

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-92-100>

Низкая экспрессия генов *ST6GAL2* и *CD248* как неблагоприятный прогностический маркер плоскоклеточной карциномы полости рта

И.К. Федорова, Е.С. Колегова, Е.А. Простакишина, Т.Д. Дампилова, М.Р. Патышева, П.С. Ямшиков, Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Ирина Казановна Федорова irina_fedorova96@mail.ru

Введение. Плоскоклеточная карцинома полости рта (ПКПР) является агрессивным и быстро прогрессирующим заболеванием. Склонность к прогрессированию опухолевого процесса обусловлена клинико-патологическими характеристиками больного и биологическими особенностями опухоли. Большую роль в прогрессии опухоли имеют молекулярно-генетические нарушения, отражающиеся на транскриптомном уровне, что может быть использовано в прогнозе исхода заболевания.

Цель исследования – выявить маркеры для оценки риска прогрессирования ПКПР.

Материалы и методы. На основании данных базы «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) проведен биоинформатический поиск генов, ассоциированных с прогрессией ПКПР (отобраны 11 генов). Затем выполнен ретроспективный анализ клинических данных и гистологического материала 38 больных ПКПР, проходивших лечение в Научно-исследовательском институте онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» с 2018 по 2021 г. Исследовались фиксированные образцы опухолевой ткани. Уровень экспрессии генов определялся методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Показано, что снижение уровня матричной РНК *ST6GAL2* связано с наличием лимфогенных метастазов, а уменьшение уровня матричной РНК *CD248* – с возникновением рецидивов.

Заключение. Уровень экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* может использоваться в качестве предикторов неблагоприятного прогноза ПКПР.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома полости рта, *ST6GAL2*, *CD248*, прогрессия опухоли, «Атлас ракового генома»

Для цитирования: Федорова И.К., Колегова Е.С., Простакишина Е.А. и др. Низкая экспрессия генов *ST6GAL2* и *CD248* как неблагоприятный прогностический маркер плоскоклеточной карциномы полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):92–100. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-92-100>

Low expression of the *ST6GAL2* and *CD248* genes as an unfavorable prognostic marker of oral squamous cell carcinoma

I.K. Fedorova, E.S. Kolegova, E.A. Prostakishina, T.D. Dampilova, M.R. Patysheva, P.S. Yamshchikov, E.V. Denisov, E.L. Choyznzonov, D.E. Kulbakin

Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Irina Kazanovna Fedorova irina_fedorova96@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma (SCC) of the oral cavity is an aggressive and rapidly progressing disease. The tendency to progression of the tumor process is due to the clinical and pathological characteristics of the patient and the biological characteristics of the tumor. Molecular and genetic disorders related with transcriptome level play an important role in tumor progression, which can be used in predicting the outcome of the disease.

Aim. To identify markers for assessing the risk of the SCC progression.

Materials and methods. Based on the data of the Cancer Genome Atlas database, a bioinformatic search for genes associated with the progression of SCC was performed (11 genes were selected). Then we performed a retrospective analysis of clinical data and histological material from 38 patients with SCC treated at the Scientific Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences from 2018 to 2021. Fixed samples of tumor tissue were examined. The level of gene expression was determined by real-time quantitative polymerase chain reaction.

Results. It was shown that decrease in the *ST6GAL2* matrix RNA level is associated with presence of lymphogenic metastases and decrease in the *CD248* matrix RNA level is associated with the occurrence of relapses.

Conclusion. Expression level of the *ST6GAL2* and *CD248* genes can be used as predictors of an unfavorable prognosis of SCC.

