

УДК 577.2:616-06

Корреляционные закономерности коэкспрессии микроРНК с таргетными мРНК – транскриптами при глиоме у пациентов с диким и мутированным типом генов изоцитратдегидрогеназы

А. А. Бондарев¹, А. С. Евпак¹, А. Л. Новоселов¹, А. А. Кудряева¹, А. А. Белогуров^{1,2*}¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия²Российский университет медицины Минздрава России, Москва, 127473 Россия

*E-mail: belogurov@mx.ibch.ru

Поступила в редакцию 28.12.2023

Принята к печати 01.07.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27363

РЕФЕРАТ Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) подразделяют на два основных генетических фенотипа на основе наличия или отсутствия мутаций в генах *IDH*, кодирующих изоцитратдегидрогеназу. Известно, что мутационный фенотип *IDH* (*IDHmut*), в отличие от фенотипа дикого типа (*IDHwt*), характеризуется более положительным ответом на фармакологическое вмешательство и значительно большим временем дожития. В настоящем исследовании проведен анализ дифференциальной коэкспрессии 225000 пар микроРНК–мРНК на уровне корреляционных связей между уровнями микроРНК и их потенциальными мРНК-мишенями в группах *IDHmut* и *IDHwt*. Анализ ассоциативных связей отдельных представителей отобранных пар выявил, что в группе *IDHwt* повышен уровень мРНК генов *ELN*, *ARL4C*, *C9orf64*, *PLAT*, *FKBP9*, что характерно для агрессивного течения глиомы. Вместе с тем, уровень микроРНК-182, микроРНК-455 и микроРНК-891a, ассоциированных с негативным прогнозом при глиоме, в целом повышен в группе *IDHmut*. Обнаружена 21 пара микроРНК–мРНК с достоверными различиями в регуляции в образцах глиомы *IDHwt* и *IDHmut*, большая часть (16/21) которых имеет слабую или средней степени положительную корреляцию в образцах *IDHmut* и отрицательную корреляцию в образцах *IDHwt*. Таким образом, наши данные свидетельствуют, что образцы глиом из группы *IDHmut* с положительным прогнозом потенциально обладают в значительной степени менее выраженной способностью к микроРНК-опосредованной регуляции. Есть все основания предполагать, что подобные нарушения могут приводить к сниженной жизнеспособности опухоли и, как следствие, к повышенной способности организма сопротивляться распространению злокачественной трансформации клеток с этим генетическим фенотипом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА глиомы низкой степени злокачественности, микроРНК, дифференциальная экспрессия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ГНСЗ – глиомы низкой степени злокачественности; ЗНО – злокачественные новообразования; *IDH* – изоцитратдегидрогеназа.

ВВЕДЕНИЕ

Частота заболеваемости глиомами составляет около 6.6 на 100000 населения и почти у половины пациентов диагностируют глиобластому. Данные по заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) головного мозга в Российской Федерации довольно противоречивы. По разным оценкам частота подобных ЗНО может достигать 23 человек на 100000 населения, при этом заболеваемость глио-

мами составляет 10–13 человек на 100000 населения [1]. С возрастом вероятность возникновения этой патологии резко возрастает: с 0.15 в детском возрасте до 15 на 100000 населения у пожилых людей в возрасте 75–84 лет [2].

Причины увеличения частоты заболеваемости глиомами остаются не до конца выясненными. Возможно, это связано с массовым внедрением высокотехнологичных методов диагностики ЗНО

головного мозга в клиническую практику, таких, как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография [2]. В качестве причины возникновения глиом изучено множество внешних факторов окружающей среды, однако статистически значимое увеличение риска возникновения глиом на текущий момент связывают только с воздействием ионизирующего излучения [3–5].

микроРНК – это небольшие некодирующие молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов путем связывания с мРНК-мишенями, что приводит к их деградации или ингибированию трансляции [6]. Многочисленные исследования выявили значительное изменение экспрессии микроРНК в процессе злокачественной трансформации. С учетом этих результатов микроРНК в настоящее время активно позиционируются в качестве потенциальных диагностических или прогностических биомаркеров. Экспрессия микроРНК нарушается при ЗНО человека через различные механизмы, такие, как амплификация или делеция генов микроРНК, аномальный контроль транскрипции микроРНК, эпигенетические изменения и дефекты в механизмах процессинга микроРНК. микроРНК могут классифицироваться как онкогены или гены-супрессоры опухолей.

Генетические особенности глиом активно используют для классификации опухолей и выбора оптимальной стратегии лечения пациента. Ранее было предпринято несколько попыток характеристики глиом низкой степени злокачественности с генами изоцитратдегидрогеназы (*IDH*) дикого и мутированного типов с помощью сигнатур микроРНК [7–9]. В данном исследовании изучены корреляционные закономерности коэкспрессии микроРНК со своими потенциальными таргетными транскриптами в группах пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с диким и мутированным геном *IDH*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Источники данных

В качестве исходных данных для анализа ГНСЗ использовали когорту TCGA-LGG (<https://portal.gdc.cancer.gov/projects/TCGA-LGG>), содержащую разнообразные данные как по секвенированию геномов отдельных пациентов с ГНСЗ, так и данные по экспрессии генов и микроРНК.

