

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63



МикроРНК-зависимые механизмы резистентности клеток рака молочной железы к таксанам

В.С. Аполлонова, Е.И. Сидина, Е.В. Ткаченко, А.В. Малек*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68***Контакты:** Анастасия Валерьевна Малек anastasia@malek.com.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в статистике онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Схемы полихимиотерапии, включающие препараты группы таксанов, являются важным компонентом комплексной терапии РМЖ. Существующие алгоритмы применения таксаносодержащих режимов химиотерапии не всегда обеспечивают желаемый эффект. Это указывает на необходимость поиска новых прогностических факторов и разработки методов модификации ответа клеток РМЖ на стандартные схемы терапии. МикроРНК, короткие молекулы РНК, формирующие систему регуляции белкового синтеза, рассматриваются как перспективные маркеры и потенциальные модуляторы чувствительности клеток РМЖ к таксанам.

В обзоре кратко описаны молекулярные механизмы цитостатического эффекта таксанов и механизмы резистентности клеток к нарушению процесса деполимеризации микротрубочек, проведен анализ современных экспериментальных и описательных исследований роли молекул микроРНК в регуляции этих механизмов, дана оценка перспектив разработки методов прогнозирования и оптимизации цитостатического эффекта таксанов на основе анализа или модификации состава внутриклеточных микроРНК.

Ключевые слова: микроРНК, таксаны, паклитаксел, тубулин, микротрубочки, «микроРНК-мимик», «микроРНК-ловушка»**Для цитирования:** Аполлонова В.С., Сидина Е.И., Ткаченко Е.В., Малек А.В. МикроРНК-зависимые механизмы резистентности клеток рака молочной железы к таксанам. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):62–63. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63

MicroRNA-dependent mechanisms of taxane resistance in breast cancer

V.S. Apollonova, E.I. Sidina, E.V. Tkachenko, A.V. Malek*N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia***Contacts:** Anastasiya Valeryevna Malek anastasia@malek.com.ru

Breast cancer (BC) has a leading position in the statistics of oncological morbidity and mortality among women. Taxan-based polychemotherapy regimens are an essential component of the complex therapy of the BC. However, currently used algorithms of taxan-based regimens application do not always provide with desire effect. It indicates the need to identify new prognostic markers and to develop new approaches to modify response of BC cells to standard therapeutic regimens. MicroRNAs, small RNA molecules regulating protein synthesis, are considered as promising markers and potential modulators of the BC cells sensitivity to taxanes.

The review includes a brief summary of the molecular mechanisms of action of the taxanes and the mechanism BC resistance to the process of microtubules depolymerization, provides with analysis of recent experimental and observational studies of the role of microRNAs in control of these mechanisms, and evaluates prospects for the development of new approaches to predict and to improve the cytostatic effects of taxanes through the analysis and modification of cellular microRNAs.

Keywords: microRNA, taxane, paclitaxel, tubulin, microtubules, miRNA mimic, anti-miRs**For citation:** Apollonova V.S., Sidina E.I., Tkachenko E.V., Malek A.V. MicroRNA-dependent mechanisms of taxane resistance in breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022; 18(3):52–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63

Введение. Обоснование необходимости поиска маркеров чувствительности клеток рака молочной железы к паклитакселу

Согласно данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в течение 2020 г. диагноз рака молочной железы (РМЖ) был установлен 2,26 млн раз, таким образом, данная нозология оказалась самым частым онкологическим заболеванием на планете [1]. Несмотря на разработку и внедрение новых технологий диагностики и методов системной терапии РМЖ, смертность, обусловленная этим заболеванием, остается значимой социальной проблемой в странах с различным уровнем развития медицинской помощи. Одной из основных проблем на пути правильного выбора и эффективного применения средств системной терапии РМЖ является гетерогенность заболевания [2]. При этом обсуждается разнообразие гистопатологических вариантов клеток опухоли, а также их степени дифференцировки, профилей экспрессии ряда рецепторов, регулирующих скорость деления (эстрогеновые (ER), прогестероновые (PR), HER2-рецепторы), белковых маркеров пролиферативной активности (Ki-67, Survivin, NGAL) и маркеров метастатического потенциала (MMP-9, SK1, DcR3, COX2, EZH2). Генетические и эпигенетические особенности также вносят вклад в биологическое разнообразие РМЖ. Ситуация осложняется феноменом гетерогенности клеточных популяций в рамках одной опухоли [3]. Оценка иммуногистохимических и ряда молекулярно-биологических характеристик опухолей лежит в основе выбора тактики системной терапии [4]. Но «одинаковые», по данным принятых классификаций, опухоли нередко по-разному отвечают на предписанные клиническими рекомендациями схемы терапии. Это указывает на наличие дополнительных, пока неизвестных, факторов, определяющих эффективность терапии. Активность поиска новых молекулярных маркеров отражает длинный перечень новых классификаций РМЖ: PAM50 [5], EndoPredict [6], OncoType DX, Breast Cancer Index [7], Breast Recurrence Score, Prosigna, MammaPrint, IHC4+C и др. Но эффективность новых подходов пока неочевидна, так как прогнозы, основанные на результатах различных классификаторов, иногда оказываются противоречивыми [8, 9]. Кроме того, перечисленные решения позволяют оценить риск прогрессирования заболевания, но не помогают в выборе максимально эффективного режима системной терапии.

Клинические рекомендации, представленные Ассоциацией онкологов России или, например, аналогичной американской организацией (American Society of Clinical Oncology, ASCO), предполагают назначение неоадьювантной системной терапии на основании гистологической верификации диагноза, оценки стадии заболевания по системе TNM и иммуногистохи-

мического анализа экспрессии рецепторов половых гормонов, эпидермального фактора роста HER2, индекса пролиферативной активности Ki-67 [4, 10]. Стандарты назначения адьювантной терапии РМЖ в дополнение к перечисленным параметрам предполагают анализ ряда дополнительных факторов (эффект проведенной неоадьювантной терапии, состояние регионарных лимфатических узлов, менопаузальный статус и др.) [11–13]. В целом современные алгоритмы выбора стратегии системной терапии РМЖ позволяют выделить группы пациенток, для которых рекомендовано назначение либо гормональной терапии, либо химиотерапии, либо сочетания этих подходов с анти-HER2 терапией. В случае наличия показаний к проведению химиотерапии клинические рекомендации предполагают возможность использования широкого спектра цитостатических препаратов и их сочетаний. Например, стандарты назначения адьювантной химиотерапии пациенткам с тройным негативным фенотипом РМЖ (отрицательные ER, PR и HER2-рецепторы) предлагают несколько вариантов сочетания препаратов с ДНК-алкилирующим механизмом действия (циклофосфамид), антрациклиновых антибиотиков (доксорубин, эпирубин) и таксанов (паклитаксел, доцетаксел) без четкого определения принципов выбора той или иной схемы [10]. Стандартной схемой является проведение 4 циклов АС (сочетание доксорубина и циклофосфамида), которые дополняются или не дополняются препаратом из группы таксанов (4 цикла 1 раз в 21 день или 12 еженедельных введений). Пациенткам, получившим неоадьювантную химиотерапию антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли может быть назначен капецитабин (препарат из группы фторпиримидинов). При противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений или таксанов возможно назначение схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат (антиметаболит) и фторурацил (группа фторпиримидинов)). Таким образом, клинические рекомендации предполагают назначение таксанов после проведения терапии антрациклинами, но научного обоснования эта последовательность не имеет. Можно предположить, что эффект терапии опухолей, чувствительных к таксанам, мог бы быть более выраженным в случае применения этих препаратов первыми. Недавнее масштабное клиническое исследование с целью сравнения схем с разной последовательностью введения антрациклинов и таксанов не выявило четкой разницы [14]. С учетом ранее упомянутого разнообразия РМЖ трудно предполагать идентичный эффект препаратов столь разного механизма действия во всех случаях, включенных в исследование. Эти сомнения основаны на результатах ряда экспериментальных исследований. Например, в условиях *in vitro* [15] и *in vivo* [16] было показано, что паклитаксел оказывает существенно

