

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-311-318>



Микро-РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при медуллобластомах

О.А. Бейлерли^{1*}, И.Ф. Гареев¹, А.Б. Алышов², В.В. Кудряшов³

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский кардиологический центр, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Западный китайский госпиталь Сычуаньского университета, Китай, провинция Сычуань, Чэнду

* **Контакты:** Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru

Бейлерли Озал Арзуман оглы — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Гареев Ильгиз Фанилевич — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Алышов Агаш Беймирза оглы — orcid.org/0000-0001-7249-0713

Кудряшов Валентин Вадимович — отделение гастроэнтерологии, orcid.org/0000-0003-2444-9104

Аннотация

Медуллобластомы (МБ) — наиболее частые злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей, которые всегда требуют агрессивной терапии. Являются устойчивым заболеванием, что связано с высокой заболеваемостью и смертностью. Клинические и гистологические особенности опухоли используются для классификации новообразования и прогнозирования заболевания. Несмотря на значительные успехи, молекулярная основа МБ до конца не изучена. Микро-РНК (miRNAs) представляют собой короткие некодирующие РНК (нкРНК), которые функционируют в качестве ключевых регуляторов разнообразных биологических процессов, таких как развитие, дифференцировка, метаболизм, пролиферация и апоптоз, негативно регулируя гены на посттранскрипционном уровне. Аберрантная экспрессия miRNAs коррелирует с различными видами рака. Эта измененная экспрессия может возникать в результате мутации, метилирования, делеции и усиления областей, кодирующих miRNA. В этом обзоре мы обсудим роль miRNAs в медуллобластоме и их потенциальное применение в диагностике, прогнозе и терапии данной злокачественной опухоли. Будучи быстро развивающейся областью биомедицинских наук, исследования miRNAs окажут революционное влияние на лечение МБ.

Ключевые слова: медуллобластома, микро-РНК, новообразования центральной нервной системы, генетическая гетерогенность, биомаркеры, канцерогенез, гены супрессоры, терапевтические мишени

Для цитирования: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Алышов А.Б., Кудряшов В.В. Микро-РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при медуллобластомах. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):311–318. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-311-318>

MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Medulloblastomas

Ozal A. Beylerli —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-6149-5460

Ilgiz F. Gareev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology with Courses of
Oncology and Pathological
Anatomy for Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-4965-0835

Agash B. Alyshov —
orcid.org/0000-0001-7249-0713

Valentin V. Kudriashov —
Department of
Gastroenterology,
orcid.org/0000-0003-2444-9104

Ozal A. Beylerli^{1*}, Ilgiz F. Gareev¹, Agash B. Alyshov², Valentin V. Kudriashov³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Cardiology Centre, Ufa, Russian Federation

³ West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan province, China

* **Correspondence to:** Ozal A. Beylerli, e-mail: obeylerli@mail.ru

Abstract

Medulloblastomas (MBs) are the most common malignant neoplasms of the central nervous system in children. MB is a persistent disease associated with a high level of morbidity and mortality, thus requiring aggressive therapeutical approaches. Clinical and histological features of tumours are used for their classification and prognosis. Despite significant progress in the study of MB, its molecular basis remains to be fully understood. MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNAs (ncRNAs) that function as key regulators of various biological processes, including the development, differentiation, metabolism, proliferation and apoptosis of cells. MiRNAs regulate genes at the post-transcriptional level. Aberrant expression of miRNAs correlates with various cancers. This altered expression may result from mutation, methylation, deletion and amplification of miRNA coding regions. In this review, we discuss the role of miRNAs in MB and their potential use in the diagnosis, prognosis and treatment of this malignant tumour. As a fast-growing field in biomedical sciences, miRNAs studies will revolutionize the treatment of MB.

Keywords: medulloblastoma, microRNA, central nervous system neoplasms, genetic heterogeneity, biomarkers, carcinogenesis, suppressor genes, therapeutic targets

For citation: Beylerli O.A., Gareev I.F., Alyshov A.B., Kudriashov V.V. MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Medulloblastomas. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):311–318. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-311-318>

Введение

Медуллобластомы (МБ) — наиболее распространенные злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей с заболеваемостью примерно 0,5 на 100 000 детей младше 15 лет [1, 2]. Среди детских опухолей ЦНС медуллобластома является наиболее частой и составляет около 20 % всех опухолей головного мозга [3]. Клиническое ведение МБ зависит от нескольких факторов, включая молекулярную и гистопатологическую опухолевую подгруппу, стадию, степень резекции и локализации, а также общее состояние здоровья пациента. Стратегии лечения являются агрессивными, состоят из комбинации хирургической резекции, лучевой терапии, химиотерапии и трансплантации стволовых клеток / костного мозга. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, МБ имеет летальный исход в 35–40 % случаев. Пациенты, которые выживают, часто страдают от долгосрочных побочных эффектов, включая интеллектуальные нарушения и нарушения развития, вызванные интенсивной терапией, применяемой к развивающемуся мозгу детей [4]. Хотя в многочисленных исследованиях были выявлены различные сигнальные пути, которые способствуют инициации, поддержанию и прогрессированию МБ, лежащие в ее основе молекулярные механизмы, ответственные за онкогенез опухоли, в основном неизвестны [5, 6].