Программное обеспечение

Анализ проводили с использованием стандартных инструментов для работы с транскриптомными данными для языка Python 3.10. Для нормализации и предобработки данных использовали пакеты RANorm 2.1.0 и PyDESeq2 0.4.4. Коэффициенты

корреляции вычисляли пакетом SciPy v1.12.0. Кривые выживаемости построены в пакете Lifelines 0.28.0.

Блок-схема

Блок-схема алгоритма приведена на *рис. 1А*. Последовательность шагов включает фильтрацию по уровню экспрессии генов, фильтрацию по базе данных TargetScan с определенным уровнем достоверности (porog context++score < -0.2), корреляционный анализ и отбор пар по критерию уровня коэффицента корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранее было показано, что продолжительность жизни пациентов с ГНСЗ коррелирует с наличием/отсутствием мутации в генах *IDH* и наличием/отсутствием делеции в 1p и 19q. На основании полученных данных ГНСЗ предложено разделить на три молекулярных подтипа: *IDHwt* – не мутированные гены *IDH*, *IDHmut-no-codel* – мутация в генах *IDH* и отсутствие делеции в 1p и 19q, *IDHmut-codel* – мутации в генах *IDH* и делеции в 1p и 19q [10]. В данном исследовании мы остановились на двух группах: группа без мутаций в генах *IDH* (*IDHwt*) и группа с мутациями в генах *IDH* (*IDHmut*). Используя данные о продолжительности жизни отдельных пациентов и ранее опубликованные данные о молекулярных подтипах ГНСЗ, мы провели анализ выживания пациентов в когорте. Полученные нами кривые Каплана–Майера хорошо соотносятся с ранее опубликованными данными и показывают, что пациенты без мутаций в гене *IDH* имеют существенно более низкую продолжительность жизни, чем пациенты с мутацией генов *IDH* (*рис. 1Б*).

Для изучения биологической роли микроРНК традиционно используют анализ дифференциальной экспрессии, выделяя те микроРНК, средние уровни экспрессии которых значительно различаются в группах. Однако эти методы не обнаруживают изменений в случае, если средние уровни экспрессии регуляторных и таргетных РНК не изменяются. В этом случае применим анализ дифференциальной коэкспрессии, который выявляет пары или кластеры, взаимная экспрессия которых изменяется между группами [11]. Такие изменения могут указывать на потерю регуляции между микроРНК и ее мРНК-мишенью из-за мутаций, например, в области связывания. Для численной оценки уровня коэкспрессии используются такие показатели, как параметрическая корреляция Пирсона или ранговая корреляция Спирмена. Сравнивая значения этих показателей в разных группах, можно сделать вывод, что коэкспрессия

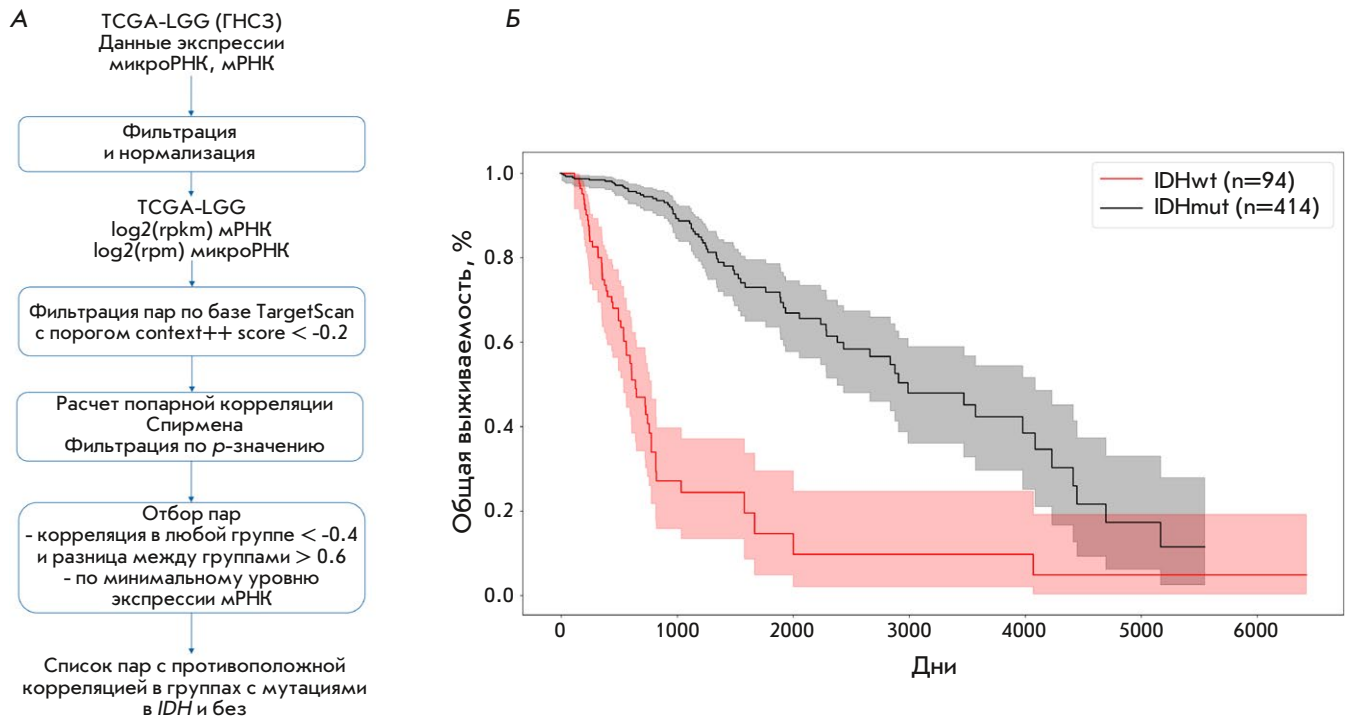


Рис. 1. А – блок-схема использованного биоинформатического алгоритма. Б – кривая выживаемости пациентов TCGA-LGG, разделенных на два молекулярных подтипа: IDHwt (группа без мутаций в генах *IDH*) и IDHmut (группа с мутациями в генах *IDH*)

