

神经胶质瘤多组学研究进展

杨海燕 詹显全*

中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室、结构生物学与药物设计湖南省工程实验室、抗癌药物国家地方联合工程实验室（长沙，410008）

基金项目：国家自然科学基金 (81272798; 81572278)，国家高技术“863 计划”子项目 (2014AA020610-1)，湖南省自然科学基金 (14JJ7008)，湖南省百人计划基金 (詹显全)，和湘雅医院人才引进基金 (詹显全)。

摘要

神经胶质瘤作为最常见的原发中枢神经系统肿瘤，具有很大的异质性。越来越多的研究表明，神经胶质瘤是一个多基因、多蛋白质参与的多阶段发展的疾病，并与基因组、转录组、蛋白质组及表观遗传组的异常关系密切。不同组学的研究给神经胶质瘤研究注入了系统的视角，各个组学之间并非相互孤立或单项流动，具有相互作用及双向及多向流动的特点。本文对神经胶质瘤多组学研究的进展进行综述。

关键词：神经胶质瘤，基因组学，转录组学，蛋白质组学



<http://imrf.oajrc.org>

 OPEN ACCESS

DOI: 10.20900/j.imrf.20180002

Published: 2018-09-10

通讯作者：詹显全，中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室、结构生物学与药物设计湖南省工程实验室、抗癌药物国家地方联合工程实验室，邮箱：yjzhan2011@gmail.com。

基金项目：国家自然科学基金 (81272798; 81572278)，国家高技术“863 计划”子项目 (2014AA020610-1)，湖南省自然科学基金 (14JJ7008)，湖南省百人计划基金 (詹显全)，和湘雅医院人才引进基金 (詹显全)。

ABSTRACT

Glioma, as one of the most common primary tumors in central nervous system, has a great heterogeneity. More and more studies have shown that glioma is a multigene- and multiprotein-involved multi-stage developed disease, and is closely related to genome, transcriptome, proteome and epigenetic abnormalities. Different omics studies have provided a systematic perspective into the research of glioma, and each omics is not isolated or single-flowing. That is to say, they have the characteristics with close relationship and two-way or multi-directional flow by each other. This article comprehensively reviews the progress of multi-omics research in gliomas.

Keyword: Glioma, genomics, transcriptomics, proteomics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81272798; 81572278 to X. Z.), the Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No. 14JJ7008 to X. Z.), China “863” Plan Project (Grant No. 2014AA020610-1 to X. Z.), Hunan Provincial Hundred Talent Funds (to X.Z.), and the

Xiangya Hospital Funds for Talent Introduction (to X.Z.).

1 前言

神经胶质瘤是最常见的原发中枢神经系统肿瘤，约占所有颅内原发肿瘤的一半，主要分为星形细胞瘤、混合性胶质瘤、少支胶质瘤、脉络丛瘤、室管膜瘤、神经元及神经元神经胶质混合瘤、来源不肯定的神经上皮组织瘤、松果体实质肿瘤、胚胎性肿瘤、神经母细胞瘤等多种类型。从发育生物学的角度分析，胶质瘤起源于神经外胚层，在颅内恶性肿瘤中发生率最高^[1]。随着精准医学的发展，常规的组织病理学诊断方法越来越不能满足人们对胶质瘤个体化治疗的需求，主要表现在：对胶质瘤分类、分级的判定主观性太强，不同的病理学家对同一个胶质瘤病人会做出不同的分型与分期，受个人经验影响较大，仅仅依靠病理诊断不能对患者的预后和生存期做出精准预测。同时病理诊断也无法得出患者的药物敏感性等诸多问题越来越限制了肿瘤临床精准治疗的发展。近年来，随着基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观遗传组学技术的发展，已经发现神经胶质瘤在各个组学水平均有显著的变化，因而，胶质瘤是一种多基因、多蛋白质参与的复杂疾病。因此，通过大规模的基因组学、转录组学和蛋白组学技术的研究，发现有效分子标记物，为临床对胶质瘤疗效评价、预后判断，药物敏感性预测，最终为胶质瘤治疗提供个体化的策略已成为近年来胶质瘤的重点研究方向。本文主要就近年来胶质瘤在基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观遗传组学方面的研究进展加以综述。