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в понимании биологии МБ, это все еще гетерогенное заболевание с другим молекулярным поведением. Поэтому необходимо приложить больше усилий для определения наиболее значимых прогностических факторов стратификации, а также для выявления биологических изменений, которые могут стать мишенями для молекулярно-специфической терапии, способствующей снижению вредных и долгосрочных эффектов существующих стратегий лечения. Появляется все большее число малых молекул РНК, в частности микро-РНК (miRNAs), и расхождение в установлении ключевой роли этих молекул при заболеваниях человека, главным образом раке [7]. Несмотря на то что miRNAs участвует в онкогенезе ряда различных опухолей [8, 9], знания о прогностическом, диагностическом и терапевтическом целевом потенциале этих молекул при раке головного мозга, особенно МБ, все еще находятся в начале. MiRNAs представляют собой эволюционно консервативный класс малых некодирующих РНК, которые посттранскрипционно подавляют экспрессию генов посредством специфических для последовательности взаимодействий с 3'-UTRs мРНК-мишеней [10]. Функция miRNA определяется генами, на которые она нацелена, и эффектами, которые используются для ее экспрессии. Данная miRNA может нацеливаться на несколько сотен генов, и около 60 % мРНК имеют предсказанные сайты связывания для одной или нескольких miRNAs в их UTR. Для miRNAs были идентифицированы два основных механизма сплайсинга: miRNAs могут ингибировать трансляцию, подавляя инициацию/элонгацию трансляции, или могут способствовать деградации мРНК. Одним из наиболее интересных аспектов

биологии miRNAs является то, что одна отдельная miRNA может регулировать множество генов, которые участвуют в специфическом сигнальном каскаде или клеточном механизме, что делает miRNAs мощными биологическими регуляторами. Частая aberrантная экспрессия и функциональное значение miRNAs в раковых опухолях человека, включая опухоли детской нервной системы, и доступность высокочувствительных методов измерения экспрессии выдвинули эти небольшие клеточные компоненты в ряды идеальных измеримых биомаркеров опухоли и предпочтительных лекарственных препаратов-мишеней [11].

В этом обзоре освещены основные выводы из существующей литературы о микро-РНК и обсуждено их значение в онкогенезе МБ. Кроме того, представлено потенциальное использование miRNAs в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, а также мишеней для терапии.

Микро-РНК и рак

miRNAs участвуют в регуляции возрастающего числа клеточных функций, и aberrантная экспрессия miRNAs приводит к различным патологическим нарушениям, особенно к раку. За последние несколько лет было опубликовано огромное количество литературы о роли микро-РНК в биологии рака. Первые доказательства участия miRNAs в раке человека получены из исследований хронического лимфолейкоза, где частые делеции в хромосомной области 13q14 и подавление miR-15 и miR-16 наблюдались примерно у 69 % пациентов [12]. miRNAs могут быть онкогенными или действовать как супрессоры опухолей, воздействуя на мРНК супрессоров опухолей или онкогенов; онкогенные микро-РНК активируются, а miRNA-супрессоры опухолей подавляются при раке [13, 14]. Общая важность miRNAs при раке подчеркивается тем фактом, что приблизительно 50 % всех генов miRNA расположены в хрупких участках генома или в областях, которые обычно амплифицируются или удаляются при раке человека [15]. Изменения экспрессии miRNAs — не исключение, а правило при раке человека. Фактически сигнатуры экспрессии miRNAs не только позволяют различать нормальные и раковые ткани и идентифицировать ткани происхождения, но также могут с высокой точностью различать различные подтипы конкретного рака [16, 17]. Что еще более важно, профили miRNAs могут предсказать результаты заболевания или реакцию на терапию. Например, уровни экспрессии miR-155 и let-7a являются полезными предикторами плохого исхода заболевания при раке легкого [18]; miR-143 был независимым прогностическим биомаркером колоректального рака у пациентов агрессивного типа KRAS [19]. Учеными также была доказана важность микро-РНК как прогностических биомаркеров при астроцитоме человека [20]. Уровни экспрессии miRNAs также можно использовать для прогнозирования специфического ответа лекарственного средства на скрининг пациентов, которые реагируют на конкретную терапию. Например, экспрессия miR-21 достаточна

для прогнозирования плохой реакции на гемцитабин у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших лечение [21]. Несмотря на большой объем информации, собранной об aberrантной экспрессии miRNAs при раке, остается недостаточное понимание функциональной важности этих aberrаций.