конкретной пары значительно изменилась. Нами проведен поиск характеристических микроРНК, регуляторная функция которых значимо отличается в группах IDHwt и IDHmut. Разница в регуляции уровня экспрессии генов со стороны потенциально взаимодействующих с их транскриптами микроРНК в зависимости от отсутствия/наличия мутации в генах *IDH* выявлена с помощью анализа дифференциальной коэкспрессии.

Клинические исследования GHC3 ведутся очень интенсивно, однако комплексный анализ больших когорт с секвенированием ДНК опухоли и пациента, анализом экспрессии генов и метилирования ДНК практически отсутствуют. На данный момент в Атлас Опухолевых Геномов (TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) депонировано всего одно подобное исследование образцов GHC3 от 530 пациентов. Предварительно мы провели фильтрацию всевозможных пар по существующим базам данных по взаимодействию микроРНК и мРНК, полученных как экспериментальным путем, так и *in silico*. В качестве основной базы данных мы использовали TargetScanHuman 8.0 (<https://www.targetscan.org>) для определения мРНК-мишеней, с которыми связываются микроРНК. На втором этапе был проведен расчет корреляции экспрессии между белково-

дирующими мРНК и всеми микроРНК. Значимыми считали все пары, у которых коэффициент корреляции Спирмена был ниже -0.4 в любой из групп IDHwt или IDHmut, что соответствует сильной негативной корреляции, а именно значимому влиянию данной микроРНК на экспрессию гена. При этом абсолютная разница в коэффициентах корреляции между группами должна быть не менее 0.6.

В результате проведенного анализа получили 169 пар (156 различных мРНК).

На финальном этапе пары отфильтровали по достоверности коэффициента корреляции в каждой группе ($p < 0.05$), по уровню экспрессии мРНК (≥ 2 в шкале $\log_2(\text{RPKM})$) и по разнице в коэффициентах корреляции (≥ 0.6). На рис. 2 показаны данные зависимости для 21 пары микроРНК–мРНК-мишень, прошедших через все этапы фильтрации. Приведены значения уровней экспрессии каждой пары микроРНК–мРНК-мишень в каждом образце в виде точки цветом, соответствующим группам IDHwt и IDHmut. Для иллюстрации приведены прямые линейной регрессии для групп IDHwt и IDHmut, где виден разнонаправленный характер их регуляции. В названиях микроРНК и мРНК использовали цветовую кодировку: красным цветом отмечены РНК, ассоциированные с негативным про-