различный цитостатический эффект на клетки разных линий РМЖ. Неинформативные результаты клинического исследования [14], вероятно, явились следствием качественной рандомизации пациенток: группы сравнения включали сопоставимое число участниц с опухолями, более или менее чувствительными к антрациклинам и таксанам.

С учетом данных научной литературы можно предполагать, что чувствительность клеток РМЖ к цитостатическим препаратам различного механизма действия может различаться. Прогнозирование эффекта воздействия того или иного цитостатика может служить основанием для выбора той или иной, равно допустимой клиническими рекомендациями, схемы химиотерапии. Но в современной клинической практике нет маркеров или методов прогнозирования ответа клеток РМЖ на воздействие определенных цитостатиков или групп препаратов со сходным механизмом действия.

Задачей данного обзора являлись анализ данных о роли микроРНК в формировании исходной или приобретенной резистентности клеток РМЖ к таксанам и оценка перспектив разработки и внедрения в практику новых методов прогнозирования и/или модификации чувствительности РМЖ к препаратам данной группы.

Тубулин, микротрубочки и история создания препаратов таксанового ряда

Микротрубочки (МТ) являются важнейшим компонентом цитоскелета и выполняют множество важных клеточных функций, таких как движение, поддержание формы клетки, внутриклеточный транспорт и формирование веретена деления в процессе митоза или мейоза. МТ образуются путем полимеризации

гетеродимеров α - и β -тубулина. Полимеризация и деполимеризация димеров тубулина – динамический и тонко регулируемый процесс, в котором участвуют десятки белковых молекул, и его нарушение сопряжено с тяжелыми или фатальными нарушениями жизненно важных клеточных функций [17]. Изменение динамики полимеризации/деполимеризации МТ, ведущее к блокаде митоза и клеточной гибели, лежит в основе механизма действия ряда противоопухолевых препаратов. Эта группа цитостатических препаратов (microtubule-targeting agents, MTAs) включает вещества, препятствующие полимеризации димеров тубулина и формированию МТ (колхицин, винкаалкалоиды, эрибулин, нокодазол), и вещества, препятствующие деполимеризации и стабилизирующие МТ, к которым относятся таксаны [18]. На рис. 1 схематически представлены отдельные препараты этой группы.

Так, молекула таксана взаимодействует со специфическим участком молекулы β -тубулина на внутренней поверхности МТ [19], и это взаимодействие блокирует процесс ее деполимеризации, т. е. стабилизирует молекулу полимера, что приводит к нарушению работы веретена деления и остановке митоза. Эффект натурального препарата, полученного из коры тихоокеанского тиса, был описан в 1966 г., химическая структура вещества была описана в 1971 г. [20], а лечебный препарат был зарегистрирован в США в 1992 г. и предназначался для терапии рака яичников. Полусинтетический аналог паклитаксела, доцетаксел, был введен в клиническую практику в 1996 г. Со времен введения таксанов в практику показания к применению препаратов этой группы постоянно расширялись [21], и приобретала актуальность проблема резистентности. Оба препарата, паклитаксел и доцетаксел, имеют высокую тропность к белкам семейства АВС-переносчиков, особенно

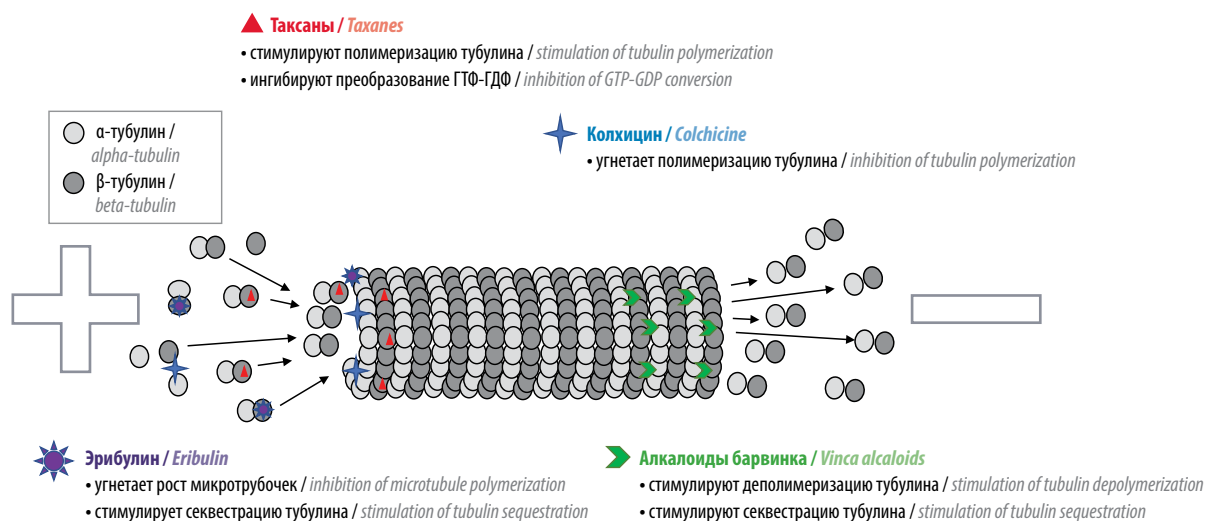


Рис. 1. Механизмы действия цитостатических препаратов, мишенью которых являются микротрубочки

Fig. 1. Mechanisms of action of the cytotoxic drugs that target microtubules

к Р-гликопротеину (Pgp), которые обеспечивают их быстрое выведение из клетки и развитие резистентности [22]. Активные исследования привели к разработке ряда новых таксанов с измененной химической структурой [23]. Например, удачная модификация структуры путем добавления метокси-группы (-O-CH₃) к атомам углерода в позициях C7 и C10 позволила существенно снизить энергию взаимодействия этой молекулы с ABC-переносчиками, сохранив ее тропность к тубулину. Новый препарат TXD258 под торговой маркой Cabazitaxel (Jevtana) в настоящее время рекомендован для терапии рака предстательной железы, его эффективность при HER2(-)-метастатическом РМЖ оценивается в рамках клинических испытаний (NCT03048942).

