

МИКРОРНК В ОНКОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ступак Е.В.¹, Титов С.Е.^{2,3}, Веряскина Ю.А.², Ахмерова Л.Г.², Ступак В.В.¹, Рабинович С.С.¹, Долженко Д.А.¹, Жимулёв И.Ф.²

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, e-mail: stupakphoto@mail.ru;

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, e-mail: titovse78@gmail.com;

³ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

Современные литературные источники, описывающие диагностическую значимость микроРНК, выявляемых в глиомах головного мозга, не содержат четкой систематизации результатов с описанием профилей микроРНК, которые могут соответствовать различным гистотипам глиом головного мозга. В данной статье, основанной на анализе 50 научных источников и собственных исследованиях, проведена систематизация данных об экспрессии наиболее исследованных микроРНК глиом головного мозга. Изложена их роль в онкогенезе глиом. При глиомах низкой степени аноплазии (Grade I-II) выявлено снижение уровня экспрессии онкосупрессорных микроРНК-7, -137, -153, -181 и -128 в сравнении с паратуморозной тканью. А экспрессия онкосупрессивной микроРНК-9 повышается в обоих типах опухолей. Для онкогенных микроРНК-21 и -221/222 есть корреляция между уровнем экспрессии и степенью злокачественности глиом. Однако статистически достоверных различий, позволяющих отличить глиомы Grade I от Grade II, в настоящий момент не выявлено. Злокачественные глиомы (Grade III-IV) характеризуются пониженной экспрессией онкосупрессорных микроРНК-7, -31, -137, -153, -181, -128, -124, при этом для онкогенных микроРНК-21, -23а, -221/222 и онкосупрессивной микроРНК-9 характерны повышенные уровни экспрессии по сравнению с паратуморозной тканью. По уровням экспрессии некоторых микроРНК глиомы разной степени злокачественности не только отличаются от паратуморозной ткани, но и отличаются друг от друга.

Ключевые слова: нейрохирургия, нейроонкология, глиомы головного мозга, микроРНК.

MICRORNA IN ONCOGENESIS AND DIAGNOSTICS OF BRAIN GLIOMAS

Stupak E.V.¹, Titov S.E.^{2,3}, Veryaskina Y.A.², Akhmerova L.G.², Stupak V.V.¹, Rabinovich S.S.¹, Dolzhenko D.A.¹, Zhimulyov I.F.²

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: stupakphoto@mail.ru

²FGBU Institute of Molecular and Cell Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: titovse78@gmail.com;

³ZAO Vector-Best, Novosibirsk

Currently available articles do not demonstrate any clear systematization of the results featuring description of the microRNA profiles, which can correspond to different histotypes of brain gliomas. In this article based on the analysis of 50 scientific sources and our own researches, we systematize the data of the most studied microRNA expressed in the brain gliomas. Also, their role in gliomas oncogenesis is described. There is a decreasing of expression level of the oncosuppressor microRNA-7, -137, -153, -181, and -128 in low-grade gliomas (Grade I-II) compared to paratumorous tissue. An expression of oncosuppressive microRNA-9 is increased in both types of tumors. There is a correlation between the level of expression of oncogenic microRNA-21 and -221/222 and the degree of tumor malignancy. However, no statistically significant differences distinguishing Grade I from Grade II gliomas have been identified at this time. Malignant gliomas (Grade III-IV) are characterized with a decreased expression of oncosuppressor microRNA-7, -31, -137, -153, -181, -128, and -124 in the tumors, while oncogenic microRNA-21, -23a, -221/222, and oncosuppressive microRNA-9 demonstrate an increased expression levels compared to paratumorous tissues. Gliomas of different grades differ by level of expression of some microRNAs not only from paratumorous tissue, but from each other also.

Keywords: neurosurgery, neurooncology, brain gliomas, microRNAs.

В развивающихся странах, в том числе в Российской Федерации, прослеживается четкая тенденция к увеличению заболеваемости опухолями центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Частота всех первичных опухолей головного и спинного мозга оценивается от 13

до 18 случаев на 100 000 человек в год [2]. Глиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями, и на них приходится около 50% опухолей ЦНС, среди которых наиболее часто встречаются астроцитомы [3].

Термин «глиома» был предложен в 1863 году немецким ученым Рудольфом Вирховом [4]. Сейчас под термином «глиома» понимают часть опухолей нейроэпителиального происхождения, ведущих свое происхождение из астроцитарного или олигодендроглиального ростка. Классификация глиальных опухолей основывается исходя от степени их анаплазии, их разделяют на: медленно растущие глиомы или глиомы низкой степени злокачественности (low-grade glioma I–II) и (high-grade glioma III–IV) глиомы высокой степени злокачественности, они относятся к быстрорастущим опухолям [5].