Биологическая значимость микро-РНК в медуллобластомах

МБ являются первичными злокачественными эмбриональными опухолями центральной нервной системы и представляют более одной пятой всех педиатрических опухолей головного мозга [22, 23]. В то время как прогноз традиционно основывался на общепринятой гистопатологии и клинической стадии, в последние годы стало очевидно, что биология опухоли играет важную роль в прогнозировании выживаемости [24]. Последние достижения в области молекулярной биологии и интегрированной геномики привели к лучшему пониманию генетических аномалий и изменений в клеточных сигнальных путях, связанных с МБ. Были идентифицированы четыре отдельные молекулярные подгруппы МБ (WNT, SHH, группа 3 и группа 4) [25–27]. Профилирование этих подгрупп выявило различные геномные события, некоторые из которых представляют собой прогностические биомаркеры, а также мишени для терапии [28, 29]. В частности, стратификация пациентов в соответствующие подгруппы имеет сильное прогностическое значение, когда в терапии может быть деэскалация у пациентов с благоприятным прогнозом, а усиленная терапия или новые агенты могут рассматриваться у пациентов с плохим прогнозом [30]. Однако, несмотря на значительный прогресс, все еще требуются дополнительные усилия для точной настройки выявления конкретных биологических изменений, которые могут быть направлены на молекулярно-специфическую терапию. В этом сценарии исследования miRNAs появляются вместе с установленными данными относительно ключевой роли данных молекул в этом раке. Несмотря на то что miRNAs участвуют в онкогенезе целого ряда различных опухолей, знания о прогностическом, диагностическом и/или терапевтическом потенциальном целевом потенциале этих молекул при раке головного мозга, особенно МБ, все еще находятся на ранней стадии [31].

Микро-РНК как онкогены при медуллобластомах

Клеточный цикл и пути апоптоза являются одной из основных мишеней онкогенных микро-РНК при МБ. MiRNAs, принадлежащие к кластеру miR-17–92, а именно miR-17, miR-18A, miR-19A/B, miR-20A и miR-92A, часто активируются в образцах МБ [32, 33]. Было обнаружено, что локус кодирования амплифицируется в 6 % образцов МБ, преимущественно в SHH МБ [33]. Кроме того, предполагается, что кластер miR17-92 регулируется MYCN, геном, часто амплифицированным в SHH МБ, а избыточная экспрессия этого кластера способствует пролиферации клеток даже в отсутствие передачи

сигналов SHH [33]. Также ряд исследований показал, что использование ингибитора anti-miRNA-17-92 снижало скорость роста опухолевых клеток *in vitro*, а делеция miRNA-17-92 предотвращала развитие опухоли в мышинной модели SHH МБ, подчеркивая онкогенную роль miRNA-17-92 [34, 35]. Было обнаружено, что другая пролиферативная miRNA, miR-10b, активируется в МБ, экспрессирующих ERBB2 (HER2), а также в линиях клеток SHH МБ и МБ 3 группы. Было обнаружено, что экспрессия miR-10b положительно коррелирует с экспрессией антиапоптотического гена BCL2, в петле положительной обратной связи, поскольку выключение одного подавляет экспрессию другого [36]. Авторы предположили, что miR-10b важен для усиления экспрессии BCL2, тем самым способствуя пролиферации и ингибируя апоптоз. Метастазирование является плохим прогностическим явлением в МБ. Было показано, что miR-21, активированный в МБ по сравнению со здоровым мозжечком, способствует миграции и метастазированию путем нацеливания на ген-супрессор метастазирования PDCD4 [32, 37]. Выключение miR-21 активировало PDCD4, E-cadherin и TIMP2 и, следовательно, подавляя MAP4K1 и JNK. Было также обнаружено, что другой кластер miRNA, связанный с метастазированием, miR183-96-182, часто встречается вместе с амплификациями MYC. Кроме того, было показано, что кластерные гены играют прометагастическую роль путем регуляции дивергентной передачи сигналов AKT1/2 [38, 39]. В модели SHH-МБ мышей активация кластера часто ассоциировалась с потерей Pten, и кластерные гены действовали, передавая сигналы SHH для стимулирования пролиферации [40].

Микро-РНК как супрессоры опухоли при медуллобластомах

MiRNAs могут влиять на канцерогенез, выступая в роли супрессоров опухолей, и, таким образом, играть роль в прогрессировании заболевания, регулируя рост, дифференцировку, апоптоз и миграцию клеток. Weeraratne и соавт. сообщили, что miR-34a индуцирует клеточный апоптоз, вызывает остановку G2 и восстанавливает хемочувствительность при медуллобластомах, которые были частично опосредованы посттранскрипционной репрессией семейства онкогенных генов MAGE-A. Репрессия MAGE-A с помощью miR-34a приводила к увеличению экспрессии p53, что указывает на петлю положительной обратной связи между miR-34a и p53 через семейство генов MAGE-A [41]. Кроме того, de Antonellis и соавт. наблюдали, что miR-34a повреждает опухолевые клетки CD15⁺/CD133⁺, способствует нейрональной дифференцировке в МБ путем нацеливания на Dll1 (notch ligand delta-like 1) *in vitro* и ингибирует рост опухоли *in vivo* [42]. Pierson и соавт. были первой группой, сообщившей об участии miR-124 в МБ. Они обнаружили, что экспрессия miR-124 была значительно снижена в клетках МБ по сравнению с нормальным мозжечком взрослого человека и что miR-124 был негативным регулятором протоонкогена CDK6. Транскрипция miR-124 значительно снижала рост клеток