К сожалению, повышенная активность мембранных переносчиков является не единственным механизмом резистентности к таксанам. За последние годы диапазон известных и потенциальных механизмов устойчивости клеток к действию таксанов существенно расширился, динамика накопления знаний в этой области отразилась в ряде обзорных публикаций [15, 24–27].

Молекулярные механизмы резистентности к таксанам

В целом феномен устойчивости (или низкой чувствительности) опухолевых клеток к действию таксанов может быть опосредован различными механизмами, которые условно делятся на 2 группы: 1) механизмы резистентности к действию цитостатиков вообще, включая таксаны; 2) специфические механизмы резистентности к таксанам. К 1-й группе относятся такие особенности клеток, как высокая скорость выведения цитостатиков из клетки, опосредованная, например, белками – членами семейства ABC-переносчиков; повышенная концентрация или активность цитоплазматических ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты; изменения системы регуляции апоптоза вследствие нарушений функционального баланса про- и антиапоптотических регуляторных белков. К 2-й группе можно отнести особенности структуры или активности (концентрации) молекул, участвующих в работе МТ (tubulins isoforms, MAP2, MAP4, Tau, STOP, Mip-90, TBCC, statmin, CLIP-170 и др.). Среди этих белков тубулин является основным компонентом МТ, изменения структуры которого могут непосредственно влиять на эффективность взаимодействия с таксанами и, соответственно, определять интенсивность цитостатического эффекта этих препаратов. Так, например, активация экспрессии в клетках опухоли специфической формы β-тубулина (TUBB3), обычно представленной в нейронах и имеющей низкое сродство к молекуле таксанов, снижает эффективность взаимодействия МТ с таксанами и, соответственно,

эффективность терапии РМЖ [28]. Остальные из перечисленных выше белковых молекул участвуют в регуляции процесса полимеризации/деполимеризации, стабилизации структуры МТ или обеспечении взаимодействия МТ и других компонентов цитоскелета. Следует учитывать условность предложенной классификации, так как, например, активация апоптоза или блокада митотической активности могут быть следствием критических нарушений процесса деполимеризации МТ и работы веретена деления, но реализация этих событий будет опосредована молекулярными механизмами контроля клеточной гибели и деления. Вне зависимости от механизма реализации резистентность клеток опухоли к таксанам может быть исходной (intrinsic drug resistance), т. е. являться характерным свойством клеток до начала/вне зависимости от действия препарата, или может развиваться в процессе терапии в результате адаптации клеток к действию препарата (enquired drug resistance).

Можно предполагать, что эти особенности имеют как нозологическую, так и индивидуальную специфику, что определяет возможность разработки методов прогнозирования эффекта таксаносодержащей терапии. Например, сравнительный анализ экспрессионного профиля 50 парных образцов ткани РМЖ, полученных до и после терапии паклитакселом, позволил идентифицировать характерные для этой нозологии и взаимосвязанные изменения активности/концентрации ряда транскрипционных факторов (FOXA2, NFE2L2), внутриклеточных регуляторных молекул (CXCL2, PTGS2, ATF3) и микроРНК (miR-508-3p, miR-584) [29]. Очевидно, что перечисленные молекулы, включая микроРНК, могут участвовать в реакции клеток на токсическое воздействие таксанов и в формировании резистентности [30].

Участие микроРНК в регуляции чувствительности клеток к таксанам

МикроРНК – это класс молекул, регулирующих структурную целостность и функциональную активность информационных (матричных) РНК в цитоплазме. Эти молекулы обеспечивают специфический контроль белкового синтеза, который определяет многие, если не все, биологические характеристики клетки [31]. Поэтому микроРНК играют важную роль в формировании ответа опухолевых клеток на воздействие цитостатических препаратов, включая механизмы исходной или адаптивной резистентности [32]. В 2013 г. группой китайских авторов была предложена концепция микроРНК-опосредованной регуляции чувствительности клеток к таксанам; она предполагала схематичное разделение регуляторных эффектов, влияющих на структуру/динамику МТ (1), трансмембранный транспорт (2), клеточный цикл (3), апоптоз (4) и, косвенно, на процесс эпителиомезенхимальной трансформации [33].

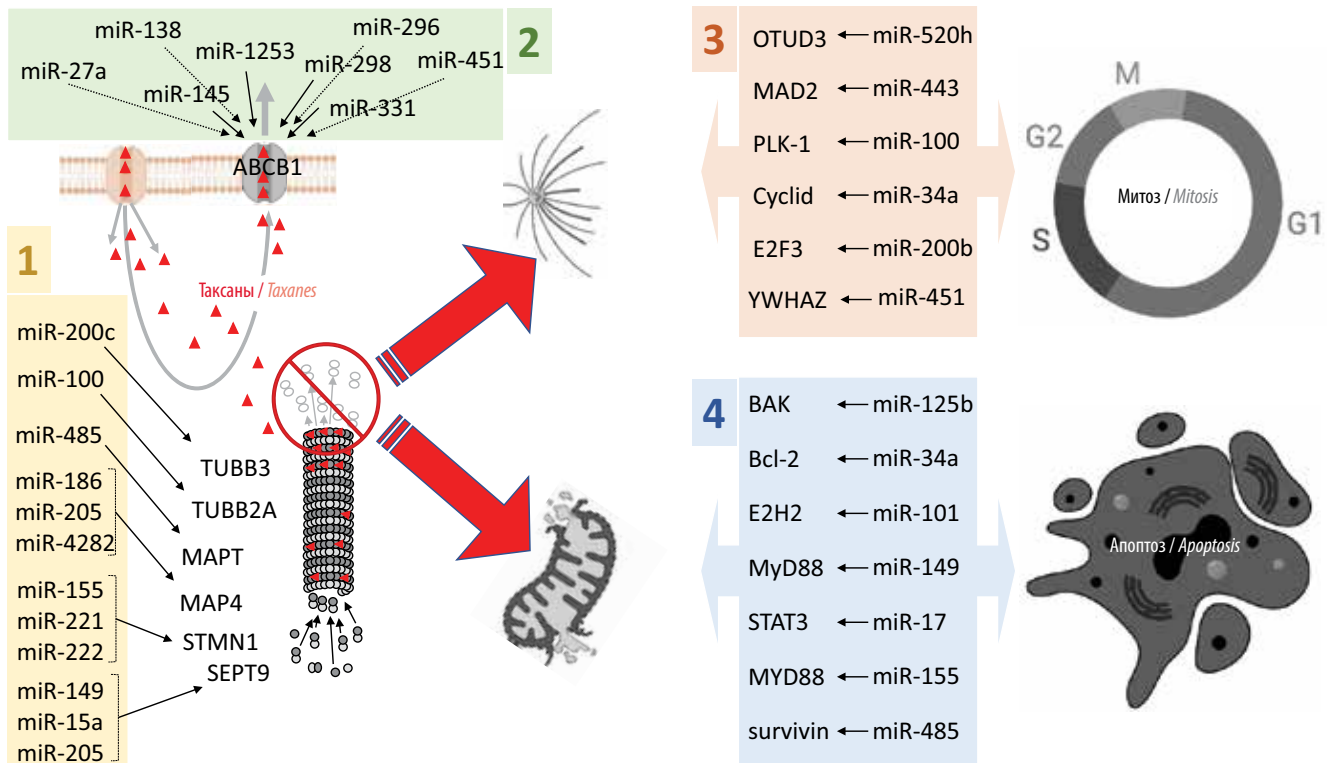


Рис. 2. Схема механизмов влияния микроРНК на эффект таксанов, включая участие в регуляции структуры/динамики микротрубочек (1) [15, 17, 27, 28, 32, 34, 35], трансмембранного транспорта (2) [36], клеточного цикла (3) и апоптоза (4) [33]