Выживаемость у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности в настоящее время приближается к 80 месяцам. У больных с анапластической астроцитомой медиана выживаемости составляет порядка 30, а в случае глиобластом – от 10 до 14 месяцев с момента установления диагноза [3].

Несмотря на применение высокотехнологической хирургической помощи, направленной на полное удаление клеток внутримозговых опухолей, достичь последнего не всегда удается. Это связано с рядом факторов, например, опухоль часто локализуется в функционально важных областях мозга, вмешательства в которые могут привести к тяжелой инвалидности пациентов. Кроме этого, глиомы имеют высокую способность к инфильтративному росту, что в момент их удаления затрудняет различение опухолевой ткани и интактной ткани мозга. Даже при удалении всего опухолевого узла в паратуморозной зоне остаются опухолевые клетки, которые дают последующий рост, что приводит к рецидиву заболевания. Поэтому после максимально возможного микрохирургического удаления опухоли проводится лучевая и химиотерапия, а также другие адъювантные методы лечения [6; 7].

На выбор оптимальной комплексной терапии глиальных опухолей в первую очередь влияет правильная оценка степени их злокачественности. Такая оценка делается на основании гистологического исследования опухолевых препаратов, полученных в результате микрохирургического удаления внутримозгового объемного образования или проведения стереотаксической биопсии. Критериями для оценки степени анаплазии выступают: ядерный атипизм, число патологических митозов, пролиферативная активность эндотелия в сосудах и наличие некроза опухоли. В ряде случаев для уточнения диагноза определяют молекулярный тип опухоли, для этого проводят иммуногистохимическое исследование новообразования: измерение активности теломеразы, анализ уровней экспрессии GFAP, VEGF, IGF1 и рецепторов к ним, Ki-67 и других маркеров злокачественных опухолей ЦНС [8; 9].

Ранее гистологический метод для большинства опухолей был основным инструментом диагноза, позволяющим сделать долгосрочный прогноз. Однако при верификации патоморфологического диагноза и определении степени злокачественности глиальных опухолей возникают диагностические ошибки, достигающие от 38 до 64% в ведущих клиниках [10].

Развитие молекулярной нейроонкологии привело к тому, что в настоящий момент молекулярно-генетический профиль опухоли занимает одно из важных мест в классификации опухолей, в первую очередь глиальных, потому что лучше коррелирует с прогнозом, чем гистологическая характеристика опухоли. Об этом свидетельствует опубликованная ВОЗ в 2016 году дополненная гистологическая классификация опухолей центральной нервной системы [11]. Предлагаемые дополнения касаются нейроэктодермальных опухолей. Классификация включает в себя не только гистологическую характеристику опухоли, но и её молекулярно-генетический профиль. По мере накопления данных о генетическом профиле новообразований, имеющих свою прогностическую и диагностическую значимость, классификация, несомненно, будет пополняться и совершенствоваться. Одним из перспективных направлений в ее совершенствовании и, соответственно, в оптимизации комплексного лечения больных со злокачественными супратенториальными глиомами головного мозга является изучение роли микроРНК в процессах онкогенеза головного мозга.

МикроРНК - это короткие некодирующие РНК, около 20-22 нуклеотида, которые участвуют в контроле экспрессии генов, кодирующих белки [12]. Они могут выступать как супрессоры роста опухолей, также могут быть в качестве онкогенов. МикроРНК регулирует большое количество процессов в организме человека. Рост клетки, её пролиферативная активность, инвазия опухоли, её метастазирование, апоптоз, ангиогенез, а также иммунный ответ - все эти процессы регулирует микроРНК [13; 14].

В настоящее время имеются ряд исследований роли отдельно взятых микроРНК в глиомах головного мозга, в которых указывается их диагностическая значимость не только для выявления глиом, но и в установлении степени их злокачественности. Методы исследования, использованные для определения уровня экспрессии микроРНК в большинстве работ, включают: ПЦР в реальном времени, цифровая капельная ПЦР, микрочипы, секвенирование.

К сожалению, опубликованные к настоящему времени работы не содержат четкой систематизации результатов с описанием профилей микроРНК, соответствующих различным гистотипам глиом и степени их злокачественности. Поэтому в нашей статье мы попытаемся провести системный анализ опубликованных данных об экспрессии наиболее исследованных

микроРНК.