МБ, но не изменяла апоптоз [43]. Функция miR-124 при МБ была также подтверждена другой исследовательской группой. Li и соавт. сообщили, что miR-124 является опухолевым супрессором при МБ, потому что он был значительно подавлен при МБ, а восстановление функции miR-124 ингибировало пролиферацию опухолевых клеток путем нацеливания на SLC16A1. Было показано, что SLC16A1 выделяет молочную кислоту во время аэробного гликолиза, а ингибирование SLC16A1 приводит к снижению внутриклеточного pH до летального уровня [44]. Ferretti и соавт. сообщили, что miR-125b, miR-324-5p и miR-326 подавлялись при опухолях Gli1^{high} и подавляли рост опухолевых клеток путем нацеливания на Smo и Gli1. Экспрессия этих трех микро-РНК также коррелировала с состоянием дифференцировки предшественника клеток мозжечковых гранул *in vitro*; их экзогенная экспрессия снижает SHH-опосредованную клеточную пролиферацию и способствует росту нейритов [45].

Venkataraman и соавт. показали, что miR-128a ингибирует рост клеток медуллобластомы путем нацеливания на онкогенный Vmi-1. Кроме того, miR-128a изменяет внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние опухолевых клеток и способствует клеточному старению [46]. Weeraratne и соавт. сообщили, что выключение полного кластера miR-183~96~182 привело к обогащению генов, связанных с апоптозом, и нарушению регуляции сигнальной оси PI3K/AKT/mTOR, тогда как сохраненная экспрессия кластера miR-183~96~182 привела к относительному обогащению генов путей, связанных с миграцией, метастазированием, эпителиально-мезенхимальным переходом и дисфункцией репарации ДНК в клетках МБ [38]. Gokhale и соавт. обнаружили, что сверхэкспрессия miR-193a и miR-224 ингибирует пролиферацию, повышает радиационную чувствительность и снижает независимый от прикрепления рост клеток МБ. Они также выделили другие сверхэкспрессированные miRNAs, которые могут обладать потенциальной активностью, подавляющей опухоль/метастазирование, такие как miR-193a и miR-148a, в МБ, связанных с передачей сигналов WNT [47]. Garzia и соавт. обнаружили, что miR-199b-5p негативно регулирует скорость пролиферации клеток медуллобластомы и уменьшает субпопуляцию стволовых клеток МБ (CD133⁺) путем подавления экспрессии Notch эффекторного HES1 *in vitro* и ухудшает образование опухоли *in vivo*, поддерживая использование miR-199b-5p в качестве адьювантной терапии после операции в сочетании с лучевой и химиотерапией [48].

Потенциальная роль miRNAs в терапии медуллобластомы

Современные данные указывают на то, что дерегуляция miRNAs распространена при раке человека. Открытие miRNAs с онкогенными или опухолеподавляющими функциями повышает возможность использования этих молекул РНК для терапевтического вмешательства и разработки новых методов лечения. Повышенная регуляция онкогенных микро-РНК может быть снижена

с использованием антисмысловых олигонуклеотидов miRNAs, тогда как подавленная miRNAs, супрессор опухоли, может быть дополнена миметиками miRNAs. Соответствующие микро-РНК могут быть введены в системный кровоток или в часть тела (например, в брюшную полость или конечность), или непосредственно в опухоль. Альтернативно терапевтическое средство на основе микро-РНК может быть введено в стволовые клетки или клетки-предшественники, которые впоследствии будут использоваться для трансплантации. de Antonellis и соавт. обнаружили, что избыточная экспрессия miR-34a, введенного в клетки аденовирусами, снижает опухолевую нагрузку в ксенотрансплантатах мозжечка у мышей, демонстрируя тем самым противоопухолевую роль miR-34a *in vivo* [42]. Garzia и соавт. показали, что опухолевая нагрузка на МБ была снижена на модели ксенотрансплантата, которая была инфицирована аденовирусом, экспрессирующим miR-199b-5p, поддерживая использование miR199b-5p в качестве адьювантной терапии после операции в сочетании с лучевой и химиотерапией для улучшения противоопухолевой терапии и качества жизни у пациентов с МБ [48]. Эти результаты показывают потенциальное использование miRNAs в качестве мишеней для терапии МБ. Однако, поскольку наше понимание роли miRNAs в МБ все еще ограничено, использование miRNAs в лечении пациентов с МБ остается неопределенным. Кроме того, необходимы широкие доклинические исследования безопасности и токсичности, прежде чем лечение на основе микро-РНК можно будет рассмотреть у людей.