Keywords: squamous cell oral carcinoma, *ST6GAL2*, *CD248*, tumor progression, The Cancer Genome Atlas

For citation: Fedorova I.K., Kolegova E.S., Prostakishina E.A. et al. Low expression of the *ST6GAL2* and *CD248* genes as an unfavorable prognostic marker of oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):92–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-92-100>

Введение

Плоскоклеточная карцинома полости рта (ПКПР) является самым частым злокачественным новообразованием данной локализации: частота ее встречаемости достигает 90 % [1]. Несмотря на визуальную доступность, в 60 % случаев ПКПР диагностируется на III–IV стадии, что определяет плохой прогноз заболевания (максимальная 5-летняя выживаемость составляет 30 %) [2]. Причинами неблагоприятного прогноза являются агрессивная местная инвазия, регионарное метастазирование и раннее возникновение рецидивов [3]. До 86 % всех опухолей полости рта рецидивируют в первые 2 года после лечения, при этом ранние рецидивы имеют худший прогноз, чем поздние. Следует отметить, что при выявлении рецидива ПКПР частота летального исхода может составлять до 92 % [4, 5].

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы шеи является наиболее значимым независимым прогностическим фактором, снижающим показатели выживаемости на 50 %. Даже на ранних стадиях опухолевого процесса (T1–2) остается высокий риск метастазирования в лимфатические узлы шеи. Кроме того, более чем у 30 % пациентов с ПКПР после профилактического выполнения шейной лимфодиссекции на стороне поражения выявляются скрытые метастазы [6].

Для предотвращения развития рака, его ранних диагностики и лечения, а также для прогнозирования заболевания нужно знать молекулярные особенности опухоли и факторы, приводящие к возникновению опухолевого процесса. В связи с этим для своевременной коррекции терапии и ведения пациентов после операции необходим поиск маркеров течения и прогрессирования заболевания.

Цель исследования — выявление маркеров оценки риска прогрессирования ПКПР.

Материалы и методы

В исследование вошли 63 пациента европеоидной расы с верифицированным диагнозом ПКПР (с от-

рицательным статусом вируса папилломы человека, стадией T2–4N0–3M0 (I–VIA), не проходившие неoadьювантное лечение).

В 1-ю группу включены 25 пациентов из базы данных «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA; <https://portal.gdc.cancer.gov/>), во 2-ю — 38 больных, получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Материалом для исследования служили парафиновые блоки образцов тканей первичных опухолей, полученные при выполнении радикального хирургического вмешательства. Весь материал был гистологически верифицирован.

Биоинформатическая обработка данных. Данные полнотранскриптомного секвенирования ткани ПКПР 25 пациентов получены из базы «Атлас ракового генома». Идентификация дифференциально-экспрессирующихся генов проводилась с использованием пакета DESeq2 в среде R. Визуализацию полученных результатов выполняли с помощью инструментов ggplot2 (ggplot2, RRID: SCR_014601), pheatmap (pheatmap, RRID: SCR_016418) и онлайн-ресурса Phantasus [7].

Выделение РНК и получение комплементарной ДНК. Тотальную РНК выделяли из парафиновых блоков с использованием набора PureLink FFPE RNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific, США) согласно стандартному протоколу. Раствор РНК хранили при температуре –80 °С. Качество РНК проверяли с помощью автоматического электрофореза на приборе 4150 TapeStation с использованием набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США) и подсчета показателя целостности РНК RIN (RNA Integrity Number). Полученные образцы РНК имели RIN от 4 до 6. Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных плоскоклеточной карциномой полости рта, включенных в исследование
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with squamous cell oral carcinoma included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	
	База данных «Атлас ракового генома» (<i>n</i> = 25) The Cancer Genome Atlas database (<i>n</i> = 25)	Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (<i>n</i> = 38) Scientific Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (<i>n</i> = 38)
Пол: Gender:		
мужской male	47 (70,15)	22 (57,89)
женский female	20 (29,85)	16 (42,11)
Клиническая стадия: Clinical stage:		
I	4 (5,97)	1 (2,63)
II	9 (13,43)	7 (18,42)
III	12 (17,91)	18 (47,37)
IV	0	12 (31,58)
Степень дифференцировки опухоли (G): Grade of tumor differentiation (G):		
G ₁ (высокая) G ₁ (high)	12 (17,91)	10 (26,32)
G ₂ (умеренная) G ₂ (moderate)	42 (62,69)	23 (60,52)
G ₃ (низкая) G ₃ (low)	13 (19,40)	5 (13,16)

Концентрация выделенных образцов РНК составила 500–1000 нг/мкл, показатель A260/A280 – 1,85–2,15; A260/A230 – 1,80–2,22.