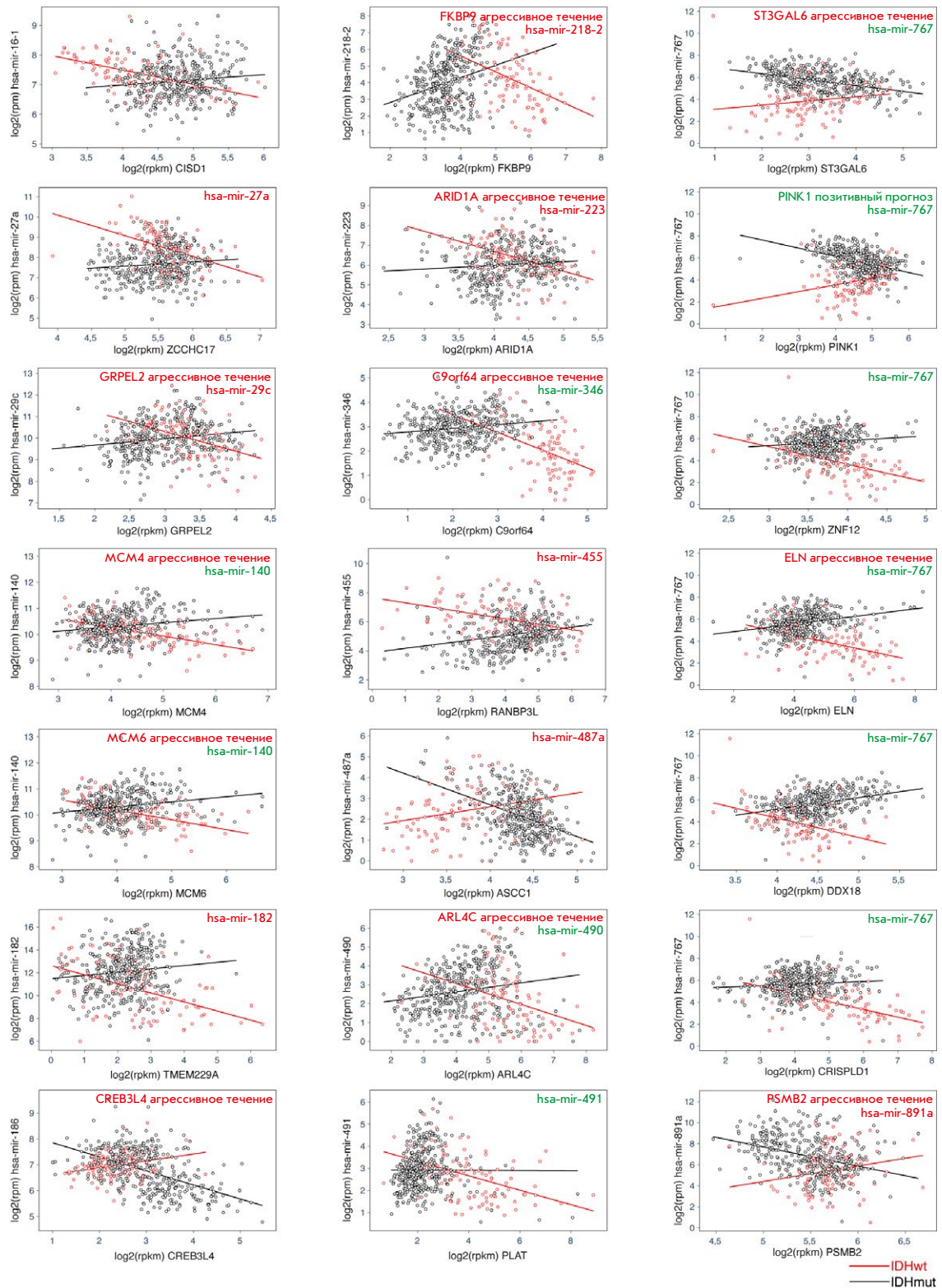
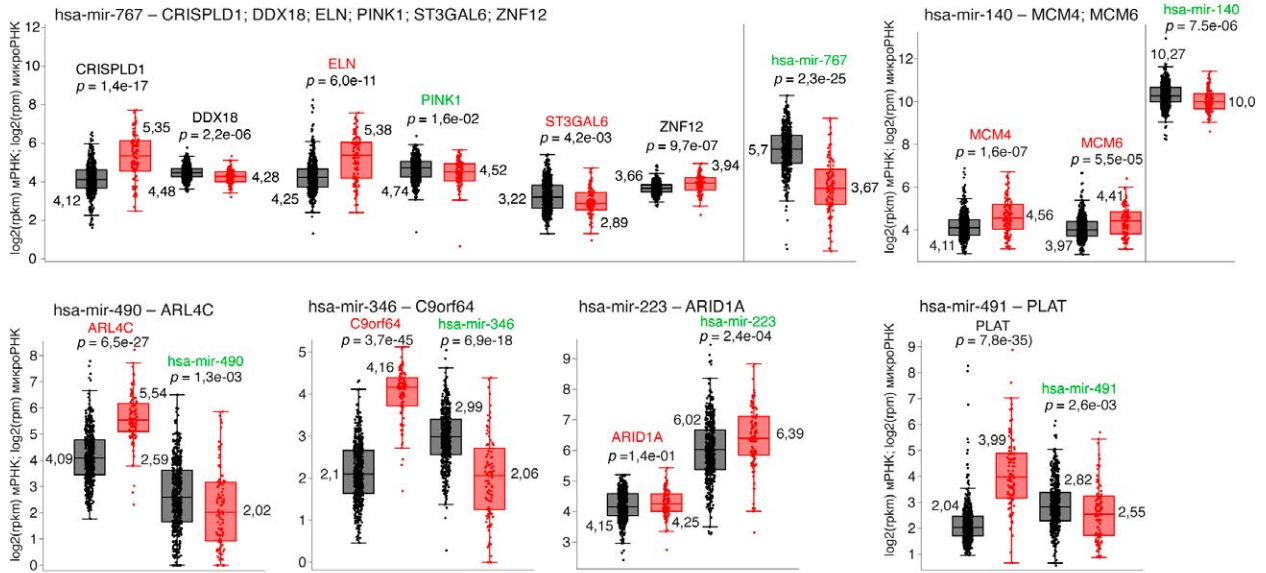
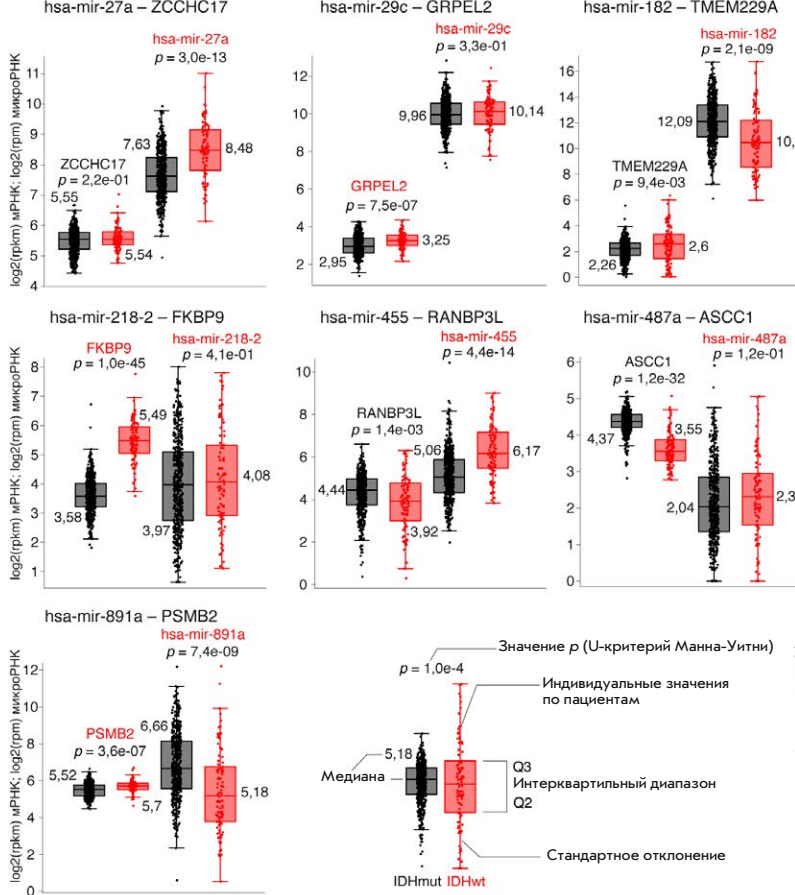