2 胶质瘤基因组学研究进展

基因组学包括结构基因组学和功能基因组学两方面的内容，其中结构基因组学研究的对

象是基因的序列，功能基因组学，顾名思义，研究的是其功能。由于神经胶质瘤病因复杂，无有效的治疗方法，预后较差，TCGA计划首批就纳入了胶质母细胞瘤作为研究对象，通过基因芯片技术检测基因表达改变，通过二代测序技术研究胶质瘤中的基因突变在胶质母细胞瘤的分子分型上取得了重要突破，按照基因表达与甲基化的状态对胶质母细胞瘤进行分类，为脑胶质瘤个体化精准诊疗的发展奠定了基础。但是，依赖于芯片检测技术的分子分型方法只能大致分类，主要用于分析脑胶质瘤患者的预后以及对一些常规治疗的敏感性，尚不能满足胶质瘤精准靶向治疗的需求。

近年来新一代测序技术的发展和成本降低将脑胶质瘤的个体化诊疗带入精准医学时代。在对神经胶质瘤的基因结构研究中通过新一代测序技术对胶质瘤进行GWAS研究发现，神经胶质瘤的基因突变主要集中在TP53、PTEN、RB1等AKT/mTOR通路相关的上游基因，以及负责端粒延长的端粒酶逆转录酶TERT基因，表皮生长因子受体编码基因EGFR，柠檬酸盐脱氢酶编码基因IDH1和IDH2基因^[2-4]。TP53基因是最早发现的抑癌基因，主要通过参与DNA复制与修复发挥抑癌的作用，Rood在对神经胶质瘤的筛查中发现越30%的胶质瘤中都携带TP53基因突变^[5]，Isolan等研究发现TP53基因突变与神经胶质瘤的组织类型及恶性程度呈现正相关^[6,7]。但是，目前针对TP53基因突变与神经胶质瘤的预后之间的关系尚存在争议^[8-11]，而且多种肿瘤当中TP53突变发生率均比较高，因而利用TP53基因突变作为胶质瘤的诊断、预后指标还需要更多的研究。PTEN是发现的第一个具有磷酸激酶活性的抑癌基因，它主要参与细胞粘附，调节血管生成与细胞凋亡，该基因突变与功能异常与癌症的发生密切相关，尤其在儿童神

经胶质瘤中, 该基因的突变最为频繁^[12, 13], 而且与儿童神经胶质瘤的不良预后显著相关^[14, 15]。RB1 基因主要负责细胞周期的调控, 通过与转录因子 E2F 结合形成复合体, 防止 E2F 过度活化, 参与细胞周期调控。当 RB1 突变或缺失时, 导致 E2F 释放增加, 导致细胞无限增殖, 最终导致癌症的发生^[16]。研究发现在约 30% 的神经胶质瘤样本中均可检测到 RB1 基因突变^[17, 18]。表皮生长因子受体 (EGFR) 编码基因是主要的原癌基因, 在多种肿瘤中均可见 EGFR 的基因突变, 而且针对 EGFR 的靶向治疗发展迅速, 不仅有多种 EGFR 的单抗, 还有多种靶向 EGFR 激酶区的小分子化合物。但是胶质瘤中 EGFR 的突变与肺癌中的 EGFR 突变所发生的结构域不同, 因此胶质瘤对靶向 EGFR 激酶区的治疗不敏感^[19]。TERT 基因是负责端粒延长的端粒酶催化亚基端粒酶逆转录酶的编码基因, 该基因启动子区突变被认为是与癌症发生密切相关的点突变。在多种组织自我更新能力较差的组织类型的癌症中均发现该基因的启动子区突变。研究发现 TERT 基因启动子区 228 和 250 位点的基因突变与家族性神经胶质瘤的发生密切相关^[20]。TERT 基因启动子区热点突变往往伴随有 IDH1 与 IDH2 的基因突变, 而且携带该基因突变的胶质瘤细胞端粒显著延长, 与胶质瘤的不良预后密切相关^[21, 22]。IDH1 与 IDH2 是柠檬酸盐脱氢酶的编码基因, 是参与三羧酸循环的重要酶, 研究发现在多种肿瘤中存在该基因的突变。Parsons 等^[23]通过 GWAS 技术对神经胶质瘤进行全基因组分析, 发现患者异柠檬酸盐脱氢酶 I (IDH1) 基因突变发生率较高, 大多发生于生存期稍长的年轻患者或复发性神经胶质瘤患者, 后续的研究发现 IDH1 和 IDH2 的基因变异在多种类型的恶性胶质瘤中均有发生, 而且偏向于低级别和复发性神经胶质瘤中^[24]。研究发现该基因突变在神经胶质瘤中高发, 大约三分之一的胶质瘤患