Для получения комплементарной ДНК (кДНК) на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с использованием готовой реакционной смеси «ОТ-М-MuLV-RN» (ООО «Биолабмикс», Россия, Новосибирск). Реакция выполнялась в течение 30 мин при 42 °С. Затем проводили инактивацию обратной транскриптазы в течение 2 мин при 95 °С. Полученную реакционную смесь, содержащую кДНК, использовали в качестве матрицы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Полимеразная цепная в реальном времени. Уровень экспрессии изучаемых генов оценивали с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве референсных генов использовали GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) и 18S RNA.

Полимеразную цепную реакцию выполняли в 2 репликах в объеме 25 мкл, содержащем: 10 mM dNTPs (ООО «ДНК-синтез», Россия, Москва); 10 мкМ прямого и обратного праймеров; 10 мкМ зонда; 2,5 мкл буфера для Taq-полимеразы (концентрация MgCl₂ 1,5–2 mM);

5 Ед Taq-полимеразы (ООО «ДНК-синтез», Россия, Москва); 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл (95 °С в течение 3 мин; предварительная денатурация) и 45 циклов (95 °С 15 с, 60 °С 1 мин).

Праймеры и зонды были подобраны и синтезированы ООО «ДНК-Синтез» (Россия, Москва) (табл. 2).

Расчет уровня экспрессии генов проводили по методу $\Delta\Delta CT$ [7].

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для всех видов анализа различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Проверка значимости показателей в отношении безрецидивной выживаемости осуществлялась с помощью ROC-анализа, а прогностическая значимость признаков оценивалась с использованием логрангового теста. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана–Майера. Выживаемость больных определяли с помощью динамического (актуарального) метода. Расчет выживаемости проводили в 1-й год после окончания лечения