Рис. 2. Графики корреляций для 21 пары микроРНК–мРНК. Черный цвет – группа IDHmut, красный – группа IDHwt. Показаны уровни экспрессии в образцах каждого пациента и прямая линейной регрессии для каждой группы. Красным цветом отмечены мРНК и микроРНК, ассоциированные с негативным прогнозом ГНСЗ, зеленым – протективные. RPM (Reads per million mapped reads) – риды на миллион прокартированных ридов, RPKM (Reads per kilobase per million mapped reads) – риды на килобазу экзона на миллион прокартированных ридов

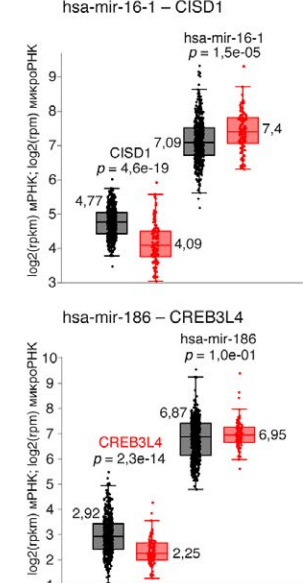
А микроРНК позитивный прогноз



Б микроРНК негативный прогноз



В микроРНК неоднозначный прогноз



Значение p (U-критерий Манна-Уитни)

Индивидуальные значения по пациентам

Медиана

Q3

Интерквартильный диапазон

Q2

Стандартное отклонение

микроРНК

hsa-mir-000 негативный прогноз ГНС3

hsa-mir-000 позитивный прогноз ГНС3

мРНК

ABCD негативный прогноз ГНС3

ABCD позитивный прогноз ГНС3

Рис. 3. Уровни экспрессии 21 пары микроРНК–мРНК, сгруппированные по данным позитивного (А) и негативного (Б) влияния микроРНК на протекание заболевания. Красным отмечены мРНК и микроРНК, ассоциированные с негативным прогнозом ГНС3, зеленым – протективные. Черные диаграммы – группа IDHmut, красные диаграммы – группа IDHwt

Таблица 1. Список пар микроРНК–мРНК, отсортированных по разнице в коэффициентах корреляции

мРНК	микроРНК	Корреляция (IDHmut)	Корреляция (IDHwt)	Разница в коэффициентах корреляции	TargetScan context++ score
DDX18	hsa-mir-767	0.365	-0.432	0.797	-0.325
PINK1	hsa-mir-767	-0.453	0.316	0.769	-0.239
ELN	hsa-mir-767	0.322	-0.442	0.764	-0.222
FKBP9	hsa-mir-218-2	0.319	-0.441	0.76	-0.243
CREB3L4	hsa-mir-186	-0.507	0.247	0.754	-0.25
ASCC1	hsa-mir-487a	-0.402	0.338	0.74	-0.217
ST3GAL6	hsa-mir-767	-0.406	0.308	0.714	-0.247
MCM6	hsa-mir-140	0.199	-0.508	0.707	-0.319
RANBP3L	hsa-mir-455	0.298	-0.405	0.703	-0.361
PSMB2	hsa-mir-891a	-0.405	0.297	0.702	-0.319
MCM4	hsa-mir-140	0.176	-0.512	0.688	-0.311
GRPEL2	hsa-mir-29c	0.208	-0.478	0.686	-0.306
ZNF12	hsa-mir-767	0.144	-0.521	0.665	-0.215
ARL4C	hsa-mir-490	0.237	-0.42	0.657	-0.241
ZCCHC17	hsa-mir-27a	0.111	-0.532	0.643	-0.221
PLAT	hsa-mir-491	0.195	-0.439	0.634	-0.252
CRISPLD1	hsa-mir-767	0.12	-0.51	0.63	-0.314
CISD1	hsa-mir-16-1	0.114	-0.51	0.624	-0.451
ARID1A	hsa-mir-223	0.147	-0.469	0.616	-0.232
C9orf64	hsa-mir-346	0.178	-0.438	0.616	-0.231
TMEM229A	hsa-mir-182	0.129	-0.474	0.603	-0.264

гнозом ГНСЗ, зеленым – протективные. Данные получены из опубликованных источников и более подробно описаны в разделе «Обсуждение».