Fig. 2. The scheme of mechanisms of action of miRNAs on the effect of taxanes, including participation in the regulation of microtubule structure/dynamics (1) [15, 17, 27, 28, 32, 34, 35], transmembrane transport (2) [36], cell cycle (3) and apoptosis (4) [33]

Результаты сотен исследований, опубликованных за прошедшие годы, существенно дополнили, но не изменили принципиально эту концепцию, схематично представленную на рис. 2.

Представленная на рис. 2 схема отражает существующие регуляторные связи, но не их эффект, который определяется тем, как изменяется экспрессия/концентрация/функциональная активность специфических молекул микроРНК. С точки зрения перспектив разработки диагностических или терапевтических решений напрашивается механистичное разделение всех микроРНК-опосредованных эффектов на 2 варианта: угнетение (–) или активация (+) синтеза и, соответственно, внутриклеточной концентрации и суммарной активности белков, определяющих терапевтический эффект таксанов. Так, при разработке диагностических/прогностических технологий рост концентрации микроРНК, угнетающих синтез белков – «стабилизаторов» МТ (синергистов таксанов), можно будет ассоциировать со снижением чувствительности к таксанам, а рост концентрации микроРНК, угнетающих синтез белков – «дестабилизаторов» МТ (антагонистов таксанов), можно будет ассоциировать с повышением чувствительности. Снижение концентрации молекул микроРНК в опухолевых клетках может приводить к увеличению концентрации регулируемых ими бел-

ков. В том случае, если это белки – синергисты таксанов, снижение концентрации регуляторных микроРНК может потенцировать эффект препарата и вызывать повышенную чувствительность. В случае, если это белки-антагонисты таксанов, низкая концентрация регуляторных микроРНК не будет ингибировать синтез белка и чувствительность клеток к препарату снизится. Принципиальная схема такой классификации представлена на рис. 3а.

В принципе, такой подход применим для оценки прогностического значения микроРНК, регуляторными мишенями которых являются белки, вовлеченные в процессы трансмембранного транспорта, клеточного цикла, и апоптоза. Представленная на рисунке модель предельно упрощена и механистична, но она предлагает алгоритм формирования прогностических панелей и разработки технологий микроРНК-опосредованной терапевтической модификации эффекта таксанов. Например, можно ожидать терапевтического эффекта от молекул – аналогов микроРНК (sense, или «микроРНК-мимик»), ингибирующих синтез белков – антагонистов таксанов, или от молекул, комплементарных таким микроРНК, которые контролируют синтез белков – синергистов таксанов (anti-sense, или «микроРНК-ловушка») (рис. 3б). Это идеальная схема, на практике молекулярный механизм действия

терапевтических молекул микроРНК не всегда предсказуемо и понятен. Например, в исследовании С. Chen и соавт. было показано, что одновременное введение в клетки РМЖ (клеточная линия MDA-MB-231, ER-, PR-, HER2-) паклитаксела и miR-124 приводит к угнетению пролиферации клеток, существенно более выраженному, чем действие любого из компонентов терапевтической смеси [37]. Этот эффект был статистически значим в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Выбор молекулы микроРНК с потенциально синергичным паклитакселу эффектом авторы обосновывают результатами ранее опубликованных данных. В частности, снижение экспрессии miR-124 часто наблюдается в клетках трижды негативного РМЖ и является неблагоприятным прогностическим фактором [38]; повышение концентрации этой молекулы снижает пролиферативный и метастатический потенциал клеток РМЖ [39]. Кроме общих противоопухолевых эффектов, для miR-124 характерна способность угнетения синтеза трансмембранного переносчика лактата (MCT-1) [40] и сигнальной молекулы, регулирующей пролиферацию (STAT3) [41], что соответствует схеме на рис. 2. Также можно предполагать, что обе регуляторные мишени miR-124 являются антагонистами таксанов, и угнетение их синтеза потенцирует эффект препарата, что вполне укладывается в схему, представленную на рис. 3.

Обзор экспериментальных данных

В электронной библиотеке научной литературы медико-биологического профиля PubMed, созданной Национальным институтом здоровья США (National Institute of Health, NIH), представлено более 200 публикаций, отражающих результаты исследований участия различных молекул микроРНК в формировании реакции клеток РМЖ на воздействия препаратов группы таксанов. Обращает на себя внимание тот факт, что подавляющее большинство этих исследований было проведено в китайских лабораториях, что указывает на относительно низкий интерес к данной тематике в США и странах Западной Европы. Простым объяснением такой ситуации мог бы быть известный феномен высокой продуктивности китайских ученых, на фоне которой «теряются» работы из других лабораторий. Но нельзя исключить вероятный эффект отсутствия финансирования исследований в странах, где совокупный доход от производства паклитаксела и его дженериков (Bristol-Myer Squibb, STI BioPharma Corp и др.) превышает 10^{12} долларов в год. Задача разработки методов персонализации подбора терапии или модификации эффекта уже давно и активно используемых препаратов не всегда совпадает с интересами производителей таких препаратов. Кроме того, при общем обзоре научной литературы обращает на себя внимание разнообразие результатов: в редких случаях