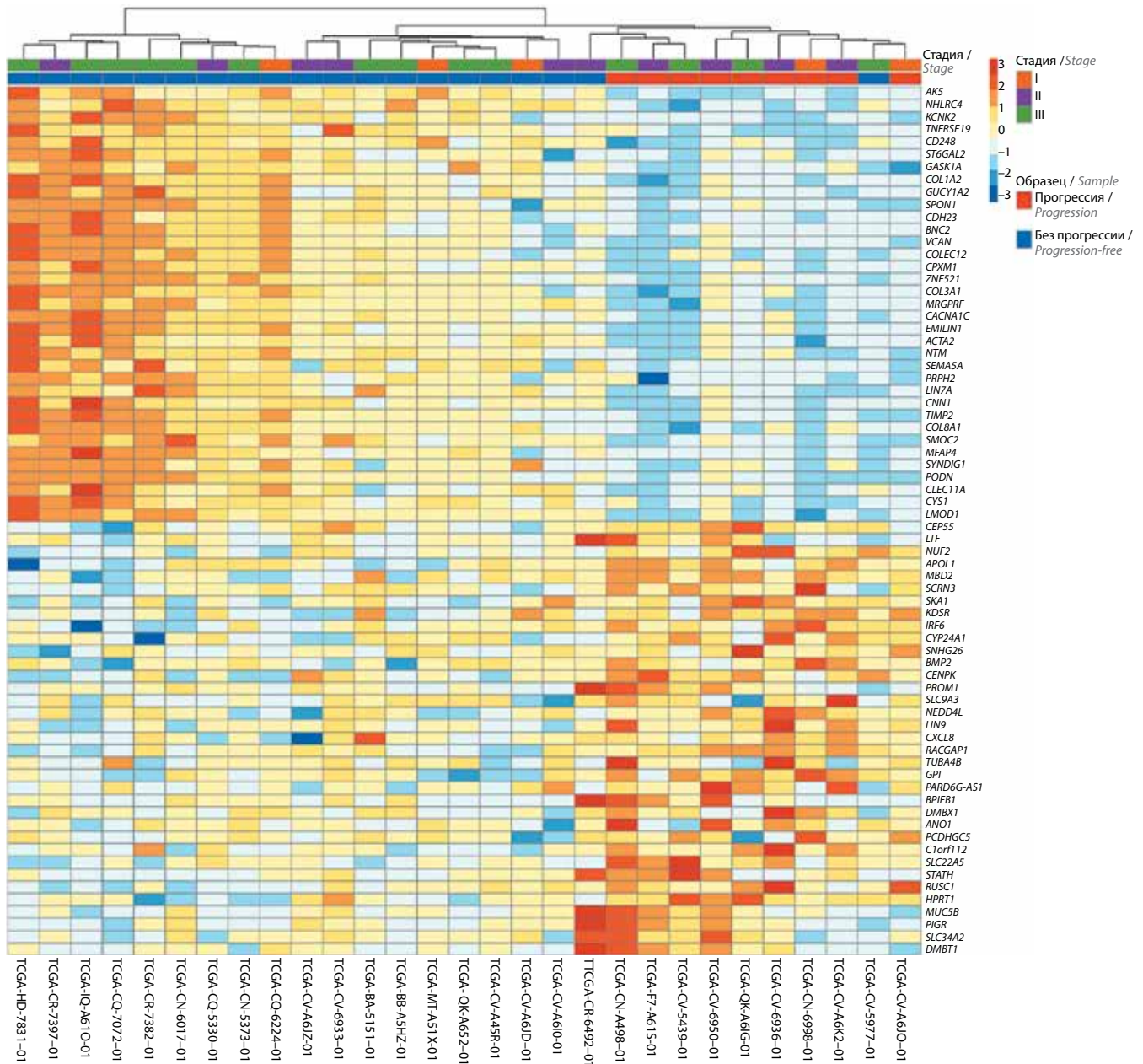


Рис. 1. Тепловая карта уровня экспрессии генов в ткани опухоли больных плоскоклеточной карциномой I–III стадии с прогрессией и без нее в 1-й год после комбинированного лечения

Fig. 1. Heat map of the gene expression level in the tumor tissue of patients with squamous cell carcinoma of stage I–III with and without progression in the 1st year after combined treatment

с учетом выбывших из-под наблюдения больных и умерших от сопутствующих (неонкологических) заболеваний. Продолжительность жизни исчисляли с момента окончания лечения. Уровень экспрессии генов представлен в виде медианы (Me) и нижнего (Q_1) и верхнего (Q_3) квартилей.

Результаты

На первом этапе исследования проведен биоинформатический анализ данных полнотранскрип-

томного секвенирования ткани ПКПР пациентов с заболеванием I–III стадии из базы данных TCGA. При сравнении транскриптомного профиля больных ПКПР с прогрессией и без нее в первые 2 года после операции обнаружены 347 дифференциально-экспрессирующихся генов, включая 283 гипо- и 64 гиперэкспрессирующихся гена. Наиболее часто встречающиеся 70 гипер- и гипоекспрессирующихся генов представлены на рис. 1. На основании показателей уровня экспрессии ($-0,5 > \log_2 FC > 0,5$) и статистической

Таблица 2. Последовательность праймеров и проб исследуемых генов
Table 2. Sequence of primers and samples of the studied genes