Из литературных данных известно, что в тканях глиом низкой степени злокачественности, по сравнению с окружающей тканью головного мозга, имеются разнонаправленные тенденции: наряду со снижением уровней экспрессии онкосупрессорных микроРНК-7, -137, -153, -181, -128 [15-17] имеется повышение этих показателей у микроРНК-9 [15-18]. Для онкогенных, микроРНК-21 и -221/222 прослеживается корреляция между уровнем их экспрессии в тканях опухолей и степенью злокачественности глиом [19; 20]. Однако статистически достоверные различия, позволяющие дифференцировать глиомы Grade I от Grade II по уровням экспрессии микроРНК, в настоящий момент не получены [20].

В глиомах высокой степени злокачественности, по сравнению с паратуморозной тканью, отмечены аналогичные тенденции: понижение уровней экспрессии онкосупрессорных микроРНК-7, -31, -137, -153, -181, -128, -124 [19; 21; 22] и, напротив - повышение этих показателей онкогенных микроРНК-21, -23а, -221/222 [19; 23]. При этом уровень экспрессии был значительно выше в тканях глиобластом по сравнению с глиомами Grade III. Такая же картина, но без достоверных различий, отмечена для микроРНК-9 в глиомах Grade III и Grade IV [18].

По уровням экспрессии некоторых микроРНК глиомы разной степени злокачественности не только отличаются от паратуморозной ткани, но и друг от друга. Так, например, в ряде случаев олигодендроглиому можно отличить от глиобластомы. В последней уровни экспрессии микроРНК-21, -132, -134, -155, -218 и -409-5р в три, а микроРНК-128 в четыре раза выше по сравнению с олигодендроглиомами [24].

Рассмотрим роль вышеуказанных микроРНК в развитии глиом головного мозга более подробно.

Онкосупрессорная микроРНК-7 задействована в регуляции Akt/PI3K-зависимого и Raf/Ras/ERK/MEK-зависимого сигнальных путей, контролируя процессы, отвечающие за рост и малигнизацию опухоли: инвазию, пролиферацию, миграцию, апоптоз. Visani M. с соавторами зафиксировали снижение экспрессии этой микроРНК в глиомах по сравнению с паратуморозной тканью [21].

Уровень онкосупрессивной микроРНК-9 достоверно повышен в группах I-III степени злокачественности по сравнению с условно нормальными прилежащими тканями мозга, однако для глиобластом статистически значимых различий выявлено не было [18].

Повышенная экспрессия микроРНК-9 приводит к значительному увеличению миграции клеток в опухолевой ткани и превалированию над их пролиферацией, это связано со снижением экспрессии NF1 и CREB. Напротив, снижение экспрессии микроРНК-9 ведет к преобладанию пролиферации клеток над их миграционной способностью [25]. Работами

Gomez G. с соавторами показано, что мишенью для онкосупрессивной микроРНК-9 является ген FOXP1. Повышение его уровня экспрессии *in vitro* в культуре клеток U251 и U373 приводило к стимуляции их роста [26].

При увеличении экспрессии микроРНК-9 повышается резистентность к химиотерапии (темозоломиду), это связано с активацией экспрессии компонентов комплекса SHH множественной устойчивости к лекарствам [27].

МикроРНК-21 является одной из наиболее высокоэкспрессируемых микроРНК в клетках человека, однако ее уровень экспрессии еще больше повышается в тканях глиом [19]. Результаты множества исследований микроРНК-21 свидетельствуют об увеличении примерно в 5~15 раз уровня экспрессии в тканях глиом по сравнению с нормой [19; 21]. В работе Ступака Е.В. с соавторами также было установлено увеличение уровня экспрессии микроРНК-21 более чем в 5 раз в образцах глиобластом (Grade IV) по отношению к паратуморозной тканям мозга. Аналогичные данные получены, по сравнению с астроцитомами Grade III, и в образцах глиобластом. Таким образом, повышение уровня экспрессии микроРНК-21 в тканях глиом пропорционально степени их злокачественности [20]. Онкогенный эффект микроРНК-21 в клетках глиомы человека осуществляется через подавление экспрессии генов-супрессоров опухолей, таких как HNRPK, TAp63, JMY, RECK, TOPORS, TP53BP2, DAXX, TGFBR2/3, PDCD4 и TIMP3 [28]. Повышение экспрессии микроРНК ведет к усилению пролиферации, инвазии и снижению апоптоза клеток опухоли. Кроме того, низкий уровень ее экспрессии, по данным атласа ракового генома (TCGA), слабо ассоциирован с повышенной выживаемостью. Ингибирование микроРНК-21 приводит наряду со снижением экспрессии EGFR к остановке клеточного цикла в фазе G1/S и в конечном итоге к торможению роста опухоли [29].

