nov 21;9:2711. doi: 10.3389/fimmu.2018.02711.
- Bukong TN, Momen-Heravi F, Kodys K, et al. Exosomes from hepatitis C infected patients transmit HCV infection and contain replication competent viral RNA in complex with Ago2-miR122-HSP90. *PLoS Pathog*. 2014 Oct 2;10(10):e1004424. doi: 10.1371/journal.ppat.1004424.
- Chen C, Luo F, Liu X, et al. NF- κ B-regulated exosomal miR-155 promotes the inflammation associated with arsenite carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2017 Mar 1;388:21-33. doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.027.
- Chen L, Brigstock DR. Integrins and heparan sulfate proteoglycans on hepatic stellate cells (HSC) are novel receptors for HSC-derived exosomes. *FEBS Lett*. 2016 Dec;590(23):4263-4274. doi: 10.1002/1873-3468.1.
- Chen L, Chen R, Kemper S, et al. Therapeutic effects of serum extracellular vesicles in liver fibrosis. *J Extracell Vesicles*. 2018 Apr 17;7(1):1461505. doi: 10.1080/20013078.2018.1461505.
- Chen X, Liang H, Zhang J, et al. microRNAs are ligands of Toll-like receptors. *RNA*. 2013 Jun;19(6):737-9. doi: 10.1261/rna.036319.112.
- Christianson HC, Belting M. Heparan sulfate proteoglycan as a cell-surface endocytosis receptor. *Matrix Biol*. 2014 Apr;35:51-5. doi: 10.1016/j.matbio.2013.10.004.
- Christianson HC, Svensson KJ, Kuppevelt van TH, et al. Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 22;110(43):17380-5. doi: 10.1073/pnas.1304266110.
- Devhare PB, Sasaki R, Shrivastava S, et al. Exosome-Mediated Intercellular Communication between Hepatitis C Virus-Infected Hepatocytes and Hepatic Stellate Cells. *J Virol*. 2017 Feb 28;91(6). pii: e02225-16. doi: 10.1128/JVI.02225-16.
- Du Y, Du S, Liu L, et al. Radiation-Induced Bystander Effect can be Transmitted Through Exosomes Using miRNAs as Effector Molecules. *Radiat Res*. 2020 Jul 8;194(1):89-100. doi: 10.1667/RADE-20-00019.1.
- Fabbri M, Garzon R, Andreoff, M et al. MicroRNAs and noncoding RNAs in hematological malignancies: molecular, clinical and therapeutic implications. *Leukemia*. 2008 Jun;22(6):1095-105. doi: 10.1038/leu.2008.30.
- Fabbri M. MicroRNAs and miReceptors: a new mechanism of action for intercellular communication. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Jan 5;373(1737). pii: 20160486. doi: 10.1098/rstb.2016.0486.
- Feng Y, Zou L, Yan D, et al. Extracellular MicroRNAs Induce Potent Innate Immune Responses via TLR7/MyD88-Dependent Mechanisms. *J Immunol*. 2017 Sep 15;199(6):2106-2117. doi: 10.4049/jimmunol.1700730.
- Giugliano S, Kriss M, Golden-Mason L, et al. Hepatitis C virus infection induces autocrine interferon signaling by human liver endothelial cells and release of exosomes, which inhibits viral replication. *Gastroenterology*. 2015 Feb;148(2):392-402.e13. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.040.
- Jiao C, Jiao X, Zhu A, et al. Exosomal miR-34s panel as potential novel diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatoblastoma. *J Pediatr Surg*. 2017 Apr;52(4):618-624. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.070.
- Kogure T, Lin WL, Yan IK, et al. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1237-48. doi: 10.1002/hep.24504.
- Lee YS, Kim SY, Ko E, et al. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2017 Jun 16;7(1):3710. doi: 10.1038/s41598-017-03389-2.
- Lehmann KA, Bass BL. Double-stranded RNA adenosine deaminases ADAR1 and ADAR2 have overlapping specificities. *Biochemistry*. 2000 Oct 24;39(42):12875-84. doi: 10.1021/bi001383g.
- Li Y, Xiang GM, Liu LL, et al. Assessment of endogenous reference gene suitability for serum exosomal microRNA expression analysis in liver carcinoma resection studies. *Mol Med Rep*. 2015 Sep;12(3):4683-91. doi: 10.3892/mmr.2015.3919.
- Lin Q, Zhou CR, Bai MJ, et al. Exosome-mediated miRNA delivery promotes liver cancer EMT and metastasis. *Am J Transl Res*. 2020 Mar 15;12(3):1080-1095.
- Liu W, Chen S, Liu B. Diagnostic and prognostic values of serum exosomal microRNA-21 in children with hepatoblastoma: a Chinese population-based study. *Pediatr Surg Int*. 2016 Nov;32(11):1059-1065. Doi: 10.1007/s00383-016-3960-8.
- Marques-Rocha JL, Garcia-Lacarte M, Samblas M, Bressan J, Martínez JA, Milagro FI. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *J Physiol Biochem*. 2018 Nov;74(4):579-589. doi: 10.1007/s13105-018-0629-x.
- Masyuk AI, Masyuk TV, Larusso NF. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):621-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.028.
- Momen-Heravi F, Saha B, Kodys K, et al. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis. *J Transl Med*. 2015 Aug 12;13:261. doi: 10.1186/s12967-015-0623-9.
- Povero D, Eguchi A, Li H, et al. Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease. *PLoS One*. 2014 Dec 3;9(12):e113651. doi: 10.1371/journal.pone.0113651.