Праймер Primer	Последовательность 5'–3' Sequence 5'–3'
Гены домашнего хозяйства Housekeeping genes	
GAPDH-F	GCCAGCCGAGCCACATC
GAPDH-R	GGCAACAATATCCACTTTACCAGA
GAPDH-Probe	FAM–CGCCCAATACGACCAAATCCG-BHQ1
18S RNA-F	GGACAGGATTGACAGATTGATAGC
18S RNA-R	TTCGTTATCGGAATTAACCAGACA
18S RNA-Probe	FAM–TCGCTCCACCAACTA AGAACGGC-BHQ1
Таргеты Targets	
NHLRC4-F	CGAGACAGGGCCCAGTG
NHLRC4-R	AGAGTCCAGTCAGTCCGAATC
NHLRC4-Probe	FAM–CTCTTGACAGCCCCAAGCGTG-BHQ1
AK5-F	AGAGTTCGGACGCAGGATT
AK5-R	GTCGTCCACAGGCAGGC
AK5-Probe	FAM–CACCATGACCAACCGC CTTCTC-BHQ1
CD248-F	GCTTCCCATTATCCCAACTG
CD248-R	CAGCAGGCACAGAGATTGA
CD248-Probe	FAM–CCCTCTCTGACCACCCTCC-BHQ1
TNFRSF19-F	CAAGACATGGAGTGTGTGCC
TNFRSF19-R	CTTCACGAGGTTGACCTTGC
TNFRSF19-Probe	FAM–CCCTCCTCCTCCTTACGA ACCG-BHQ1
ST6GAL2-F	GAATAAAACCACCATACGCAT
ST6GAL2-R	CCACAGGTTAAGATTTGCGGA
ST6GAL2-Probe	FAM–ACCAACCCAGCCATCACTTC-BHQ1
HPRT1-F	GCAAACCTTGCTTCCCTGG

Примечание. F (от англ. forward) – прямой праймер;
R (от англ. reverse) – обратный праймер.
Note. F (from English forward) – direct primer; R – (from English reverse) – reverse primer.

значимости с поправкой на множественные сравнения ($p_{adj} < 0,01$), а также данных литературы были отображены 11 генов, связанных с прогрессией ПКПР (гипоэкспрессирующиеся: *NHLRC4* [8], *AK5* [9], *CD248* [10–12], *TNFRSF19* [13], *ST6GAL2* [14–17]; гиперэкспрессирующиеся: *HPRT1* [18, 19], *RUSC1* [20], *SLC22A5* [21], *SLC34A2* [22], *PIGR* [23], *MUC5B* [24]) (табл. 3).

На втором этапе исследования проведена валидация выбранных маркеров на независимой группе больных Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Оценена экспрессия 11 генов в ткани опухоли пациентов с ПКПР. В ткани ПКПР обнаружена экспрессия только 2 из 11 выбранных генов: *ST6GAL2* и *CD248*.

Выявлено значимое снижение экспрессии гена *ST6GAL2* в опухолях при поражении лимфатических узлов (T2–3N1–2M0) по сравнению с опухолями без лимфогенных метастазов (T2–3N0M0; табл. 4).

Для оценки значимости влияния экспрессии выбранных генов на безрецидивную выживаемость пациентов и определения порогового уровня использован ROC-анализ (рис. 2). Пороговое значение уровня экспрессии матричной РНК (мРНК) *CD248* составило 1,0379 (площадь под ROC-кривой (area under the ROC curve, AUC) = 0,722; $p = 0,050$), уровня экспрессии мРНК *ST6GAL2* – 0,1199 (AUC = 0,563; $p = 0,055$). Чувствительность и специфичность выбранных пороговых значений были выше 70 %.

Далее анализировали влияние изменения экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* на показатели безрецидивной выживаемости. Двухлетняя безрецидивная

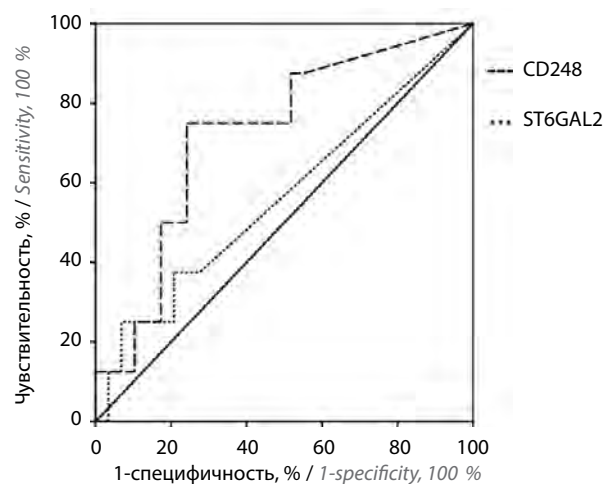


Рис. 2. ROC-кривые для определения качества бинарной классификации уровня экспрессии матричной РНК *ST6GAL2* и *CD248* в отношении развития рецидивов