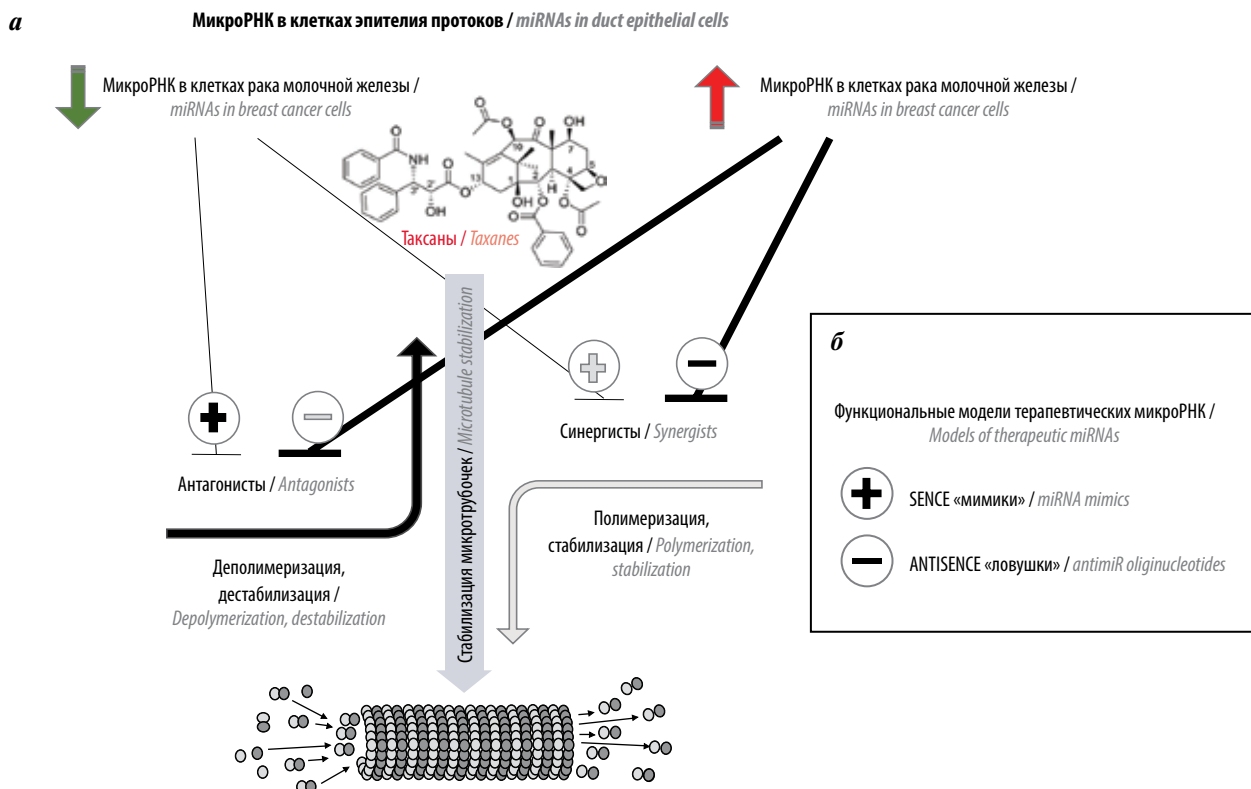


Рис. 3. Схема биологических эффектов микроРНК

Fig. 3. Scheme of miRNAs biological effects

результаты работ разных групп совпадают или данные по отдельным молекулам микроРНК подтверждаются в независимых исследованиях. Такая ситуация отражает отсутствие концептуального понимания роли микроРНК в реакции клеток РМЖ на действие таксанов и указывает на необходимость дальнейших исследований.

Проведя анализ представленных публикаций, мы выбрали те исследования, авторы которых не ограничились описанием экспрессионных изменений для отдельных молекул, ассоциированных с эффектом таксанов, но определили регуляторные мишени, исследовали биологические эффекты и/или провели эксперименты с целью модификации внутриклеточного состава исследуемых молекул микроРНК (см. таблицу). Более того, представленные результаты были в большинстве случаев получены на нескольких клеточных линиях и/или коллекциях образцов тканей РМЖ.

В большинстве случаев мишенями микроРНК были белки, участвующие в контроле программируемой клеточной гибели или деления, т. е. клеточных процессов, не связанных непосредственно с работой МТ. В большинстве работ было описано снижение концентрации/активности исследуемых микроРНК в клетках РМЖ, активация синтеза регуляторных мишеней (STAT3, IKBKB, YWHAZ, MyD88, TP53INP1, survivin, MRP1, BCL2, P53, Bcl-2, Bak, HOXD9/Snail) и, как следствие, развитие резистентности к действию таксанов. Участие цитоплазматических сигнальных молекул STAT3 [41, 42] и MyD88 [49, 50] (передающих сигналы от рецепторов IL (interleukins) и TLR (toll-like receptors) соответственно) в ходе активации апоптоза

изучалось разными группами. Причем в независимых исследованиях было показано, что синтез этих белков активировался в результате ослабления «контроля» со стороны молекул микроРНК. В этих случаях введение в клетки РМЖ искусственных аналогов таких микроРНК (sense/«микроРНК-мимик») восстанавливало (или могло восстанавливать) чувствительность клеток к таксанам. Реже наблюдалась обратная ситуация: концентрация/активность микроРНК росла, синтез регулируемых белков (Bak1, OTUD3, TP53INP1) угнетался, что приводило к снижению чувствительности к таксанам [44, 46, 51]. В таких случаях потенциальный терапевтический эффект можно ожидать от комплементарных молекул (antisense/«микроРНК-ловушка»), блокирующих действие микроРНК. В тех случаях, когда регуляторными мишенями микроРНК являлись ключевые молекулы сигнальных каскадов регуляции пролиферативной активности (VEGFA, FGF2, NRAS), рост концентрации таких микроРНК (miR-205, miR-22) закономерно угнетал белковый синтез, тормозил деление клеток и потенцировал эффект таксанов. Синтетические аналоги таких молекул (sense/«микроРНК-мимик») обладали терапевтическим потенциалом. В 2 работах был исследован эффект микроРНК-зависимой активации синтеза специфических вариантов белка тубулина, которые «хуже» взаимодействуют с таксанами. Логичным следствием такой активации было развитие резистентности [34, 47]; но этот непосредственный эффект микроРНК (miR-200c, miR-100) был показан лишь на 1 клеточной линии MCF7.

В целом представленные данные формируют картину разностороннего и значимого влияния молекул

Примеры участия молекул микроРНК в регуляции ответа клеток рака молочной железы на воздействие таксанов
Examples of the involvement of miRNA molecules in the regulation of the response of breast cancer cells to taxanes

Микро-РНК miRNA	Объект исследования Object	Молекула-мишень Target	Внутриклеточные изменения Molecular changes	РМЖ-ассоциированные экспрессионные изменения и их эффект Expression pattern and effect	Терапевтический потенциал Therapeutic potential	Ссылка References
miR-124	BT474, SKBR3, MCF7	MCT1	Транспорт Transport	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[40]
miR-124	BCT (10)	STAT3	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[41]
miR-17	MCF7, MDA231	STAT3	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[42]
miR-16	MDA231, MCF7, BCT (43)	IKBKB	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[43]
miR-125b	MDA231, MDA435	Bak1	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Antisense	[44]
miR-451	MCF7, SKBR3, BCT (104)	YWHAZ	Деление Cell division	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[45]