В глиомах высокой степени злокачественности имеется повышенный уровень экспрессии онкогенной микроРНК-23, приводящей за счет ингибирования экспрессии транскрипционного фактора HOXD10, который регулирует экспрессию MMP-14 к активации инвазии глиальных клеток [23; 30]. Тан X. с соавторами отметили, что увеличение роста глиом связано с повышенными показателями экспрессии микроРНК-23а, зависящей от транскрипционного фактора CREB и подавляющей экспрессию гена PTE [31]. Снижение уровней экспрессии микроРНК-23а и микроРНК-21 *in vitro* в клеточной линии глиомы U138 уменьшало способность опухоли к формированию колоний [23].

МикроРНК-137 является онкосупрессорной, её экспрессия достоверно снижена не только в олигодендроглиальных опухолях II-III, а также и в глиомах III-IV степени злокачественности [15; 32]. Visani M. с соавторами также получили аналогичные результаты, но достоверная разница была найдена в глиомах только между I и IV степенями

злокачественности [33]. В процессе увеличения степени злокачественности глиом (особенно в глиобластомах) происходит снижение уровней экспрессии микроРНК-137, приводящее к активации пролиферации и инвазии клеток опухоли [34].

По данным Ху J. и коллег установлено, что уровень экспрессии микроРНК-153-3р во всех группах глиальных опухолей, по сравнению с контрольной группой, был достоверно снижен [22]. Ее мишенью являются антиапоптозные белки Bcl-2 и Mcl-1.

Для глиом низкой и высокой степени злокачественности характерна активация антиапоптозных механизмов и сигнальных путей, усиливающих выживаемость их клеток. Наряду с этим, микроРНК-153-3р подавляет экспрессию IRS-2-активатора PI3K/AKT-зависимого сигнального пути, также отвечающего за выживаемость клеток этих опухолей. Это свидетельствует о противоопухолевой роли микроРНК-153-3р в развитии данных новообразований [35].

МикроРНК-181a и микроРНК-181b относятся к онкосупрессорным, и дерегуляция их экспрессии вносит свой вклад в проявление злокачественности глиом [27]. Мишенью микроРНК-181a и микроРНК-181b является ген BCL2 [19; 36]. Shi L. с соавторами отмечает снижение уровня экспрессии этих микроРНК в мультиформной глиобластоме, а также отрицательную корреляцию со степенью злокачественности глиом так, что наиболее низкие значения экспрессии достигаются в глиомах II-IV степени злокачественности [16]. Нашими исследованиями также показано, что уровень экспрессии для микроРНК-181b в тканях глиом ниже по сравнению с паратуморозной тканью мозга. Причем его снижение пропорционально повышению степени злокачественности новообразований [20].

Белки p27, p57, а также гены PTEN, TIMP3, PUMA, Cx43, регулирующие клеточный цикл и процессы выживаемости клеток, являются мишенями кластера онкогенных микроРНК-221/222 [37]. В ряде работ была отмечена повышенная экспрессия микроРНК-221, -222 в глиомах [38; 39], способствующая миграции клеток путем понижения регуляции экспрессии РТРμ, а также повышению чувствительности к химиопрепаратам за счет снижения уровня экспрессии MGMT [40]. Нами установлено, что в тканях высокозлокачественных глиом имеется статистически достоверное повышение уровня экспрессии микроРНК-221 по сравнению с условно нормальными прилежащими тканями мозга [20].

МикроРНК-128 – это нейрон-специфическая микроРНК, участвующая в дифференцировке нервной ткани, в злокачественных глиомах, таких как глиобластома. Она выступает как онкосупрессор [17; 41]. Мишенью данной микроРНК выступает фактор транскрипции E2F3a, снижение уровня её экспрессии ингибирует пролиферацию клеток опухоли и клеточный цикл [42]. Zhang Y. с соавторами в своих работах показали, что

уровень ее экспрессии в глиомах снижен по сравнению с уровнем в паратуморозной ткани [17; 42].