者携带该基因的点突变, 而渐变性胶质瘤中该基因的突变发生率高 60%。在 2016 版的 WHO 胶质瘤分类指南中就将 IDH1 有无突变作为胶质瘤分类的主要依据之一。虽然在短期内基因表达谱不能完全取代传统胶质瘤病理学分类, 但基因具有客观性、全面性和精确性, 目前常见的有害突变位点已经为胶质瘤的精准治疗提供了靶点, 通过基因检测为个体化治疗提供参考。因此, 肿瘤基因组学研究有着广泛的应用前景。

3 神经胶质瘤转录组学研究进展

转录组是定性、定量分析特定状态下的细胞或组织的 mRNA 群体组成, 从而得出某一特定状态下的基因表达构成以及基因表达丰度。由于传统的神经胶质瘤的诊断主要通过病理切片和细胞形态进行判断, 因而对不同病理医生来说, 胶质瘤的病理诊断偏差较大。同时由于胶质瘤频发异质性, 传统的病理诊断远远不能满足人们对胶质瘤分型、分期、精准治疗、预后的需求。准确的胶质瘤分子分型是把握病情、提出合理诊治方案以及准确判断治疗效果和预后的基础^[25, 26]。随着技术的发展和生物芯片的出现, 人们便考虑是否可以通过寻找肿瘤与癌旁组织之间的基因表达差异, 找出可以用于胶质瘤分型、分期、诊断、治疗的分子标记, 从整体的角度分析胶质瘤组织细胞内所有蛋白质、基因表达变化。它也为进一步认识胶质瘤发病机制、界定胶质瘤分级分型、进行生物靶向治疗和判断预后等奠定基础。基因组学中的关键是基因芯片技术和二代测序技术的发展, 其最大的优点在于高通量, 可以同时快速进行全基因组水平的基因表达差异分析, 而且结果更加准确, 对样本的需求量小, 相比单基因分析成本大大降低。最初 Gravendeel 等^[27]利用基因芯片技术根据基因表达谱, 结合相应的生存期将胶质瘤分为 7 个与预后相关的亚

型,而且还发现了能够区分原发性胶质瘤和复发性胶质瘤的特异性基因表达谱。这些差异表达的基因主要是有丝分裂相关的基因,在复发性胶质瘤中他们的表达显著升高^[28]。研究者在不同分级的神经胶质瘤中也发现了与胶质瘤分级相关的特异性的基因表达谱,这些差异的基因主要集中在参与细胞分化、凋亡、DNA修复和信号转导的相关蛋白质的编码基因^[29]。在胶质瘤的分型研究中,Phillips利用35个基因的表达情况将胶质瘤分为神经性胶质瘤、增殖型胶质瘤和间质性胶质瘤三个主要类型^[30],而且该分型与患者预后显著相关,其中神经性胶质瘤的预后最好,生存期可平均达到174.5周,而另外两种类型均在60周左右。Faury等^[31]根据转录组测序的结果将儿童神经胶质瘤分为2个亚型:一组预后较差,往往伴有Ras和Akt信号通路激活,神经干细胞相关的基因高表达,具有类似于成年人神经胶质瘤的特征;另一组预后较好,星型前体细胞相关的基因高表达,这可能是由于该类型起源于星型前体细胞。也有研究尝试将基因表达谱用于胶质瘤的早期诊断,研究者根据转录组中特异性表达的168个基因,在前期收集的样本中进行回顾性研究,结果显示具有一定的临床应用价值。与病理的诊断结果一致性达到95%,这在一定程度上肯定了分子诊断系统在胶质瘤诊断方面的优势及其应用价值^[32]。

国内外在转录组学的临床应用方面也取得了一定的进展。转录组学测序发现了TACC3-FGFR3融合基因^[33],该融合基因在3%左右的胶质母细胞瘤中存在,而且该融合基因所产生的融合蛋白在肿瘤的发生、发展过程中具有关键作用,研究还发现靶向成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的药物能够抑制该类型的肿瘤细胞。这也为神经胶质瘤精准医学的开展带来了希望。通过转录组学测序发现特异的有害突变或基因