Окончание таблицы
End of the table

Микро-РНК miRNA	Объект исследования Object	Молекула-мишень Target	Внутриклеточные изменения Molecular changes	РМЖ-ассоциированные экспрессионные изменения и их эффект Expression pattern and effect	Терапевтический потенциал Therapeutic potential	Ссылка References
miR-520h	MCF7, ВСТ (157)	OTUD3	Деление Cell division	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Antisense	[46]
miR-200c	MCF7	TUBB3	Микротрубочки Microtubules	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[47]
miR-100	MCF7	TUBB2A	Микротрубочки Microtubules	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[34]
miR-24	MCF7, ВСТ (40)	ABC9	Транспорт Transport	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[48]
miR-149	MDA-231	MyD88	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[49]
miR-155-3p	ВСТ (10)	MyD88	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[50]
miR-155-5p	MCF7, MDA231, ВСТ (40)	TP53INP1	Деление Cell division	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Antisense	[51]
miR-485	MDA231, MDA468, MCF7	Survivin	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[52]
miR-7	MCF7, MDA231, ВСТ (60)	MRP1, BCL2	Транспорт Transport	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Sense	[53]
miR-424	MDA231	P53, Bcl2, Bax	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[54]
miR-621	MCF7, MDA231, ZR-75-1 CBТ (50)	FBXO11	Апоптоз Apoptosis	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Sense	[55]
miR-205	MCF7, ВСТ (30)	VEGFA, FGF2	Деление Cell division	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Sense	[56]
miR-205	BT549, MDA468, MDA453, MDA231, MCF10A, ВСТ (100)	HOXD9-Snail1	Деление Cell division	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[57]
miR-22	MCF7, MDM231, ВСТ (40)	NRAS	Деление Cell division	↑ (чувствительность) ↑ (sensitivity)	Sense	[51]
miR-27b	BCap37, MCF7, MDM231	CBLB, GRB2	Метаболические Metabolic	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[58]

Примечание. ВСТ (breast cancer tissue) – образцы ткани РМЖ, число образцов обозначено в скобках; ↑↓ – наблюдавшиеся изменения экспрессии молекул микроРНК, в скобках указан эффект этих изменений; sense («микроРНК-мимик»)/antisense («микроРНК-ловушка») – структура молекул, обладающих терапевтическим потенциалом.

Note. ВСТ (breast cancer tissue) – breast tissue samples, the number of samples is indicated in brackets; ↑↓ – changes in the expression of miRNA molecules, the effect of these changes is indicated in brackets; sense (mimic)/antisense (antimiR) structure of molecules with therapeutic potential.

микроРНК на формирование резистентности клеток РМЖ к действию таксанов, но картина имеет «мозаичный» характер и пока не складывается в стройную концепцию.

Перспективы клинического применения микроРНК

Накопленные результаты экспериментальных исследований имеют потенциал практической реализации в 2 вариантах. Во-первых, оценка экспрессионного статуса молекул, участвующих в реакции клеток РМЖ на действие таксанов, может служить основой для прогноза эффекта планируемой терапии с целью оптимизации (персонализации) ее режима. Основным препятствием на пути разработки методов прогноза эффекта терапии на основе анализа микроРНК является проблема нормализации экспрессионных данных. В цитируемых исследованиях (см. таблицу) представлены результаты сравнения групп пациентов или групп образцов РМЖ и неизменной ткани молочной железы. Эти данные имеют очевидное фундаментальное значение, но их трудно использовать при интерпретации результатов анализа одной или даже нескольких молекул в материале (биопсийном или операционном) конкретной пациентки. Решением этой проблемы является формирование так называемых прогностических панелей микроРНК и разработка алгоритмов анализа соотношений экспрессионных изменений/концентрации многих молекул, регулирующих чувствительность клеток опухоли к таксанам. Например, одновременный (параллельный) анализ молекул, представленных в таблице, в большой коллекции образцов РМЖ с разным эффектом терапии паклитакселом, возможно, позволил бы определить профили экспрессии микроРНК, характерные для чувствительных и резистентных опухолей. Результаты анализа таких микроРНК-панелей имели бы больше шансов на эффективную экстраполяцию на результаты персональных исследований и применение в клинической практике. В современной научной литературе нам не удалось найти примеров разработки таких прогностических микроРНК-панелей.

Другим вариантом практического применения фундаментальных знаний о роли микроРНК в реакции клеток РМЖ на воздействие таксанов является разработка методов модификации этой реакции с помощью терапевтических молекул: синтетических аналогов микроРНК (sense, или «микроРНК-мимиков») или молекул РНК с комплементарной последовательностью (antisense, или «микроРНК-ловушек»), способных связывать и инактивировать соответствующие молекулы микроРНК. Эта экспериментальная терапевтическая стратегия была реализована в ряде исследований. Например, сочетанный эффект доцетаксела и молекулы-«ловушки» (antisense) miR-21 был протес-

тирован в одной из первых работ [59]. Молекула miR-21 была выбрана в качестве мишени для связывания «микроРНК-ловушкой», потому что ее активная экспрессия в клетках трижды негативного РМЖ ассоциирована с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Но авторами исследования не обсуждалась возможность терапевтического синергизма доцетаксела и anti-miR-21. Не просто сочетание, а именно синергичный цитостатический эффект паклитаксела и miR-34a был показан в ряде исследований. Первые результаты были получены на моделях рака предстательной железы [60] и рака шейки матки [61]. В первом случае авторами был предложен механизм наблюдаемого синергизма: miR-34a-зависимая активация сигнальной цепочки JAG1/Notch1. В контексте РМЖ комплексы «паклитаксел + miR-34a» были сформированы с помощью наночастиц, стабилизированных альбумином [62], или комплексных липополимерных наночастиц [63]. Обе работы были сфокусированы на создании и оценке фармакологических характеристик наночастиц в условиях *in vivo* экспериментов, механизмы синергичного действия компонентов терапевтической смеси не изучались. Гипотеза авторов ранее цитированной работы [37] о синергичном эффекте паклитаксела и miR-124 была основана на данных ряда ранее опубликованных исследований. Полученные результаты *in vivo* экспериментов вполне подтвердили эту гипотезу, но не добавили ничего нового к пониманию природы этого феномена. Молекулярные механизмы терапевтического синергизма микроРНК и таксанов были исследованы в других работах с использованием *in vitro* моделей РМЖ. Например, было показано, что miR-424 оказывает комплексное действие на клетки РМЖ, изменяя активность факторов регуляции апоптоза (P53, Caspase-3, Bcl-2, Bax), поверхностных рецепторов (PD-L1) и цитоплазматических сигнальных каскадов (PTEN/PI3K/AKT/mTOR), и это действие потенцирует эффект таксела в клетках MDA-MB-321 [54]. Дизайн другого исследования был основан на ранее описанном феномене активации экспрессии антиапоптотического фактора Survivin в клетках HER2(+)/HER(+) РМЖ [64]. В ранних работах S. Wang и соавт. было показано, что активация синтеза белка Survivin в клетках РМЖ осуществляется через регуляторный каскад PI3K/AKT/mTOR, а клинически значимым результатом является формирование резистентности к паклитакселу [65]. Позднее авторы исследования показали коррекцию эффекта этой регуляторной цепочки и ингибирования синтеза белка Survivin с помощью miR-542-3p [64]. В серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов авторы этой работы показали терапевтическую эффективность одновременного применения паклитаксела и синтетического аналога miR-542-3p («микроРНК-мимик»). В рамках *in vivo* эксперимента паклитаксел вводился интраперитонеально,

а комплекс miR-542-3p и JetPEI инъецировали непосредственно в ткань ксенографтной опухоли.