Заключение

Разработка методов с высокой пропускной способностью и анализ всех биологических молекул приводят к более широкому и глубокому пониманию их участия при некоторых заболеваниях человека. В своем обзоре мы выдвинули на первый план доказательства того, что miRNAs являются ключевым молекулярным фактором в патогенах МБ и возможно потенциальное использование этих молекул в качестве биомаркеров диагностики, прогноза и терапии. Несмотря на новое понимание МБ в отношении miRNAs, регуляция этих молекул как терапевтический подход все еще находится в зачаточном состоянии. Более того, после того как большая часть этих результатов была обнаружена в исследованиях *in vitro*, необходимы дополнительные исследования *in vivo* на моделях МБ и обширных доклинических подходах, чтобы прояснить ключевую роль miRNAs в патогенезе МБ и установить ее безопасность и реальную важность как терапевтической мишени. Более того, miRNAs обладают характеристикой регуляции сотен мРНК, поэтому идентификация мишеней, участвующих в дерегулированной сети miRNA-mRNA, будет иметь ключевое значение для выяснения новых молекулярных путей, которые также могут быть использованы для новых терапевтических подходов при МБ. Большая проблема состоит в способности ученых приблизить результаты, полученные в крупномасштабных исследованиях, к обычной диагностике.

Итак, miRNAs являются основными регуляторами уровней экспрессии мРНК и часто дерегулируются в МБ. Их характеристика, биологическое и клиническое воздействие на МБ далеко не полны, но их раскрытие крайне важно для выявления новых клинических биомаркеров и разработки более эффективных терапевтических мишеней, дающих надежду пациентам.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Wang J, Garancher A, Ramaswamy V, Wechsler-Reya R.J. Medulloblastoma: from molecular subgroups to molecular targeted therapies. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41:207–32. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013838
- Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin*. 2018;36(3):533–56. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
- Chamdine O., Elhawary G.A.S., Alfaar A.S., Qaddoumi I. The incidence of brainstem primitive neuroectodermal tumors of childhood based on SEER data. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(3):431–9. DOI: 10.1007/s00381-017-3687-4
- Chevignard M., Câmara-Costa H., Doz F, Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neurooncol Pract*. 2017;4(2):82–97. DOI: 10.1093/nop/npw013
- Srivastava V.K., Nalbantoglu J. The cellular and developmental biology of medulloblastoma: current perspectives on experimental therapeutics. *Cancer Biol Ther*. 2010;9:843–52. DOI: 10.4161/cbt.9.11.11785
- Kim W, Choy W, Dye J, Nagasawa D, Safae M, Fong B., et al. The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis. *J Clin Neurosci*. 2011;18:886–90. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.01.001
- Тармаев А.А., Бейлерли О.А. МикроРНК как перспективные биомаркеры при раке. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2019;11(3):5–12. DOI: 10.17816/mechnikov20191135-12
- Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Микро-РНК как терапевтические мишени при нейробластомах. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;(4):66–71. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71
- Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(2):8–15.
- Zhan S., Wang Y., Chen X. RNA virus-encoded microRNAs: biogenesis, functions and perspectives on application. *ExRNA*. 2020;2(1):15. DOI: 10.1186/s41544-020-00056-z
- Bader A.G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther*. 2011;18:1121–6. DOI: 10.1038/gt.2011.79
- Lin K., Farahani M., Yang Y., Johnson G.G., Oates M., Atherton M., et al. Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of BCL2 and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;167(3):346–55. DOI: 10.1111/bjh.13043
- Svoronos A.A., Engelman D.M., Slack F.J. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of MicroRNAs in cancer. *Cancer Res*. 2016;76(13):3666–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0359
- Paliouras A.R., Monteverde T., Garofalo M. Oncogene-induced regulation of microRNA expression: Implications for cancer initiation, progression and therapy. *Cancer Lett*. 2018;421:152–60. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.029
- Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:2999–3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101
- Piao Y., Piao M., Ryu K.H. Multiclass cancer classification using a feature subset-based ensemble from microRNA expression profiles. *Comput Biol Med*. 2017;80:39–44. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2016.11.008
- Yang Y., Mei Q. miRNA signature identification of retinoblastoma and the correlations between differentially expressed miRNAs during retinoblastoma progression. *Mol Vis*. 2015;21:1307–17. PMID: 26730174
- Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., Seike M., Kumamoto K., Yi M., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006;9:189–98. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
- Pichler M., Winter E., Stotz M., Eberhard K., Samonigg H., Lax S., et al. Down-regulation of KRAS-interacting miRNA-143 predicts poor prognosis but not response to EGFR-targeted agents in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:1826–32. DOI: 10.1038/bjc.2012.175
- Zhi F., Chen X., Wang S., Xia X., Shi Y., Guan W., et al. The use of hsa-miR-21, hsa-miR-181b and hsa-miR-106a as prognostic indicators of astrocytoma. *Eur J Cancer*. 2010;46:1640–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.003
- Giovannetti E., Funel N., Peters G.J., Del Chiaro M., Erozceni L.A., Vasile E., et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res*. 2010;70:4528–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4467
- Komori T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: the major points of revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(7):301–11. DOI: 10.2176/nmc.ra.2017-0010
- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute: Bethesda; 1999.
- Casciati A., Tanori M., Manczak R., Saada S., Tanno B., Giardullo P., et al. Human medulloblastoma cell lines: investigating on cancer stem cell-like phenotype. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):226. DOI: 10.3390/cancers12010226
- Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L., Dalton J., Finkelstein D., Lau C.C., et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol*. 2006;24:1924–31. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4974
- Kool M., Koster J., Bunt J., Hasselt N.E., Lakeman A., van Sluis P., et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One*. 2008;3:e3088. DOI: 10.1371/journal.pone.0003088
- Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S., et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*. 2011;29:1408–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4324
- Remke M., Hielscher T., Korshunov A., Northcott P.A., Bender S., Kool M., et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:3852–61. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2798
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012;123:465–72. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z
- Remke M., Ramaswamy V., Taylor M.D. Medulloblastoma molecular dissection: The way toward targeted therapy. *Curr Opin Oncol*. 2013;25:674–81. DOI: 10.1097/CCO.0b0000000000000008
- Vidal D.O., Marques M.M., Lopes L.F., Reis R.M. The role of microRNAs in medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:367–78. DOI: 10.3109/08880018.2013.783890
- Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P., Santagata S., Ligon A., Greulich H., et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1424–30. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5148
- Northcott P.A., Fernandez L.A., Hagan J.P., Ellison D.W., Grajkowska W., Gillespie Y., et al. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res*. 2009;69(8):3249–55. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4710
- Murphy B.L., Obad S., Bihannic L., Ayrault O., Zindy F., Kauppinen S., et al. Silencing of the miR-17~92 cluster family inhibits medulloblastoma progression. *Cancer Res*. 2013;73(23):7068–78. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0927
- Zindy F., Kawachi D., Lee Y., Ayrault O., Merzoug L.B., McKinnon P.J., et al. Role of the miR-17~92 cluster family in cerebellar and medulloblastoma development. *Biol Open*. 2014;3(7):597–605. DOI: 10.1242/bio.20146734
- Pal R., Greene S. microRNA-10b is overexpressed and critical for cell survival and proliferation in medulloblastoma. *Plos one*. 2015;10(9):e0137845. DOI: 10.1371/journal.pone.0137845
- Grunder E., D'Ambrosio R., Fiaschetti G., Abela L., Arcaro A., Zuzak T., et al. MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2479–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.041