Fig. 2. ROC curves for determining the quality of binary classification of expression level of matrix RNA *ST6GAL2* and *CD248* in relation to development of relapses

Таблица 3. Гены, ассоциированные с прогрессией плоскоклеточной карциномы полости рта у больных с заболеванием I–III стадии

Table 3. Genes associated with the progression of oral squamous cell carcinoma in patients with stage I–III of the disease

Ген Gene	Log2FC	Stat	p	p.adj
Гиперэкспрессирующиеся гены Over-expressed genes				
SLC34A2	4,5974	5,5935	2,23E-08	1,44E-05
PIGR	3,7658	4,4373	9,11E-06	0,00063
MUC5B	3,9143	4,3966	1,1E-05	0,000737
HPRT1	0,6981	4,3514	1,35E-05	0,000842
RUSC1	0,69597	4,1827	2,88E-05	0,001427
SLC22A5	0,78224	4,0578	4,95E-05	0,002071
Гипоэкспрессирующиеся гены Hypo-expressed genes				
AK5	−3,2065	−6,945	3,79E-12	4,38E-08
NHLRC4	−2,0686	−6,778	1,22E-11	8,17E-08
TNFRSF19	−2,3719	−6,4518	1,11E-10	4,44E-07
CD248	−2,9626	−6,1986	5,70E-10	1,69E-06
ST6GAL2	−4,7976	−6,1939	5,87E-10	1,69E-06

Примечание. Log2FC — логарифм отношения уровней экспрессии генов в сравниваемых группах; Stat — значение статистического теста Вальда.

Note. Log2FC — the logarithm of ratio of gene expression levels in the compared groups; Stat — value of the Wald statistical test.

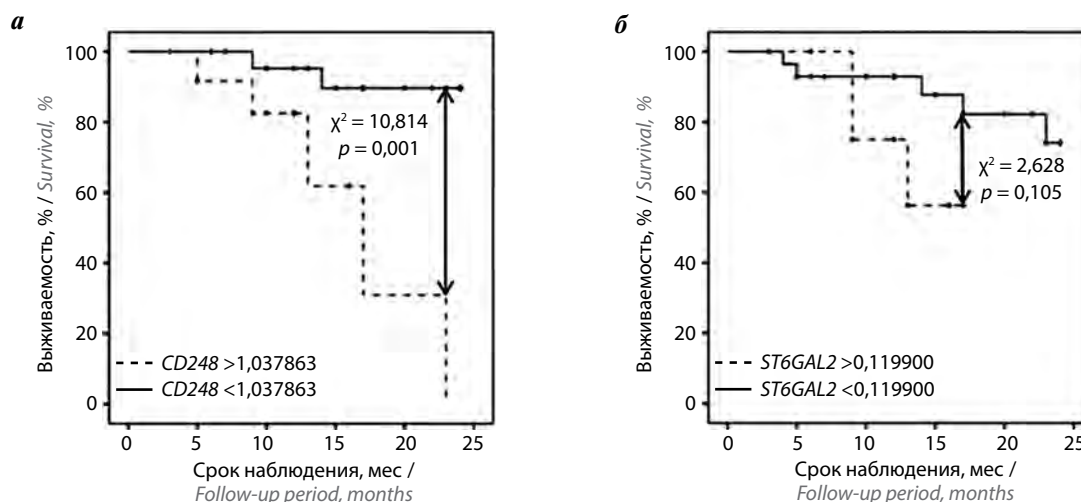


Рис. 3. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии генов CD248 (а) и ST6GAL2 (б) в ткани плоскоклеточной карциномы полости рта

Fig. 3. Indicators of 2-year relapse-free survival depending on the level of expression of CD248 (a) and ST6GAL2 (b) genes in the oral squamous cell carcinoma tissue

выживаемость оценена у 38 пациентов, у 7 (18,4 %) из которых отмечался неблагоприятный исход. Выявлено, что уменьшение экспрессии мРНК CD248 (ниже 1,0379) значимо влияло на данный показатель (см. рис. 3).