Заключение

В целом результаты современных исследований указывают на возможность повышения противоопухолевого эффекта таксанов с помощью терапевтических микроРНК. Очевидный прогресс достигнут как

в исследованиях молекулярных механизмов синергического терапевтического эффекта таксанов и микроРНК, так и в разработках технологий создания комплексных лекарственных субстанций. Дальнейшие работы могут открыть перспективы решения проблемы резистентности РМЖ к таксанам и, следовательно, расширить показания и повысить эффективность применения этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778–89. DOI: 10.1002/ijc.33588
2. Turashvili G., Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med* 2017;4:227. DOI: 10.3389/fmed.2017.00227
3. Stephens P.J., Tarpey P.S., Davies H. et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 2012;486(7403):400–4. DOI: 10.1038/nature11017
4. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485–505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399
5. Pu M., Messer K., Davies S.R. et al. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(1):197–206. DOI: 10.1007/s10549-019-05446-y
6. Almstedt K., Mendoza S., Otto M. et al. EndoPredict® in early hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182(1):137–46. DOI: 10.1007/s10549-020-05688-1
7. Buus R., Sestak I., Kronenwett R. et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021;39(2):126–35. DOI: 10.1200/JCO.20.00853
8. Nicolini A., Ferrari P., Duffy M.J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Oncol Biol* 2018;52(Pt 1):56–73. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010
9. Abdelhakam D.A., Hanna H., Nassar A. Oncotype DX and Prosigna in breast cancer patients: A comparison study. *Cancer Treat Res Commun* 2021;26:100306. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100306
10. Рак молочной железы: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. Breast Cancer: Clinical Guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. (In Russ.)
11. Denduluri N., Somerfield M.R., Chavez-MacGregor M. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685–93. DOI: 10.1200/JCO.20.02510
12. Krop I., Ismaila N., Andre F. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2838–47. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0472
13. Semiglazov V.F., Dzhelalova M.A. Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+/HER2– breast cancer. *Med Alph* 2021;1(31):7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-31-7-12
14. Zaheed M., Wilcken N., Willson M.L. et al. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2(2):CD012873. DOI: 10.1002/14651858.CD012873.pub2
15. McGrogan B.T., Gilmartin B., Carney D.N., McCann A. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008;1785(2):96–132. DOI: 10.1016/j.bbcan.2007.10.004
16. Nakayama S., Torikoshi Y., Takahashi T. et al. Prediction of paclitaxel sensitivity by CDK1 and CDK2 activity in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2009;11(1):R12. DOI: 10.1186/bcr2231
17. Binarová P., Tuszyński J. Tubulin: Structure, functions and roles in disease. *Cells* 2019;8(10):1294. DOI: 10.3390/cells8101294
18. Karahalil B., Yardım-Akaydin S., Nacak Baytas S. An overview of microtubule targeting agents for cancer therapy. *Arh Hig Rada Toksikol* 2019;70(3):160–72. DOI: 10.2478/aiht-2019-70-3258
19. Kellogg E.H., Hejab N.M.A., Howes S. et al. Insights into the distinct mechanisms of action of taxane and non-taxane microtubule stabilizers from Cryo-EM structures. *J Mol Biol* 2017;429(5):633–46. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.01.001
20. Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E. et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93(9):2325–7. DOI: 10.1021/ja00738a045
21. Ojima I., Lichtenthal B., Lee S. et al. Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opin Ther Pat* 2016;26(1):1–20. DOI: 10.1517/13543776.2016.1111872
22. Goda K., Bacsó Z., Szabó G. Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9(3):281–97. DOI: 10.2174/156800909788166493
23. Bissery M.C. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des* 2001;7(13):1251–7. DOI: 10.2174/1381612013397465
24. Orr G.A., Verdier-Pinard P., McDaid H., Horwitz S.B. Mechanisms of taxol resistance related to microtubules. *Oncogene* 2003;22(47):7280–95. DOI: 10.1038/sj.onc.1206934
25. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nat Rev Cancer* 2010;10(3):194–204. DOI: 10.1038/nrc2803
26. Abu Samaan T.M., Samec M., Liskova A. et al. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules* 2019;9(12):789. DOI: 10.3390/biom9120789
27. Maloney S.M., Hoover C.A., Morejon-Lasso L.V., Prosperi J.R. Mechanisms of taxane resistance. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3323. DOI: 10.3390/cancers12113323
28. Lebok P., Öztürk M., Heilenkötter U. et al. High levels of class III β -tubulin expression are associated with aggressive tumor features in breast cancer. *Oncol Lett* 2016;11(3):1987–94. DOI: 10.3892/ol.2016.4206
29. Wu J., Zhang Y., Li M. Identification of genes and miRNAs in paclitaxel treatment for breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2021;37(1):65–71. DOI: 10.1080/09513590.2020.1822801
30. Chen D., Bao C., Zhao F. et al. Exploring specific miRNA-mRNA axes with relationship to taxanes-resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2020;10:1397. DOI: 10.3389/fonc.2020.01397
31. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1202–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
32. Si W., Shen J., Zheng H., Fan W. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):25. DOI: 10.1186/s13148-018-0587-8