- 38 Weeraratne S.D., Amani V., Teider N., Pierre-Francois J., Winter D., Kye M.J., et al. Pleiotropic effects of miR-183~96~182 converge to regulate cell survival, proliferation and migration in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):539–52. DOI: 10.1007/s00401-012-0969-5
- 39 Bai A.H., Milde T., Remke M., Rolli C.G., Hielscher T., Cho Y.J., et al. MicroRNA-182 promotes leptomeningeal spread of non-sonic hedgehog-medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):529–38. DOI: 10.1007/s00401-011-0924-x
- 40 Zhang Z., Li S., Cheng S.Y. The miR-183~96~182 cluster promotes tumorigenesis in a mouse model of medulloblastoma. *J Biomed Res.* 2013;27(6):486–94. DOI: 10.7555/JBR.27.20130010
- 41 Weeraratne S.D., Amani V., Neiss A., Teider N., Scott D.K., Pomeroy S.L., et al. miR-34a confers chemosensitivity through modulation of MAGE-A and p53 in medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2011;13:165–75. DOI: 10.1093/neuonc/noq179
- 42 de Antonellis P., Medaglia C., Cusanelli E., Andolfo I., Liguori L., De Vita G., et al. MiR-34a targeting of Notch ligand delta-like 1 impairs CD15+/CD133+ tumor-propagating cells and supports neural differentiation in medulloblastoma. *PLoS One.* 2011;6:e24584. DOI: 10.1371/journal.pone.0024584
- 43 Pierson J., Hostager B., Fan R., Vibhakar R. Regulation of cyclin dependent kinase 6 by microRNA 124 in medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2008;90:1–7. DOI: 10.1007/s11060-008-9624-3
- 44 Li K.K., Pang J.C., Ching A.K., Wong C.K., Kong X., Wang Y., et al. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1. *Hum Pathol.* 2009;40:1234–43. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.003
- 45 Ferretti E., De Smaele E., Miele E., Laneve P., Po A., Pelloni M., et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *EMBO J.* 2008;27:2616–27. DOI: 10.1038/emboj.2008.172
- 46 Venkataraman S., Alimova I., Fan R., Harris P., Foreman N., Vibhakar R. MicroRNA 128a increases intracellular ROS level by targeting Bmi-1 and inhibits medulloblastoma cancer cell growth by promoting senescence. *PLoS One.* 2010;5:e10748. DOI: 10.1371/journal.pone.0010748
- 47 Gokhale A., Kunder R., Goel A., Sarin R., Moiyadi A., Shenoy A., et al. Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway. *J Cancer Res Ther.* 2010;6:521–9. DOI: 10.4103/0973-1482.77072
- 48 Garzia L., Andolfo I., Cusanelli E., Marino N., Petrosino G., De Martino D., et al. MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma. *PLoS One.* 2009;4:e4998. DOI: 10.1371/journal.pone.0004998
- 10 Zhan S., Wang Y., Chen X. RNA virus-encoded microRNAs: biogenesis, functions and perspectives on application. *ExRNA.* 2020;2(1):15. DOI: 10.1186/s41544-020-00056-z
- 11 Bader A.G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther.* 2011;18:1121–6. DOI: 10.1038/gt.2011.79
- 12 Lin K., Farahani M., Yang Y., Johnson G.G., Oates M., Atherton M., et al. Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of BCL2 and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167(3):346–55. DOI: 10.1111/bjh.13043
- 13 Svoronos A.A., Engelman D.M., Slack F.J. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of MicroRNAs in cancer. *Cancer Res.* 2016;76(13):3666–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0359
- 14 Paliouras A.R., Monteverde T., Garofalo M. Oncogene-induced regulation of microRNA expression: Implications for cancer initiation, progression and therapy. *Cancer Lett.* 2018;421:152–60. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.029
- 15 Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:2999–3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101
- 16 Piao Y., Piao M., Ryu K.H. Multiclass cancer classification using a feature subset-based ensemble from microRNA expression profiles. *Comput Biol Med.* 2017;80:39–44. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2016.11.008
- 17 Yang Y., Mei Q. miRNA signature identification of retinoblastoma and the correlations between differentially expressed miRNAs during retinoblastoma progression. *Mol Vis.* 2015;21:1307–17. PMID: 26730174
- 18 Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., Seike M., Kumamoto K., Yi M., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell.* 2006;9:189–98. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
- 19 Pichler M., Winter E., Stotz M., Eberhard K., Samonigg H., Lax S., et al. Down-regulation of KRAS-interacting miRNA-143 predicts poor prognosis but not response to EGFR-targeted agents in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012;106:1826–32. DOI: 10.1038/bjc.2012.175
- 20 Zhi F., Chen X., Wang S., Xia X., Shi Y., Guan W., et al. The use of hsa-miR-21, hsa-miR-181b and hsa-miR-106a as prognostic indicators of astrocytoma. *Eur J Cancer.* 2010;46:1640–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.003
- 21 Giovannetti E., Funel N., Peters G.J., Del Chiaro M., Erozceni L.A., Vasile E., et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res.* 2010;70:4528–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4467
- 22 Komori T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: the major points of revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301–11. DOI: 10.2176/nmc.ra.2017-0010
- 23 Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute: Bethesda; 1999.
- 24 Casciati A., Tanori M., Manczak R., Saada S., Tanno B., Giardullo P., et al. Human medulloblastoma cell lines: investigating on cancer stem cell-like phenotype. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):226. DOI: 10.3390/cancers12010226
- 25 Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L., Dalton J., Finkelstein D., Lau C.C., et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol.* 2006;24:1924–31. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4974
- 26 Kool M., Koster J., Bunt J., Hasselt N.E., Lakeman A., van Sluis P., et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One.* 2008;3:e3088. DOI: 10.1371/journal.pone.0003088
- 27 Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S., et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29:1408–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4324
- 28 Remke M., Hielscher T., Korshunov A., Northcott P.A., Bender S., Kool M., et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:3852–61. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2798
- 29 Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123:465–72. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z
- 30 Remke M., Ramaswamy V., Taylor M.D. Medulloblastoma molecular dissection: The way toward targeted therapy. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:674–81. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000008