28. Qian X, Xu C, Fang S, et al. Exosomal MicroRNAs Derived From Umbilical Mesenchymal Stem Cells Inhibit Hepatitis C Virus Infection. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Sep;5(9):1190-203. doi: 10.5966/sctm.2015-0348.
29. Santangelo L, Bordoni V, Montaldo C, et al. Hepatitis C virus direct-acting antivirals therapy impacts on extracellular vesicles microRNAs content and on their immunomodulating properties. *Liver Int.* 2018 Oct;38(10):1741-1750. doi: 10.1111/liv.13700.
30. Seo W, Eun HS, Kim SY, et al. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by $\gamma\delta$ T cells in liver fibrosis. *Hepatology.* 2016 Aug;64(2):616-31. doi: 10.1002/hep.28644.
31. Sohn W, Kim J, Kang SH, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med.* 2015 Sep 18;47(9):e184. doi: 10.1038/emm.2015.68.
32. Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer.* 2015 Feb 3;112(3):532-8. doi: 10.1038/bjc.2014.621.
33. Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):455-466. doi: 10.1038/nrgastro.2017.71.
34. Tang J, Li Y, Liu K, et al. Exosomal miR-9-3p suppresses HBGF-5 expression and is a functional biomarker in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med.* 2018 Feb;109(1):15-23. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05167-9.
35. Thakral S, Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir. *Curr Gene Ther.* 2015;15(2):142-50. doi: 10.2174/1566523214666141224095610.
36. Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell.* 2016 Mar 10;164(6):1226-1232. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.043.
37. Wang H, Hou L, Li A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:864894. doi: 10.1155/2014/864894.
38. Wang S, Wang JQ, Lv XW. Exosomal miRNAs as biomarkers in the diagnosis of liver disease. *Biomark Med.* 2017 May;11(6):491-501. doi: 10.2217/bmm-2017-0011.
39. Williams C, Royo F, Aizpurua-Olaizola O, et al. Glycosylation of extracellular vesicles: current knowledge, tools and clinical perspectives. *J Extracell Vesicles.* 2018 Mar 4;7(1):1442985. doi: 10.1080/20013078.2018.1442985.
40. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles.* 2015 May 14;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
41. Yang J, Li C, Zhang L, Wang X. Extracellular Vesicles as Carriers of Non-coding RNAs in Liver Diseases. *Front Pharmacol.* 2018 Apr 24;9:415. doi: 10.3389/fphar.2018.00415.
42. Yu X, Odenthal M, Fries JW. Exosomes as miRNA Carriers: Formation-Function-Future. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 2;17(12). pii: E2028. Doi: 10.3390/ijms17122028.
43. Zhang S, Ouyang X, Jiang X, et al. Dysregulated Serum MicroRNA Expression Profile and Potential Biomarkers in Hepatitis C Virus-infected Patients. *Int J Med Sci.* 2015 Jul 16;12(7):590-8. doi: 10.7150/ijms.11525.

Отримано/Received 03.10.2022

Рецензовано/Revised 11.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of extracellular miRNAs

Abstract. The mechanisms of action of extracellular miRNAs are given in the scientific review. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. The authors state that miRNAs are generated by producer cells and then packaged in extracellular vesicles and delivered to other cells by functionally active structures. Extracellular vesicles transport miRNA in a paracrine and endocrine manner. It is emphasized that the mechanism of action of extracellular microRNAs depends on their association with extracellular vesicles. MicroRNAs associated with extracellular vesicles are taken up by cells and act as intracellular microRNAs. MicroRNAs associated and not associated with extracellular vesicles, by interacting with specific receptors, induce the activation of intracellular signaling, most often pro-inflammatory pathways. Extracellular vesicles interact with the membrane of the recipient cell through their surface proteins in a ligand-receptor manner. It is shown that specific

proteins of extracellular vesicles, such as major histocompatibility complex class I and class II proteins, transferrin receptors and tetraspanins, induce disruption of some signaling pathways of target cells. Scientists believe that exosomes and ectosomes are absorbed by recipient cells using clathrin-mediated endocytosis, phagocytosis, and/or macropinocytosis. After delivery to target cells, miRNAs regulate the translation of their target genes. Extracellular vesicles circulating in the blood serum of healthy people are believed to have antifibrogenic effects and contain miRNAs that inhibit the activity of hematopoietic stem cells or damaged hepatocytes. Scientists believe that receptor-independent penetration of the hepatitis C virus into hepatocytes can be carried out with the help of exosomes. Exosomal miRNAs and miRNAs not associated with exosomes are able to bind to certain cellular receptors and activate intracellular signaling pathways associated with them.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; extracellular vesicles; hepatitis C virus; hepatocytes; review