融合,根据遗传背景信息制定针对性的靶向治疗方案,这必将是胶质瘤治疗的未来发展方向。我国也建立了自己的脑胶质瘤数据库(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA),对数据库中已有的数据分析也发现了中国人脑胶质瘤的特点:(1)根据数据库结果,建立了中国人的脑胶质瘤诊疗新模式,如表皮生长因子受体(EGFR)高表达的样本恶性程度高,临床预后差,发现靶向药物尼妥珠单抗对该类型的胶质瘤具有一定的疗效;同时,研究还发现可以用于胶质瘤化疗敏感性的分子标记miR-181d。该miRNA靶向下调DNA甲基转移酶(MGMT),而甲基转移酶的表达水平可以用来预测患者对替莫唑胺的化疗敏感性,因而可以通过检测miR-181d的表达水平预测其药物敏感性。

(3)除了TACC3-FGFR3融合基因,我国学者通过转录组测序首次构建了214个融合基因的脑胶质瘤融合基因谱,发现这些融合基因中PTPRZI-MET发生率最高,在15%左右的继发胶质母细胞瘤中均可检测到,是肿瘤发生发展的重要驱动因素,与患者的生存期显著相关,携带该融合基因的胶质瘤患者中位生存期缩短至4个月左右。目前研究发现靶向该基因的PLB-1001药物可抑制该融合基因的激酶活性,对肿瘤有一定的抑制作用。

4 神经胶质瘤蛋白质组学研究进展

基因往往是通过转录、最终翻译成蛋白质发挥其生物学功能,各种肿瘤组织都是由不同的蛋白质构成的,蛋白质表达谱以及丰度在一定程度上反应了肿瘤的病理变化,因此人们首先想到的就是鉴别出肿瘤与正常组织之间的蛋白质差异,构建出肿瘤特异的蛋白质谱,发现用于肿瘤诊断与治疗的分子标记。Khalil首先通过质谱法对神经胶质瘤与对应正常样本比较,发现了211个特异性蛋白质,鉴定出来91个,其中20个为首次报道^[34]。

此外研究者还通过蛋白质双向电泳结合质谱技术鉴定出来另外 22 个胶质瘤特异性蛋白质^[35]。虽然在一定程度上这些特异性蛋白质能够作为胶质瘤诊断的分子标记,但是这些新发现的胶质瘤特异性蛋白质仍缺乏深入研究,作为分子标记的理论基础尚不充分。研究者对 10 例星形胶质瘤和 4 例正常组织蛋白质组测序发现了 500 个在正常组织与星形胶质瘤之间有差异的蛋白质,其中有 9 个为星形胶质瘤特异性表达的蛋白质,这 9 个蛋白质主要是转录因子和生长因子,同时还发现一些可以用于肿瘤分期的蛋白质,如其中的 4 种蛋白质只能在 II 期星形胶质瘤中检测到,而在更高级别星形胶质瘤中检测不到^[36]。Sarah 在 20 对临床胶质瘤样本的蛋白质组分析中发现蛋白质谱能很好地将正常组织与癌组织分开,并且不同分期的组织中也显示出差异化的蛋白质谱^[37],在大规模样本验证中他还发现差异化蛋白质谱能够用于胶质瘤的预后^[38]。有研究者通过对术后组织的蛋白质组分析结合 TCGA 数据库的蛋白质表达数,根据激活通路的不同将神经胶质瘤分为 FDGFR 激活型、EGFR 激活型和 NF1 失活型,这种分类方法凸显出了肿瘤发生的驱动因素的不同,为神经胶质瘤的精准靶向治疗奠定了基础^[39]。

5 神经胶质瘤表观遗传组学研究进展

肿瘤发生过程中,除有经典的遗传学改变外,表观遗传学修饰状态改变也起到重要作用,两者在肿瘤发生中的作用相辅相成^[40, 41]。表观遗传学主要研究的是翻译后修饰,而不是基因序列本身的变化。研究发现 DNA 甲基化在胶质瘤的发生过程中发挥重要作用,而且与临床预后、复发具有相关性^[42]。其中研究最多的是甲基转移酶 MGMT 基因启动子区甲基化与端粒酶逆转录酶 TERT 基因启动子区甲基化。MGMT 启动子区甲基化与