МикроРНК-124 является онкосупрессивной, она участвует в дифференцировании нейронов. Установлено, что уровень ее экспрессии снижен не только в глиобластомах и олигодендроглиомах, но и в медуллобластомах [43-45]. Уровень экспрессии микроРНК-124 статистически достоверно снижается в глиомах (Grade III) и в глиобластомах по сравнению с паратуморозной тканью [20]. Она регулирует клеточный цикл в фазе G0/G1, а также ингибирует киназу CDK6, которая стимулирует ангиогенез [15; 28], ведущий к возникновению новообразованных сосудов. Последние играют ведущую роль в дальнейшем росте новообразований и их метастазировании [46]. Трансфекция микроРНК-124 в клеточные линии глиом приводит к уменьшению миграции клеток [47].

При исследовании уровней экспрессии микроРНК-31 в тканях глиом высокой степени злокачественности было установлено статистически достоверное их снижение в опухолевой ткани по сравнению с условно нормальными прилежащими мозговыми тканями [20]. В культуре клеток глиомы данная микроРНК ингибирует не только миграцию клеток и опосредованно влияет на активацию транскрипционного фактора NF-kB, ангиогенез, но и уровень E-кадгерина, связанного с эпителиально-мезенхимальным переходом [48; 49]. МикроРНК-31 выступает в качестве онкосупрессора, и ее уровень может коррелировать с предрасположенностью опухоли к инвазии и метастазированию [20].

Изложенные выше суммированные литературные данные о роли микроРНК в глиомах головного мозга и степени злокачественности глиом мы представили в виде таблицы.

МикроРНК и регулируемые им процессы

МикроРНК	Уровень экспрессии	Регулируемые процессы
микроРНК-21 (онкоген)	Экспрессия повышается в глиомах пропорционально степени злокачественности	Пролиферация (+), миграция (+), инвазия (+), апоптоз (-), резистентность к темозоломиду (+), радиорезистентность (+)
микроРНК-23а (онкоген)	Уровень экспрессии повышается в глиомах Grade III и IV	Пролиферация (+), инвазия (+), апоптоз (-), миграция (+)
микроРНК-221/222 (онкоген)	Уровень экспрессии в глиомах повышается Grade I-IV	Пролиферация (+), инвазия (+), апоптоз (-), резистентность к темозоломиду (+), радиорезистентность (+)
микроРНК-7 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии в глиомах снижается Grade I-IV	Миграция (-), инвазия (-), радиорезистентность (-).
микроРНК-9 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии повышается в глиомах Grade I, II, III	Миграция (-/+), пролиферация (+/-), радиорезистентность (+), рост опухолевых клеток (-)
микроРНК 31 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии снижается в глиомах Grade III-IV	Пролиферация (-), инвазия (-)
микроРНК-124	Уровень экспрессии снижается в	Ангиогенез (-), инвазия (-),

(онкосупрессор)	глиомах Grade III–IV	метастазирование (–), клеточный цикл (–)
микроРНК-128 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии снижается в глиомах Grade I–IV	Пролиферация (–), ангиогенез (–), апоптоз (+), дифференцировка (+)
микроРНК-137 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии снижается в глиомах Grade III и IV	Пролиферация (–), миграция (–), инвазия (–)
микроРНК-153 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии снижается в глиомах Grade I–IV	Пролиферация (–), апоптоз (+)
микроРНК-181 (онкосупрессор)	Уровень экспрессии снижается в глиомах Grade I–IV пропорционально степени злокачественности	Инвазия (–), апоптоз (+), радиорезистентность (+)

Заключение

К настоящему времени накоплен большой опыт по определению уровня экспрессии микроРНК в тканях глиом головного мозга человека с применением различных методов. Но есть определенные препятствия, которые ограничивают применение этих методов при использовании микроРНК в клинической диагностике. Во-первых, это связано с тем, что многие исследования выполнены на малых группах пациентов с разной гистологической структурой опухолей головного мозга. Во-вторых, глиомы головного мозга являются гетерогенными новообразованиями, что осложняет интерпретацию полученных данных и подбор микроРНК, которые могли бы выступать в качестве диагностических маркеров. В связи с этим важной задачей является стандартизация методов определения уровней экспрессии микроРНК и подбора оптимальных референсных генов. Для получения достоверных данных необходимы масштабные перспективные исследования для определения роли микроРНК в онкогенезе глиом и подтверждении их эффективности, как биомаркеров в диагностике нейроэпителиальных опухолей мозга. Продолжающееся углубленное изучение молекулярно генетических характеристик глиом на основе исследования роли микроРНК в онкогенезе является, как нам представляется, перспективным направлением в определении молекулярных механизмов опухолевого роста для назначения своевременной и адекватной адьювантной терапии в комплексном лечении, а также прогноза течения онкозаболевания.

Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Васильева И.Г., Главацкий А.Я. Глиомы головного мозга. Киев: УИПК «ЕксОб», 2007. 636 с.
2. Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с

данной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1997. 23 с.

3. Олюшин В.Е., Филатов М.В., Улитин А.Ю., Бажанов С.П. Специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными глиомами. Санкт-Петербург: Знакъ, 2012. 212 с.
4. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Hirschwald. Berlin. 1863. Электронный ресурс. URL: https://reader.digitale-sammlungen.de/de/fs1/object/display/bsb10475278_00007.html (дата обращения: 20.11.2018).
5. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.*, 2007. vol. 114. no. 2. P. 97-109.
6. Keles G.E., Lamborn K, Berger M.S. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *Neurosurgery.* 2001. vol. 95. P.735-745.
7. Bhattacharjee A.K., Nagashima T., Kondoh T., Tamaki N. Quantification of early blood-brain barrier disruption by in situ brain perfusion technique. *Brain Res. Protoc*, 2001. vol. 2. P. 126-131.
8. Колотов К.А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга // Медицинский альманах. 2012. Т. 23, № 4. С. 66-69.
9. Gammeltoft S. Insulin-like growth factors in the nervous system: evolution, fetal development, maintenance and tumor formation. The insulin-like growth factors and their regulatory proteins, ed. D. LeRoith. NY, Elsevier Science. 1994. P. 295-305.
10. Mittler M.A., Walters B.C., Stopa E.G. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg.* 1996. vol. 85. no. 6. P. 1091-1094.
11. Krutovskikh V.A., Herceg Z. Oncogenic microRNAs (OnkomiRs) as a new class of cancer biomarkers. *Bioessays*, 2010. vol. 32. no. 1. P. 894-904.
12. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*, 2004. vol. 431. no. 700. P. 350-355.
13. Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Ashurst J.L., Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res.* 2004. vol. 14. no. 10A. P. 1902-1910.
14. Andorfer C.A., Necela B.M., Thompson E.A., Perez E.A. MicroRNA signatures: clinical biomarkers for the diagnosis and treatment of breast cancer. *Trends Mol Med.* 2011. vol.17. no. 6. P. 313-319.
15. Silber J., Lim D.A., Petritsch C., Persson A.I., Maunakea A.K., Yu M., Vandenberg S.R., Ginzinger D.G., James C.D., Costello J.F., Bergers G., Weiss W.A., Alvarez-Buylla A., Hodgson J.G. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce

differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med.* 2008. vol. 6. no 14. DOI: 10.1186/1741-7015-6-14.

16. Shi L., Cheng Z., Zhang J., Li R., Zhao P., Fu Z., You Y. hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells. *Brain Res.* 2008. vol. 1236. P. 185-193.

17. Godlewski J., Nowicki M.O., Bronisz A., Williams S., Otsuki A., Nuovo G., Raychaudhury A., Newton H.B., Chiocca E.A., Lawler S. Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cellrenewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal. *Cancer Res.* 2008. vol. 68. P. 9125-9130.

18. Nass D., Rosenwald S., Meiri E., Gilad S., Tabibian-Keissar H., Schlosberg A., Kuker H., Sion-Vardy N., Tobar A., Kharenko O., Sitbon E., LithwickYanai G, Elyakim E., Cholakh H., Gibori H., Spector Y., Bentwich Z., Barshack I., Rosenfeld N. MiR-92b and miR-9/9* are specifically expressed in brain primary tumors and can be used to differentiate primary from metastatic brain tumors. *Brain Pathol.* 2009. vol. 19. no. 3. P. 375-383.

19. Conti A., Aguenouz M., La Torre D., Tomasello C., Cardali S., Angileri F.F., Maio F., Cama A., Germanò A., Vita G., Tomasello F. miR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II-IV astrocytic tumors. *J. Neurooncol.* 2009. vol. 93. no. 3. P. 325-332.

20. Ступак Е.В., Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Ахмерова Л.Г., Ступак В.В., Мишинов С.В., Копорушко Н.А., Петрова Ю.В., Пустаханов В.В., Иванов М.К., Жумулёв И.Ф., Колесников Н.Н. Значение профиля мРНК в диагностике злокачественных глиом головного мозга // *Российский нейрохирургический журнал.* 2016. Т. 8, № 2. С. 54-58.