На рис. 3 приведены уровни экспрессии в этих парах. Пары микроРНК–мРНК сгруппированы в три группы по прогнозу их влияния на протекание заболевания (согласно опубликованным данным), цветовая кодировка названий аналогична использованной на рис. 2. Приведены уровни экспрессии каждой пары в образцах каждого пациента с указанием их медианного значения в группах, а также уровень значимости дифференциальной экспрессии между группами IDHwt и IDHmut, посчитанный по критерию Манна–Уитни. Детальный анализ роли уровней экспрессии в парах приведен в разделе «Обсуждение».

Интересно, что в подавляющем большинстве случаев наблюдается картина сильной отрицательной корреляции между белоккодирующими мРНК и микроРНК в группе без мутаций в генах IDH, при этом либо отсутствие корреляции, либо позитивная корреляция в группе с мутацией в генах IDH, что по-

тенциально указывает на потерю функциональной связи микроРНК и мРНК-мишеней.

Численные данные для полученных пар приведены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

микроРНК – небольшие одноцепочечные некодирующие РНК (20–23 нуклеотида), которые путем регуляции большого количества транскриптов вовлечены в процессы онкогенеза, а также прогрессирования и метастазирования различных опухолей [12]. Экспрессия множества микроРНК изменена во многих опухолях головного мозга, включая как глиомы низкой степени злокачественности, так и самые распространенные и злокачественные подтипы глиобластомы [13]. микроРНК ассоциированы с ключевыми процессами в глиомах, такими, как пролиферация клеток, апоптоз и инвазия [14].

Мутации в генах IDH служат основным генетическим маркером, который характеризует агрессивность глиом. Пациенты с IDH дикого типа имеют негативный прогноз, в то время как мутации в ге-

нах *IDH* ассоциированы с повышенной выживаемостью [15–17]. В настоящем исследовании оценивали потенциальную дисрегуляцию физиологической функции микроРНК в группах *IDHwt* и *IDHmut*. Большая часть из 21 обнаруженной пары (микроРНК–мРНК) с дифференциальной коэкспрессией (16/21) имеет слабую или средней степени положительную корреляцию между белоккодирующими мРНК и микроРНК в образцах *IDHmut* и отрицательную корреляцию в образцах с *IDHwt*.

Экспрессия протективной при глиоме микроРНК-767 в глиомах высокой степени злокачественности значительно ниже, чем в глиомах низкой степени злокачественности и здоровых тканях [18, 19]. По нашим данным, уровень микроРНК-767 понижен в группе *IDHwt* в сравнении с *IDHmut* и отрицательно коррелирует с транскриптами генов *DDX18* (РНК-хеликаза), *ELN* (белок соединительной ткани, отвечающий за эластичность), *ZNF12* (репрессор транскрипции) и *CRISPLD1* (белок внеклеточных везикул) и положительную с мРНК генов *PINK1* (киназа, участвующая в фосфорилировании митохондриальных белков) и *ST3GAL6* (сиаловая трансфераза) в образцах с *IDH1* дикого типа. Важно отметить, что повышенная экспрессия генов *ELN* [20] и *ST3GAL6* [21] ассоциирована с более агрессивным типом глиом и, соответственно, более низкой выживаемостью. В то же время глиомы с пониженной экспрессией проективного гена *PINK1* коррелируют с низкой выживаемостью пациентов, получавших химио- и лучевую терапию [22]. Информация о роли генов *DDX18*, *ZNF12* и *CRISPLD1* при глиомах и при глиомах низкой степени злокачественности, в частности, на настоящий момент отсутствует.

Согласно опубликованным данным, экспрессия микроРНК-218-2 [23], 487a [24], 891a [25], 29c [26], 27a [27], 182 [28], 455 [29] повышена в агрессивных подтипах глиом и ассоциирована с отрицательным прогнозом, в то время как микроРНК-140 [30], 490 [31], 346 [32], 223 [33] способствуют ингибированию пролиферации опухолей. Данные об экспрессии микроРНК-16-1 весьма противоречивы: ее количество снижено в глиомах с мутированным *IDH1* по сравнению с тканями с *IDH1* дикого типа, но в то же время сниженная экспрессия данной микроРНК способствует пролиферации опухоли [34, 35]. О роли микроРНК-186 при глиомах достоверной информации найти не удалось. Статистически значимое различие в исследованных группах *IDHwt* и *IDHmut* в терми-

нах экспрессии вышеуказанных микроРНК мы наблюдали в случае микроРНК-182, микроРНК-455 и микроРНК-891a, уровень которых был достоверно снижен в образцах глиомы группы *IDHwt*. Уровень микроРНК-455, наоборот, был увеличен в группе *IDHwt* в сравнении с образцами глиомы *IDHmut*.

В более агрессивных типах глиом наблюдается сверхэкспрессия генов, транскрипты которых потенциально служат мишенью для дисрегулированных микроРНК в группах *IDHmut* и *IDHwt*, *FKBP9* [36] – *CREB3L4* [37], *MCM4*, *MCM6* [38], *PSMB2* [39], *ARID1A* [40], *ARL4C* [41], *GRPEL2* [42], *C9orf64* [43]. Не найдено информации об участии генов *ASCC1*, *ZCCHC17* (участвует в биогенезе рибосомной ДНК), *PLAT*, *CISD1*, *TMEM229a* и *RANBP3L* в развитии и распространении любых типов глиом. Проведенный анализ выявил достоверное повышение уровня мРНК, кодирующих белки *ELN*, *ARL4C*, *C9orf64*, *PLAT*, *FKBP9* в образцах *IDHwt* в сравнении с группой *IDHmut*.