多形性胶质母细胞瘤与烷化剂的耐药具有显著相关性^[43, 44],而且 MGMT 启动子区甲基化还可以作为胶质瘤不良预后的独立预测因素^[45]。而 TERT 基因启动子区甲基化比较复杂,启动子和第一外显子共有三个 CpG 岛,其中 UTSS 区高甲基化是儿童脑胶质瘤进展的重要分子标记^[46]。除了 DNA 甲基化,组蛋白乙酰化在胶质瘤的发展过程中也具有特异性作用,研究发现 I 型组蛋白去乙酰化酶表达水平在不同级别的胶质瘤中没有显著差别,但是 II 型和 IV 型组蛋白去乙酰化酶在高级别的神经胶质瘤中表达显著降低。非编码 RNA 主要通过靶向目的基因的调控区,表达发挥调节基因表达的作用,胶质瘤中非编码 RNA 方面的研究主要集中在 microRNA 和 lncRNA。microRNA 是一类长度为 22bp 的非编码单链 RNA,它主要通过结合靶基因 mRNA 序列阻止 RNA 的翻译,促进其降解,组学研究发现神经胶质瘤中 microRNA-30e 表达显著升高,通过实验发现该 microRNA 主要靶向 $\kappa B\alpha$,主要影响了 NF- $\kappa B/\kappa B\alpha$ 反馈环路。MicroRNA-30e 与神经胶质瘤的进展与不良预后显著相关。与 Micro-30e 相反, MicroRNA-204 在胶质瘤中表达显著降低,而且发现 micro-204 能够抑制胶质瘤的转移,其表达降低是胶质瘤不良预后的分子标记^[47]。除此之外还发现了许多与促进胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭,抑制其凋亡的 micro-RNA,如靶向 TP53、MGMT 的多个 microRNA。lncRNA 通过与 mRNA 竞争性结合抑制基因表达或影响基因的剪接。早期人们一直认为端粒序列是不被转录的序列,但是在后来的 RNA 测序中发现端粒序列发生转录,但是不能翻译成为蛋白质,称为 TERRA,具有调节端粒酶活性和端粒长度的作用^[48]。在神经胶质母细胞瘤中 TERRA 的表达与肿瘤的分期呈现负相关^[49],它主要是通过通过与端粒序列竞争性结合端粒酶,抑制端

粒延长^[50]。因而 TERRA 表达降低是胶质母细胞瘤恶化和不良预后的潜在标志。此外，还发现在胶质瘤中 lncRNA H19 高表达，而该 lncRNA 通过调节 microRNA-675 的表达改变黏连蛋白 13 的活性，从而影响肿瘤的侵袭能力^[51]。多种胶质瘤特异性的非编码 RNA 以及甲基化、乙酰化位点的发现，为胶质瘤的分型早期诊断提供了丰富的靶点和理论依据。

6 存在的问题

虽然在二代测序成本不断降低与生物信息学快速发展的前提下，胶质瘤的分型、诊断发展速度很快，IDH 突变、1p/19q 联合缺失、TERT 突变、ATRX 突变、MGMT 启动子甲基化等在胶质瘤的诊断和预后预测上起到了重要的作用，但是仍存在以下问题：（1）新一代测序技术的突破发生于最近几年，对于硬件和软件要求很高，需要具备生物大数据和生物信息学的分析能力，并且尚无统一的分析标准，对于绝大部分医疗工作人员难以准确理解和运用。（2）虽然目前多组学研究发现了众多的差异基因与差异蛋白，但发现的许多新的分子标记缺乏大规模临床样本的验证来避免组学中发现的偶然现象，而且我们对大部分基因和蛋白质功能尚缺乏深入研究，即使发现了潜在的驱动因素，仍然缺乏有效的靶向治疗方法。（3）我国开展基因组信息检测的中心较少，所测数据及相应临床治疗信息并无统一的存储平台，无法为临床工作者提供全面系统的、个体特异的数据，从而成为精准医学发展的一个障碍。

（4）血液与脑脊液是胶质瘤无创诊断的新方向，但是体液与组织之间的多组学水平均存在异质性，受目前技术的限制，体液与组织之间的一致率仍有待提高。（5）目前的研究多是集中在单一方向研究，且受到生物信息学分析能力的限制，多数研究缺乏相