21. Visani M., de Biase D., Marucci G., Taccioli C., Baruzzi A. Pession Definition of miRNAs expression profile in glioblastoma samples: the relevance of non-neoplastic brain reference. *PLoS One.* 2013. vol. 8. no. 1. P. e55314.

22. Xu J., Liao X., Wong C. Downregulations of B-cell lymphoma 2 and myeloid cell leukemia sequence 1 by microRNA 153 induce apoptosis in a glioblastoma cell line DBTRG-05MG. *Int. J. Cancer.* 2010. vol. 126. no. 4. P. 1029-1035.

23. Rao S.A., Santosh V., Somasundaram K. Genome-wide expression profiling identifies deregulated miRNAs in malignant astrocytoma. *Mod Pathol.* 2010. vol. 23. no. 10. P. 1404-1417.

24. Lages E., Guttin A., Atifi M. E., Ramus C., Ipas H., Dupre I., Rolland D., Salon C., Godfraind C., de Fraipont F., Dhobb M., Pelletier L., Wion D., Gay E., Berger F., Issartel J.P. MicroRNA and target protein patterns reveal physiopathological features of glioma subtypes. *PLoS One.* 2011. vol. 6. no. 5. P. e20600.

25. Tan X., Wang S., Yang B., Zhu L., Yin B., Chao T., Zhao J., Yuan J., Qiang B., Peng X. The CREB-miR-9 negative feedback minicircuitry coordinates the migration and proliferation of

glioma cells. PLoS One. 2012. vol. 7. no. 11. P. e49570.

26. Gomez G.G., Volinia S., Croce C.M., Zanca C., Li M., Emmett R., Gutmann D.H., Brennan C.W., Furnari F.B., Cavenee W.K. Suppression of microRNA-9 by mutant EGFR signaling upregulates FOXP1 to enhance glioblastoma tumorigenicity. *Cancer Res.* 2014. vol. 74. no. 5. P. 1429-1439.
27. Munoz J.L., Rodriguez-Cruz V., Ramkissoon S.H., Ligon K.L., Greco S.J., Rameshwar P. Temozolomide resistance in glioblastoma occurs by miRNA-9-targeted PTCH1, independent of sonic hedgehog level. *Oncotarget.* 2015. vol. 6. no. 2. P. 1190-1201.
28. Kollmann K., Heller G., Schneckenleithner C., Sexl V. A kinase-independent function of CDK6 links the cell cycle to tumor angiogenesis. *Cancer Cell.* 2013. vol. 24. no. 2. P. 167-181. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.07.012.
29. Zhou X. Ren Y., Moore L., Mei M., You Y, Xu P., Wang B., Wang G., Jia Z., Pu P., Zhang W., Kang C. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. *Laboratory Investigation.* 2010. vol. 90. no. 2. P. 144-155. DOI: 10.1038/labinvest.2009.126.
30. Hu X., Chen D., Cui Y., Li Z., Huang J. Targeting microRNA-23a to inhibit glioma cell invasion via HOXD10. *Sci Rep.* 2013. vol. 3. P. 3423.
31. Tan X. Wang S., Zhu L., Wu C., Yin B., Zhao J., Yuan J., Qiang B., Peng X. cAMP response element-binding protein promotes gliomagenesis by modulating the expression of oncogenic microRNA-23a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012. vol. 109. no. 39. P. 15805-15810.
32. Li K.K., Yang L., Pang J.C., Chan A.K., Zhou L., Mao Y., Wang Y., Lau K.M., Poon W.S., Shi Z., Ng H.K. MIR-137 suppresses growth and invasion, is downregulated in oligodendroglial tumors and targets CSE1L. *Brain Pathol.* 2013. vol. 23. no. 4. P. 426-439.
33. Visani M., de Biase D., Marucci G., Cerasoli S., Nigrisoli E., BacchiReggiani M.L., Albani F., Baruzzi A., Pession A. Expression of 19 microRNAs in glioblastoma and comparison with other brain neoplasia of grades I-III. *Mol Oncol.* 2014. vol. 8. no. 2. P. 417-430.
34. Li K.K., Yang L., Pang J.C., Chan A.K., Zhou L., Mao Y., Wang Y., Lau K.M., Poon W.S., Shi Z., Ng H.K. MIR-137 suppresses growth and invasion, is downregulated in oligodendroglial tumors and targets CSE1L. *Brain Pathol.* 2013. vol. 23. no. 4. P. 426-439.
35. Xu J., Liao X., Lu N., Liu W., Wong C.W. Chromatin-modifying drugs induce miRNA-153 expression to suppress Irs-2 in glioblastoma cell lines. *Int J Cancer.* 2011. vol. 129. no. 10. P. 2527-2531.
36. Chen G., Zhu W., Shi D., Lv L., Zhang C., Liu P., Hu W. MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bcl-2. *Oncol Rep.* 2010. vol. 23. no. 4. P. 997-1003.