ВЫВОДЫ

Наши исследования показали, что анализ дифференциальной коэкспрессии может быть успешно применен к поиску физиологически значимых пар микроРНК–мРНК в группах пациентов с ГНСЗ различного мутационного фенотипа *IDH*. Выявленные закономерности свидетельствуют, что в группе *IDHwt* повышен уровень мРНК, что характерно для агрессивного течения глиомы. Вместе с тем, уровень микроРНК, ассоциированных с негативным прогнозом при глиоме, в целом повышен в группе *IDHmut*, которая характеризуется значительно большей выживаемостью, что в очередной раз свидетельствует о сложности формирования регуляторных транскрипционных сетей. Тем не менее на уровне корреляционных связей между микроРНК и их потенциальными мРНК-мишенями образцы глиом из группы *IDHmut* с положительным прогнозом обладают в значительной степени менее выраженной способностью к регуляции. Подобные физиологические нарушения могут приводить к сниженной жизнеспособности опухоли и, как следствие, к повышенной способности организма сопротивляться распространению злокачественной трансформации. ●

Работа выполнена при финансовой поддержке субсидии Минобрнауки России проект № 13.2251.21.0111 (075-15-2021-1033).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлова Г.В., Баклаушев В.П., Иванова М.А., Горяинов С.А., Рыбалкина Е.Ю., Копылов А.М., Чехонин В.П., Потапов А.А., Коновалов А.Н. // Вопросы нейрохирур-

гии. 2014. Т. 78. № 6. С. 85–100. <https://doi.org/10.17116/neiro201478685-100>.

2. Weller M., Stupp R., Hegi M.E., van den Bent M., Tonn J.C., Sanson M., Wick W., Reifenberger G. // *Neuro Oncol.* 2012. V.