33. Cui S., Wang R., Chen L. MicroRNAs: key players of taxane resistance and their therapeutic potential in human cancers. *J Cell Mol Med* 2013;17(10):1207–17. DOI: 10.1111/jcmm.12131
34. Lobert S., Jefferson B., Morris K. Regulation of β -tubulin isoforms by micro-RNA 100 in MCF7 breast cancer cells. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2011;68(6):355–62. DOI: 10.1002/cm.20517
35. Fromes Y., Gounon P., Veitia R. et al. Influence of microtubule-associated proteins on the differential effects of paclitaxel and docetaxel. *J Protein Chem* 1996;15(4):377–88. DOI: 10.1007/BF01886864
36. Haenisch S., Werk A.N., Cascorbi I. MicroRNAs and their relevance to ABC transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(4):587–96. DOI: 10.1111/bcp.12251
37. Chen C., Shen M., Liao H. et al. A paclitaxel and microRNA-124 coloaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer. *J Nanobiotechnology* 2021;19(1):55. DOI: 10.1186/s12951-021-00800-z
38. Pang Y., Wu J., Li X. et al. NEAT1/miR-124/STAT3 feedback loop promotes breast cancer progression. *Int J Oncol* 2019;55(3):745–54. DOI: 10.3892/ijo.2019.4841
39. Cai W.L., Huang W.D., Li B. et al. MicroRNA-124 inhibits bone metastasis of breast cancer by repressing Interleukin-11. *Mol Cancer* 2018;17(1):9. DOI: 10.1186/s12943-017-0746-0
40. Hou L., Zhao Y., Song G. et al. Interfering cellular lactate homeostasis overcomes taxol resistance of breast cancer cells through the microRNA-124-mediated lactate transporter (MCT1) inhibition. *Cancer Cell Int* 2019;19(1):193. DOI: 10.1186/s12935-019-0904-0
41. Shi P., Chen C., Li X. et al. MicroRNA-124 suppresses cell proliferation and invasion of triple negative breast cancer cells by targeting STAT3. *Mol Med Rep* 2019;19(5):3667–75. DOI: 10.3892/mmr.2019.10044
42. Liao X.H., Xiang Y., Yu C.X. et al. STAT3 is required for MiR-17-5p-mediated sensitization to chemotherapy-induced apoptosis in breast cancer cells. *Oncotarget* 2017;8(9):15763–74. DOI: 10.18632/oncotarget.15000
43. Tang X., Jin L., Cao P. et al. MicroRNA-16 sensitizes breast cancer cells to paclitaxel through suppression of IKBKB expression. *Oncotarget* 2016;7(17):23668–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8056
44. Zhou M., Liu Z., Zhao Y. et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression. *J Biol Chem* 2010;285(28):21496–507. DOI: 10.1074/jbc.M109.083337
45. Wang W., Zhang L., Wang Y. et al. Involvement of miR-451 in resistance to paclitaxel by regulating YWHAZ in breast cancer. *Cell Death Dis* 2017;8(10):e3071. DOI: 10.1038/cddis.2017.460
46. Geng W., Song H., Zhao Q. et al. MiR-520h stimulates drug resistance to paclitaxel by targeting the OTUD3-PTEN axis in breast cancer. *Biomed Res Int* 2020;2020:9512793. DOI: 10.1155/2020/9512793
47. Liu J., Meng T., Yuan M. et al. MicroRNA-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem cell. *Int J Nanomedicine* 2016;11:6713–25. DOI: 10.2147/IJN.S111647
48. Gong J.P., Yang L., Tang J.W. et al. Overexpression of microRNA-24 increases the sensitivity to paclitaxel in drug-resistant breast carcinoma cell lines via targeting ABCB9. *Oncol Lett* 2016;12(5):3905–11. DOI: 10.3892/ol.2016.5139
49. Xiang F., Fan Y., Ni Z. et al. Ursolic Acid reverses the chemoresistance of breast cancer cells to paclitaxel by targeting MiRNA-149-5p/MyD88. *Front Oncol* 2019;9:501. DOI: 10.3389/fonc.2019.00501
50. Zhang L., Chen T., Yan L. et al. MiR-155-3p acts as a tumor suppressor and reverses paclitaxel resistance via negative regulation of MYD88 in human breast cancer. *Gene* 2019;700:85–95. DOI: 10.1016/j.gene.2019.02.066
51. Song Y., Wang Y., Wen Y. et al. MicroRNA-22 suppresses breast cancer cell growth and increases paclitaxel sensitivity by targeting NRAS. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533033818809997. DOI: 10.1177/1533033818809997
52. Wang M., Cai W.R., Meng R. et al. MiR-485-5p suppresses breast cancer progression and chemosensitivity by targeting Survivin. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;501(1):48–54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.129
53. Hong T., Ding J., Li W. MiR-7 reverses breast cancer resistance to chemotherapy by targeting MRP1 and BCL2. *Onco Targets Ther* 2019;12:11097–105. DOI: 10.2147/OTT.S213780
54. Dastmalchi N., Safaralizadeh R., Hosseinpourfeizi M.A. et al. MicroRNA-424-5p enhances chemosensitivity of breast cancer cells to taxol and regulates cell cycle, apoptosis, and proliferation. *Mol Biol Rep* 2021;48(2):1345–57. DOI: 10.1007/s11033-021-06193-4
55. Xue J., Chi Y., Chen Y. et al. MiRNA-621 sensitizes breast cancer to chemotherapy by suppressing FBXO11 and enhancing p53 activity. *Oncogene* 2016;35(4):448–58. DOI: 10.1038/onc.2015.96
56. Hu Y., Qiu Y., Yagüe E. et al. MiRNA-205 targets VEGFA and FGF2 and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer. *Cell Death Dis* 2016;7(6):e2291. DOI: 10.1038/cddis.2016.194
57. Lin L.F., Li Y.T., Han H., Lin S.G. MicroRNA-205-5p targets the HOXD9-Snail1 axis to inhibit triple negative breast cancer cell proliferation and chemoresistance. *Aging (Albany NY)* 2021;13(3):3945–56. DOI: 10.18632/aging.202363
58. Chen D., Si W., Shen J. et al. MiR-27b-3p inhibits proliferation and potentially reverses multi-chemoresistance by targeting CBLB/GRB2 in breast cancer cells. *Cell Death Dis* 2018;9(2):188. DOI: 10.1038/s41419-017-0211-4
59. Sun X., Xu H., Huang T. et al. Simultaneous delivery of anti-miRNA and docetaxel with supramolecular self-assembled “chitosome” for improving chemosensitivity of triple negative breast cancer cells. *Drug Deliv Transl Res* 2021;11(1):192–204. DOI: 10.1007/s13346-020-00779-4
60. Liu X., Luo X., Wu Y. et al. MicroRNA-34a attenuates paclitaxel resistance in prostate cancer cells via direct suppression of JAG1/Notch1 axis. *Cell Physiol Biochem* 2018;50(1):261–76. DOI: 10.1159/000494004
61. Yu J., Zhao Y., Liu C. et al. Synergistic anti-tumor effect of paclitaxel and miR-34a combined with ultrasound microbubbles on cervical cancer *in vivo* and *in vitro*. *Clin Transl Oncol* 2020;22(1):60–9. DOI: 10.1007/s12094-019-02131-w
62. Zhang L., Yang X., Lv Y. et al. Cytosolic co-delivery of miRNA-34a and docetaxel with core-shell nanocarriers via caveolae-mediated pathway for the treatment of metastatic breast cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):46186. DOI: 10.1038/srep46186
63. Sharma S., Pukale S., Sahel D.K. et al. Folate targeted hybrid lipo-polymeric nanoplexes containing docetaxel and miRNA-34a for breast cancer treatment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2021;128:112305. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112305
64. Lyu H., Wang S., Huang J. et al. Survivin-targeting miR-542-3p overcomes HER3 signaling-induced chemoresistance and enhances the antitumor activity of paclitaxel against HER2-overexpressing breast cancer. *Cancer Lett* 2018;420:97–108. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.065
65. Wang S., Huang X., Lee C.K., Liu B. Elevated expression of erbB3 confers paclitaxel resistance in erbB2-overexpressing breast cancer cells via upregulation of Survivin. *Oncogene* 2010;29(29):4225–36. DOI: 10.1038/onc.2010.180

Вклад авторов

В.С. Аполлонова: анализ литературы по теме «Биология рака молочной железы»;

Е.И. Сидина: анализ литературы по теме «Механизм действия таксанов»;

Е.В. Ткаченко: описание схем химиотерапии рака молочной железы;

А.В. Малек: концепция статьи, анализ и обзор механизмов участия микроРНК в формировании резистентности, иллюстрации и редактирование текста.

Authors' contribution

V.S. Apollonova: analysis of the literature on the topic "Biology of breast cancer";

E.I. Sidina: analysis of the literature on the topic "The mechanism of action of taxanes";

E.V. Tkachenko: description of chemotherapy regimens for breast cancer;

A.V. Malek: the concept of the article, analysis and review of the mechanisms of microRNA involvement in the formation of resistance, illustrations and text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Сидина / E.I. Sidina: <https://orcid.org/0000-0003-4174-2839>

В.С. Аполлонова / V.S. Apollonova: <https://orcid.org/0000-0002-8196-9766>

Е.В. Ткаченко / E.V. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>

А.В. Малек / A.V. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.