37. Hao J., Zhang C., Zhang A., Wang K., Jia Z., Wang G., Han L., Kang C., Pu P. miR-221/222 is the regulator of Cx43 expression in human glioblastoma cells. *Oncol Rep.* 2012. vol. 27. P. 1504-1510.
38. Galardi S., Mercatelli N., Farace M.G., SCiafre. A. NF-kB and c-Jun induce the expression of the oncogenic miR-221 and miR-222 in prostate carcinoma and glioblastoma. *Nucleic Acids Res.* 2011. vol. 39. no. 9. P. 3892-3902.
39. Quintavalle C., Garofalo M., Zanca C., Romano G., Iaboni M., del Basso De Caro M., Martinez-Montero J.C., Incoronato M., Nuovo G., Croce C.M., Condorelli G. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTPmu. *Oncogene.* 2012. vol. 31. no. 7. P. 858-868.
40. Quintavalle C., Donnarumma E., Iaboni M., Roscigno G., Garofalo M., Romano G., Fiore D., De Marinis P., Croce C.M., Condorelli G. effect of miR-21 and miR-30b/c on TRAIL-induced apoptosis in glioma cells. *Oncogene.* 2013. vol. 32. no. 34. P. 4001-4008.
41. Ciafre S.A., Galard S., Mangiola A., Ferracin M., Liu C.G., Sabatino G., Negrini M., Maira G., Croce C.M., Farace M.G. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005. vol. 334. P. 1351-1358.
42. Zhang Y., Chao T., Li R., Liu W., Chen Y., Yan X., Gong Y., Yin B., Liu W., Qiang B., Zhao J., Yuan J., Peng X. MicroRNA-128 inhibits glioma cells proliferation by targeting transcription factor E2F3a. *J Mol Med (Berl).* 2009. vol. 87. no. 1. P. 43-51.
43. Conaco C., Otto S., Han J.J., Mandel G. Reciprocal actions of REST and a microRNA promote neuronal identity. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. vol. 103. no. 7. P. 2422-2427.
44. Nelson, P.T., Baldwin, D.A., Kloosterman, W.P., Kauppinen, S., Plasterk, R.H., Mourelatos Z., RAKE and LNA-ISH reveal microRNA expression and localization in archival human brain. *Rna.* 2006. vol.12. P. 187-191.
45. Ferretti E., De Smaele E., Po A., Di Marcotullio L., Tosi E., Espinola M.S., Di Rocco C., Riccardi R., Giangaspero F., Farcomeni A., Nofroni I., Laneve P., Gioia U., Caffarelli E., Bozzoni I., Screpanti I., Gulino A. MicroRNA profiling in human medulloblastoma. *Int. J. Cancer.* 2009. vol. 124. P. 568-577.
46. Louis D.N. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol.* 2006. vol. 1. P. 97-117.
47. Fowler A., Thomson D., Giles K., Maleki S., Mreich E., Wheeler H., Leedman P., Biggs M., Cook R., Little N., Robinson B., McDonald K. MiR-124a is frequently down-regulated in glioblastoma and is involved in migration and invasion. *Eur. J. Cancer.* 2011. vol. 47. no. 6. P. 953-963. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.11.026.
48. Rajbhandari R., McFarland B.C., Patel A., Gerigk M., Gray G.K., Fehling S.C., Bredel M.,

Berbari N.F., Kim H., Marks M.P., Meares G.P., Sinha T., Chuang J., Benveniste E.N., Nozell S.E. Loss of tumor suppressive microRNA-31 enhances TRADD/NF- κ B signaling in glioblastoma. *Oncotarget*. 2015. vol. 19. no. 6. P. 17805-17816.

49. Nogueira L., Ruiz-Ontañón P., Vazquez-Barquero A., Lafarga M., Berciano M.T., Aldaz B, Grande L., Casafont I., Segura V., Robles E.F., Suarez D., Garcia L.F., Martinez-Climent J.A., Fernandez-Luna J.L. Blockade of the NF κ B pathway drives differentiating glioblastoma-initiating cells into senescence both in vitro and in vivo. *Oncogene*. 2011. vol. 30. no. 32. P. 3537-3548. DOI: 10.1038/onc.2011.74.