同样本的基因组学、转录组学、蛋白质组学的联合分析，这也是机制研究的瓶颈问题。

7 展望

近年来随着生物技术的不断更新，胶质瘤的多组学研究取得了飞速的发展。随着单细胞测序技术的成熟和人工智能的发展和生物信息学分析能力的不断提升，将来胶质瘤的精准诊断治疗一定是多组学水平的联合，发现真正能够应用于胶质瘤诊断、分型和预后的分子标记和进行精准靶向治疗的靶点。另外，对已发现的分子标记在中、大样本中的验证，将去粗取精，找到真正能够应用于临床的分子标记和治疗靶点。对多组学水平发现的真正有价值的差异分子进行深入研究，不但能够加深我们对胶质瘤发病机制的认识，而且能够促进胶质瘤的精准治疗的发展。随着测序技术的发展和成本的降低、分析规范标准的建立、安全有效分子靶向药物的丰富以及法律法规的完善，必将使胶质瘤患者在正确的时间得到精准的诊疗，达到最佳的治疗效果。

参考文献

1. Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell* 2012, 149(1): 36-47.
2. Yu X, Sun NR, Jang HT, Guo SW, Lian MX. Associations between EGFR gene polymorphisms and susceptibility to glioma: a systematic review and meta-analysis from GWAS and case-control studies. *Oncotarget* 2017, 8(49): 86877-86885.
3. Wu Q, Peng Y, Zhao X. An Updated and Comprehensive Meta-Analysis of Association Between Seven Hot Loci Polymorphisms from Eight GWAS and Glioma Risk. *Mol Neurobiol* 2016, 53(7): 4397-4405.
4. Yung WK. From GWAS risk foci to glioma molecular subclass. *Neuro-oncology* 2013, 15(5): 513-514.

5. Rood BR, MacDonald TJ. Pediatric high-grade glioma: molecular genetic clues for innovative therapeutic approaches. *J Neurooncol* 2005, 75(3): 267-272.
6. Isolan GR, Ribas Filho JM, Isolan PM, Giovanini A, Malafaia O, Dini LI, Kummer A, Jr., Negrao AW. Astrocytic neoplasms and correlation with mutate p53 and Ki-67 proteins. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2005, 63(4): 997-1004.
7. Wang YY, Zhang T, Li SW, Qian TY, Fan X, Peng XX, Ma J, Wang L, Jiang T. Mapping p53 mutations in low-grade glioma: a voxel-based neuroimaging analysis. *Am J Neuroradiol* 2015, 36(1): 70-76.
8. Panciani PP, Giordana MT, Gallone S, Muratori A, Rotunno R, Migliorati K, Spena G, Ducati A, Fontanella M. Blood-tissue analysis of TP53 polymorphisms and survival of patients with glioma. *J Neurosurg Sci* 2018.
9. Egan KM, Nabors LB, Olson JJ, Monteiro AN, Browning JE, Madden MH, Thompson RC. Rare TP53 genetic variant associated with glioma risk and outcome. *J Med Genet* 2012, 49(7): 420-421.
10. Zhang X, Tian Q, Wang L, Liu Y, Li B, Liang Z, Gao P, Zheng K, Zhao B, Lu H. Radiomics Strategy for Molecular Subtype Stratification of Lower-Grade Glioma: Detecting IDH and TP53 Mutations Based on Multimodal MRI. *J Magnetic Resonance Imaging* 2018.
11. Sarma PP, Dutta D, Mirza Z, Saikia KK, Baishya BK. Point mutations in the DNA binding domain of p53 contribute to glioma progression and poor prognosis. *Molekuliarnaia Biologija* 2017, 51(2): 334-341.
12. Byeon SJ, Myung JK, Kim SH, Kim SK, Phi JH, Park SH. Distinct genetic alterations in pediatric glioblastomas. *Child's Nervous System* 2012, 28(7): 1025-1032.
13. Cheng Y, Ng HK, Zhang SF, Ding M, Pang JC, Zheng J, Poon WS. Genetic alterations in pediatric high-grade astrocytomas. *Human Pathol* 1999, 30(11): 1284-1290.
14. Xiao WZ, Han DH, Wang F, Wang YQ, Zhu YH, Wu YF, Liu NT, Sun JY. Relationships between PTEN gene mutations and prognosis in glioma: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014, 35(7): 6687-6693.
15. Han F, Hu R, Yang H, Liu J, Sui J, Xiang X, Wang F, Chu L, Song S. PTEN gene mutations correlate to poor prognosis in glioma patients: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2016, 9: 3485-3492.
16. Preusser M, Haberler C, Hainfellner JA. Malignant glioma: neuropathology and neurobiology. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2006, 156(11-12): 332-337.
17. Hulleman E, Helin K. Molecular mechanisms in gliomagenesis. *Adv Cancer Res* 2005, 94: 1-27.
18. Kondo T. Molecular mechanisms involved in gliomagenesis. *Brain Tumor Pathol* 2017, 34(1): 1-7.
19. Vivanco I, Robins HI, Rohle D, Campos C, Grommes C, Nghiemphu PL, Kubek S, Oldrini B, Chheda MG, Yannuzzi N, *et al.* Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discovery* 2012, 2(5): 458-471.
20. Yuan Y, Qi C, Maling G, Xiang W, Yanhui L, Ruofei L, Yunhe M, Jiewen L, Qing M. TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk. *J Clin Neurosci* 2016, 26: 57-62.
21. Zhang Z, Chan AK, Ding X, Li Y, Zhang R, Chen L, Liu Y, Wang Y, Xiong J, Ng HK, *et al.* Glioma groups classified by IDH and TERT promoter mutations remain stable among primary and recurrent gliomas. *Neuro-Oncol* 2017, 19(7): 1008-1010.
22. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Ngo HTT, Pham TQ, Chan AK, Park CK, Fung KM, Hassell L. TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma: Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups-A meta-analysis of aggregate data. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2017, 120: 1-9.
23. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary

- RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008, 321(5897): 1807-1812.
24. Neal A, Kwan P, O'Brien TJ, Buckland ME, Gonzales M, Morokoff A. IDH1 and IDH2 mutations in postoperative diffuse glioma-associated epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2018, 78: 30-36.
25. Whittle IR, Short DM, Deighton RF, Kerr LE, Smith C, McCulloch J. Proteomic analysis of gliomas. *British J Neurosurg* 2007, 21(6): 576-582.
26. Niclou SP, Fack F, Rajcevic U. Glioma proteomics: status and perspectives. *J Proteomics* 2010, 73(10): 1823-1838.
27. Gravendeel LA, Kouwenhoven MC, Gevaert O, de Rooij JJ, Stubbs AP, Duijm JE, Daemen A, Bleeker FE, Bralten LB, Kloosterhof NK, *et al.* Intrinsic gene expression profiles of gliomas are a better predictor of survival than histology. *Cancer Res* 2009, 69(23): 9065-9072.
28. Tso CL, Freije WA, Day A, Chen Z, Merriman B, Perlina A, Lee Y, Dia EQ, Yoshimoto K, Mischel PS, *et al.* Distinct transcription profiles of primary and secondary glioblastoma subgroups. *Cancer Res* 2006, 66(1): 159-167.
29. Vital AL, Taberner MD, Castrillo A, Rebelo O, Tao H, Gomes F, Nieto AB, Resende Oliveira C, Lopes MC, Orfao A. Gene expression profiles of human glioblastomas are associated with both tumor cytogenetics and histopathology. *Neuro-Oncol* 2010, 12(9): 991-1003.
30. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, *et al.* Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 2006, 9(3): 157-173.
31. Faury D, Nantel A, Dunn SE, Guiot MC, Haque T, Hauser P, Garami M, Bogner L, Hanzely Z, Liberski PP, *et al.* Molecular profiling identifies prognostic subgroups of pediatric glioblastoma and shows increased YB-1 expression in tumors. *J Clin Oncol* 2007, 25(10): 1196-1208.
32. Shirahata M, Iwao-Koizumi K, Saito S, Ueno N, Oda M, Hashimoto N, Takahashi JA, Kato K. Gene expression-based molecular diagnostic system for malignant gliomas is superior to histological diagnosis. *Clin Cancer Res* 2007, 13(24): 7341-7356.
33. Frattini V, Pagnotta SM, Tala, Fan JJ, Russo MV, Lee SB, Garofano L, Zhang J, Shi P, Lewis G, *et al.* A metabolic function of FGFR3-TACC3 gene fusions in cancer. *Nature* 2018, 553(7687): 222-227.
34. Khalil AA. Biomarker discovery: a proteomic approach for brain cancer profiling. *Cancer Science* 2007, 98(2): 201-213.
35. Collet B, Guitton N, Saikali S, Avril T, Pineau C, Hamlat A, Mosser J, Quillien V. Differential analysis of glioblastoma multiforme proteome by a 2D-DIGE approach. *Proteome Sci* 2011, 9(1): 16.
36. Li J, Zhuang Z, Okamoto H, Vortmeyer AO, Park DM, Furuta M, Lee YS, Oldfield EH, Zeng W, Weil RJ. Proteomic profiling distinguishes astrocytomas and identifies differential tumor markers. *Neurology* 2006, 66(5): 733-736.
37. Schwartz SA, Weil RJ, Johnson MD, Toms SA, Caprioli RM. Protein profiling in brain tumors using mass spectrometry: feasibility of a new technique for the analysis of protein expression. *Clin Cancer Res* 2004, 10(3): 981-987.
38. Schwartz SA, Weil RJ, Thompson RC, Shyr Y, Moore JH, Toms SA, Johnson MD, Caprioli RM. Proteomic-based prognosis of brain tumor patients using direct-tissue matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry. *Cancer Res* 2005, 65(17): 7674-7681.
39. Brennan C, Momota H, Hambarzumyan D, Ozawa T, Tandon A, Pedraza A, Holland E. Glioblastoma subclasses can be defined by