14. № 4. P. Iv100–108. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos206>.
3. Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B., Barnholtz-Sloan J.S., Davis F.G., Il'yasova D., Kruchko C., McCarthy B.J., Rajoraman P., Schwartzbaum J.A., et al. // *Cancer*. 2008. V. 113. № 7. P. 1953–1968. <https://doi.org/10.1002/cncr.23741>.
4. Connelly J.M., Malkin M.G. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2007. V. 7. № 3. P. 208–214. <https://doi.org/10.1007/s11910-007-0032-4>.
5. Ostrom Q.T., Barnholtz-Sloan J.S. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011. V. 11. № 3. P. 329–335. <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0189-8>.
6. Kim V.N., Han J., Siomi M.C. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. V. 10. № 2. P. 126–139. <https://doi.org/10.1038/nrm2632>.
7. Zhang J.H., Hou R., Pan Y., Gao Y., Yang Y., Tian W., Zhu Y.B. // *J. Cell. Mol. Med.* 2020. V. 24. № 13. P. 7504–7514. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15377>.
8. Cheng W., Ren X., Zhang C., Han S., Wu A. // *J. Neurooncol.* 2017. V. 132. № 2. P. 207–218. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2368-6>.
9. Qian Z., Li Y., Fan X., Zhang C., Wang Y., Jiang T., Liu X. // *J. Neurooncol.* 2018. V. 137. № 1. P. 127–137. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2704-5>.
10. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat D.J., Verhaak R.G., Aldape K.D., Yung W.K., Salama S.R., Cooper L.A., Rheinbay E., Miller C.R., Vitucci M., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2015. V. 372. № 26. P. 2481–2498. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402121>.
11. Zhiyanov A., Engibaryan N., Nersisyan S., Shkurnikov M., Tonevitsky A. // *Bioinformatics*. 2023. V. 39. № 2. btad051. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad051>.
12. Bartel D.P. // *Cell*. 2009. V. 136. № 2. P. 215–233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>.
13. Møller H.G., Rasmussen A.P., Andersen H.H., Johnsen K.B., Henriksen M., Duroux M. // *Mol. Neurobiol.* 2013. V. 47. № 1. P. 131–144. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8349-7>.
14. Zhou Q., Liu J., Quan J., Liu W., Tan H., Li W. // *Cancer Sci.* 2018. V. 109. № 9. P. 2651–2659. <https://doi.org/10.1111/cas.13714>.
15. Jiao Y., Killela P.J., Reitman Z.J., Rasheed A.B., Heaphy C.M., de Wilde R.F., Rodriguez F.J., Rosemberg S., Oba-Shinjo S.M., Nagahashi Marie S.K., et al. // *Oncotarget*. 2021. V. 3. № 7. P. 709–722. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.588>.
16. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., Angenendt P., Mankoo P., Carter H., Siu I.M., Gallia G.L., et al. // *Science*. 2008. V. 321. № 5897. P. 1807–1812. <https://doi.org/10.1126/science.1164382>.
17. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W., Kos I., Batinic-Haberle I., Jones S., Riggins G.J., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 360. № 8. P. 765–773. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808710>.
18. Zhang J., Xu S., Xu J., Li Y., Zhang J., Zhang J., Lu X. // *Oncol. Rep.* 2019. V. 42. № 1. P. 55–66. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7156>.
19. Piwecka M., Rolle K., Belter A., Barciszewska A.M., Żywicki M., Michalak M., Nowak S., Naskręt-Barciszewska M.Z., Barciszewski J. // *Mol. Oncol.* 2015. V. 9. № 7. P. 1324–1340. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.03.007>.
20. Kocatürk B. // *Cancer Med.* 2023. V. 12. № 3. P. 3830–3844. <https://doi.org/10.1002/cam4.5169>.
21. Schildhauer P., Selke P., Staeger M.S., Harder A., Scheller C., Strauss C., Horstkorte R., Scheer M., Leisz S. // *Cells*. 2023. V. 12. № 23. P. 2758. <https://doi.org/10.3390/cells12232758>.
22. Agnihotri S., Golbourn B., Huang X., Remke M., Younger S., Cairns R.A., Chalil A., Smith C.A., Krumholtz S.L., Mackenzie D., et al. // *Cancer Res.* 2022. V. 82. № 24. P. 4695. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-3445>.
23. Liu Y., Yan W., Zhang W., Chen L., You G., Bao Z., Wang Y., Wang H., Kang C., Jiang T. // *Oncol. Rep.* 2012. V. 28. № 3. P. 1013–1021. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1902>.
24. Kumar A., Nayak S., Pathak P., Purkait S., Malgularwar P.B., Sharma M.C., Suri V., Mukhopadhyay A., Suri A., Sarkar C. // *J. Neurooncol.* 2018. V. 139. № 1. P. 23–31. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2840-6>.
25. Zakrzewska M., Gruszka R., Stawiski K., Fendler W., Kordacka J., Grajkowska W., Daszkiewicz P., Liberski P.P., Zakrzewski K. // *BMC cancer*. 2019. V. 19. № 1. P. 544. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5739-5>.
26. Wu J., Li L., Jiang C. // *Mol. Neurobiol.* 2015. V. 52. № 3. P. 1540–1546. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8937-9>.
27. Ge Y.F., Sun J., Jin C.J., Cao B.Q., Jiang Z.F., Shao J.F. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. V. 14. № 2. P. 963–968. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.2.963>.
28. Jiang L., Mao P., Song L., Wu J., Huang J., Lin C., Yuan J., Qu L., Cheng S.Y., Li J. // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 177. № 1. P. 29–38. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090812>.
29. Wang W., Mu S., Zhao Q., Xue L., Wang S. // *Oncol. Lett.* 2019. V. 18. № 6. P. 6150–6156. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10927>.
30. Yang H.L., Gao Y.M., Zhao J.A. // *Mol. Med. Rep.* 2017. V. 16. № 3. P. 3634–3640. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6951>.
31. Zhao L., Tang X., Luo R., Duan J., Wang Y., Yang B. // *Curr. Neurovasc. Res.* 2018. V. 15. № 3. P. 246–255. <https://doi.org/10.2174/15672026156666180813130143>.
32. Li Y., Xu J., Zhang J., Zhang J., Zhang J., Lu X. // *Cancer Cell Int.* 2019. V. 19. P. 294. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1017-5>.
33. Ding Q., Shen L., Nie X., Lu B., Pan X., Su Z., Yan A., Yan R., Zhou Y., Li L., Xu J. // *Pathol. Res. Pract.* 2018. V. 214. № 9. P. 1330–1339. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.012>.
34. Krell A., Wolter M., Stojcheva N., Hertler C., Liesenberg F., Zapatka M., Weller M., Malzkorn B., Reifenberger G. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019. V. 45. № 5. P. 441–458. <https://doi.org/10.1111/nan.12532>.
35. Hong L., Qing O., Ji Z., Chengqu Z., Ying C., Hao C., Minhui X., Lunshan X. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 13470. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14035-2>.
36. Xu H., Liu P., Yan Y., Fang K., Liang D., Hou X., Zhang X., Wu S., Ma J., Wang R., et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020. V. 39. № 1. P. 44. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-1541-0>.
37. Hu Y., Chu L., Liu J., Yu L., Song S. B., Yang H., Han F. // *Aging (Albany NY)*. 2019. V. 11. № 19. P. 8156–8168. <https://doi.org/10.18632/aging.102310>.
38. Cai H. Q., Cheng Z.J., Zhang H.P., Wang P.F., Zhang Y., Hao J.J., Wang M.R., Wan J.H. // *Hum. Pathol.* 2018. V. 78. P. 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.04.024>.
39. He W., Zhang Z., Tan Z., Liu X., Wang Z., Xiong B., Shen X., Zhu X. // *Res. Sq.* 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2751848/v1>.
40. Lin W.W., Ou G.Y., Zhao W.J. // *J. Cell. Mol. Med.* 2021. V. 25. № 21. P. 10111–10125. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16947>.
41. Chen Q., Fu W.J., Tang X.P., Wang L., Niu Q., Wang S., Lin Y., Cao M.F., Hu R., Wen H.Y., et al. // *J. Cancer*. 2021. V. 12. № 3. P. 818–826. <https://doi.org/10.7150/jca.45052>.
42. Tang C.T., Li Y.F., Chou C.H., Huang L.C., Huang S.M., Hueng D.Y., Tsai C.K., Chen Y.H. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 23. P. 12705. <https://doi.org/10.3390/ijms222312705>.
43. Xu W., Han L., Zhu P., Cheng Y., Chen X. // *Aging*. 2023. V. 15. № 24. P. 15578–15598. <https://doi.org/10.18632/aging.205422>.