References

- 1 Wang J., Garancher A., Ramaswamy V., Wechsler-Reya R.J. Medulloblastoma: from molecular subgroups to molecular targeted therapies. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:207–32. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013838
- 2 Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533–56. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
- 3 Chamdine O., Elhawary G.A.S., Alfaar A.S., Qaddoumi I. The incidence of brainstem primitive neuroectodermal tumors of childhood based on SEER data. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(3):431–9. DOI: 10.1007/s00381-017-3687-4
- 4 Chevignard M., Cámara-Costa H., Doz F., Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neurooncol Pract.* 2017;4(2):82–97. DOI: 10.1093/nop/npw013
- 5 Srivastava V.K., Nalbantoglu J. The cellular and developmental biology of medulloblastoma: current perspectives on experimental therapeutics. *Cancer Biol Ther.* 2010;9:843–52. DOI: 10.4161/cbt.9.11.11785
- 6 Kim W., Choy W., Dye J., Nagasawa D., Safaei M., Fong B., et al. The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis. *J Clin Neurosci.* 2011;18:886–90. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.01.001
- 7 Tarmaev A.A., Beylerli O.A. MiRNAs as promising biomarkers in cancer. HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2019;11(3):5–12 (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov20191135-12
- 8 Beylerli O.A., Gareev I.F. Micro-RNP as therapeutic targets for neuroblastomas. *Innovative medicine of Kuban.* 2019;4(4):66–71 (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71
- 9 Gareev I.F., Beylerli O.A. A study of the role of microRNA in pituitary adenoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):8–15 (In Russ.).