- activity among signal transduction pathways and associated genomic alterations. *PLoS One* 2009, 4(11): 7752.
40. Choi JD, Lee JS. Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics Informatics* 2013, 11(4): 164-173.
41. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell* 2012, 22(1): 9-20.
42. Liao P, Ostrom QT, Stetson L, Barnholtz-Sloan JS. Models of Epigenetic Age Capture Patterns of DNA Methylation in Glioma Associated with Molecular Subtype, Survival, and Recurrence. *Neuro-Oncol* 2018. Feb 8.
43. Silber JR, Bobola MS, Blank A, Chamberlain MC. O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase in glioma therapy: promise and problems. *Biochimica Biophysica Acta* 2012, 1826(1): 71-82.
44. Quintavalle C, Mangani D, Roscigno G, Romano G, Diaz-Lagares A, Iaboni M, Donnarumma E, Fiore D, De Marinis P, Soini Y, *et al.* MiR-221/222 target the DNA methyltransferase MGMT in glioma cells. *PLoS One* 2013, 8(9): 74466.
45. Kreth S, Thon N, Eigenbrod S, Lutz J, Ledderose C, Egensperger R, Tonn JC, Kretschmar HA, Hinske LC, Kreth FW. O-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) mRNA expression predicts outcome in malignant glioma independent of MGMT promoter methylation. *PLoS One* 2011, 6(2): 17156.
46. Castelo-Branco P, Choufani S, Mack S, Gallagher D, Zhang C, Lipman T, Zhukova N, Walker EJ, Martin D, Merino D, *et al.* Methylation of the TERT promoter and risk stratification of childhood brain tumours: an integrative genomic and molecular study. *Lancet Oncol* 2013, 14(6): 534-542.
47. Ying Z, Li Y, Wu J, Zhu X, Yang Y, Tian H, Li W, Hu B, Cheng SY, Li M. Loss of miR-204 expression enhances glioma migration and stem cell-like phenotype. *Cancer Res* 2013, 73(2): 990-999.
48. Podlevsky JD, Chen JJ. Evolutionary perspectives of telomerase RNA structure and function. *RNA Biol* 2016, 13(8): 720-732.
49. Wang Y, Zhou Z, Luo H, Wu Z, Geng J, Miu W, Pu Y, Liu N, You Y, Yang Z. Combination of tamoxifen and antisense human telomerase RNA inhibits glioma cell proliferation and anti-apoptosis via suppression of telomerase activity. *Mol Med Rep* 2010, 3(6): 935-940.
50. Sampl S, Pramhas S, Stern C, Preusser M, Marosi C, Holzmann K. Expression of telomeres in astrocytoma WHO grade 2 to 4: TERRA level correlates with telomere length, telomerase activity, and advanced clinical grade. *Translational Oncol* 2012, 5(1): 56-65.
51. Shi Y, Wang Y, Luan W, Wang P, Tao T, Zhang J, Qian J, Liu N, You Y. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675. *PLoS One* 2014, 9(1): 86295.