- 31 Vidal D.O., Marques M.M., Lopes L.F., Reis R.M. The role of microRNAs in medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:367–78. DOI: 10.3109/08880018.2013.783890
- 32 Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P., Santagata S., Ligon A., Greulich H., et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1424–30. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5148
- 33 Northcott P.A., Fernandez L.A., Hagan J.P., Ellison D.W., Grajkowska W., Gillespie Y., et al. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res.* 2009;69(8):3249–55. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4710
- 34 Murphy B.L., Obad S., Bihannic L., Ayrault O., Zindy F., Kauppinen S., et al. Silencing of the miR-17–92 cluster family inhibits medulloblastoma progression. *Cancer Res.* 2013;73(23):7068–78. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0927
- 35 Zindy F., Kawauchi D., Lee Y., Ayrault O., Merzoug L.B., McKinnon P.J., et al. Role of the miR-17–92 cluster family in cerebellar and medulloblastoma development. *Biol Open.* 2014;3(7):597–605. DOI: 10.1242/bio.20146734
- 36 Pal R., Greene S. microRNA-10b is overexpressed and critical for cell survival and proliferation in medulloblastoma. *Plos one.* 2015;10(9):e0137845. DOI: 10.1371/journal.pone.0137845
- 37 Grunder E., D'Ambrosio R., Fiaschetti G., Abela L., Arcaro A., Zuzak T., et al. MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration. *Eur J Cancer.* 2011;47(16):2479–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.041
- 38 Weeraratne S.D., Amani V., Teider N., Pierre-Francois J., Winter D., Kye M.J., et al. Pleiotropic effects of miR-183~96~182 converge to regulate cell survival, proliferation and migration in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):539–52. DOI: 10.1007/s00401-012-0969-5
- 39 Bai A.H., Milde T., Remke M., Rolli C.G., Hielscher T., Cho Y.J., et al. MicroRNA-182 promotes leptomeningeal spread of non-sonic hedgehog-medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):529–38. DOI: 10.1007/s00401-011-0924-x
- 40 Zhang Z., Li S., Cheng S.Y. The miR-183~96~182 cluster promotes tumorigenesis in a mouse model of medulloblastoma. *J Biomed Res.* 2013;27(6):486–94. DOI: 10.7555/JBR.27.20130010
- 41 Weeraratne S.D., Amani V., Neiss A., Teider N., Scott D.K., Pomeroy S.L., et al. miR-34a confers chemosensitivity through modulation of MAGE-A and p53 in medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2011;13:165–75. DOI: 10.1093/neuonc/noq179
- 42 de Antonellis P., Medaglia C., Cusanelli E., Andolfo I., Liguori L., De Vita G., et al. MiR-34a targeting of Notch ligand delta-like 1 impairs CD15+/CD133+ tumor-propagating cells and supports neural differentiation in medulloblastoma. *PLoS One.* 2011;6:e24584. DOI: 10.1371/journal.pone.0024584
- 43 Pierson J., Hostager B., Fan R., Vibhakar R. Regulation of cyclin dependent kinase 6 by microRNA 124 in medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2008;90:1–7. DOI: 10.1007/s11060-008-9624-3
- 44 Li K.K., Pang J.C., Ching A.K., Wong C.K., Kong X., Wang Y., et al. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1. *Hum Pathol.* 2009;40:1234–43. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.003
- 45 Ferretti E., De Smaele E., Miele E., Laneve P., Po A., Pelloni M., et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *EMBO J.* 2008;27:2616–27. DOI: 10.1038/emboj.2008.172
- 46 Venkataraman S., Alimova I., Fan R., Harris P., Foreman N., Vibhakar R. MicroRNA 128a increases intracellular ROS level by targeting Bmi-1 and inhibits medulloblastoma cancer cell growth by promoting senescence. *PLoS One.* 2010;5:e10748. DOI: 10.1371/journal.pone.0010748
- 47 Gokhale A., Kunder R., Goel A., Sarin R., Moiyadi A., Shenoy A., et al. Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway. *J Cancer Res Ther.* 2010;6:521–9. DOI: 10.4103/0973-1482.77072
- 48 Garzia L., Andolfo I., Cusanelli E., Marino N., Petrosino G., De Martino D., et al. MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma. *PLoS One.* 2009;4:e4998. DOI: 10.1371/journal.pone.0004998