Обсуждение

Плоскоклеточная карцинома ротовой полости представляет собой высокогетерогенное заболевание с многостадийным процессом развития, высокой

Таблица 4. Уровень экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* в ткани плоскоклеточной карциномы полости рта в зависимости от наличия лимфогенных метастазов, медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)

Table 4. Expression level of *ST6GAL2* and *CD248* genes in squamous cell oral carcinoma tissue depending on the presence of lymphogenic metastases, median (lower quartile; upper quartile)

Ген Gene	T2–3N0M0 (n = 19)	T2–3N1–2M0 (n = 19)	p
<i>ST6GAL2</i>	0,449 (0,300; 3,347)	0,107 (0,000; 0,216)	0,054
<i>CD248</i>	2,263 (0,623; 3,696)	1,245 (0,432; 4,288)	0,624

частотой рецидивов и низкой выживаемостью [25]. У большинства пациентов диагноз устанавливают на III–IV стадии, а существующие методы лечения больных ПКПР с местно-распространенными стадиями позволяют добиваться 5-летней выживаемости не более чем в 50 % случаев, что связано с частым (20–60 %) развитием местных или регионарных рецидивов после комбинированного лечения [26]. Поэтому поиск информативных маркеров раннего выявления прогрессирования ПКПР является актуальной задачей современной онкологии.

В настоящей работе проведен биоинформатический анализ данных полнотранскриптомного секвенирования ПКПР из базы данных TCGA, а также анализ литературы и определены 11 генов, связанных с прогрессированием ПКПР. Выбранные маркеры валидированы на когорте пациентов с ПКПР Научно-исследовательского института онкологии ФГБУН «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». В ткани ПКПР обнаружена экспрессия только 2 из 11 выбранных генов: *ST6GAL2* и *CD248*. Проанализирована связь этой экспрессии с опухолевой прогрессией. Показано, что низкий уровень *ST6GAL2* ассоциирован с распространением ПКПР на регионарные лимфатические узлы, а *CD248* – с возникновением рецидивов.

ST6GAL2 представляет собой сиалилтрансферазу, добавляющую сиаловую кислоту к N-гликанам мембранных и секреторируемых гликопротеинов [27]. Присоединение остатков сиаловой кислоты регулирует активность рецепторов и передачу сигнала в клетку, что, в свою очередь, регулирует процессы адгезии, ин-

вазии и метастазирования в опухолевых клетках [14]. Пониженная экспрессия *ST6GAL2* часто связана с плохим прогнозом при раке толстой кишки и желудка и остром миелоидном лейкозе [15]. В настоящее время известны исследования участия *ST6GAL2* в онкогенезе фолликулярной карциномы щитовидной железы. Выявлена повышенная экспрессия гена *ST6GAL2* в тканях и клеточных линиях данной опухоли по сравнению с нормальными тканями и клеточными линиями [16]. Также имеются данные, что экспрессия гена *ST6GAL2* выше в ткани метастатической меланомы по сравнению с первичной опухолью [17].

CD248, также известный как эндосиалин, или опухолевый эндотелиальный маркер 1, представляет собой трансмембранный гликопротеин типа 1 [28]. Показано, что он является модулятором опухолевого ангиогенеза [10]. Экспрессия *CD248* обнаруживается в строме эпителиальных злокачественных новообразований, но отсутствует или экспрессируется на низких уровнях в нормальных тканях и доброкачественных эпителиальных опухолях [11]. С помощью серийного анализа экспрессии генов (serial analysis of gene, expression, SAGE) было установлено, что *CD248* специфически активируется в эндотелии опухолей толстой кишки, легких, печени и головного мозга [12].

Заключение

Снижение уровня мРНК *ST6GAL2* связано с лимфогенным метастазированием, а уровня мРНК *CD248* – с возникновением рецидива ПКПР. Оценка экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* может выступать в качестве дополнительного подхода к прогнозированию течения ПКПР.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Wu K., Jiang Y., Zhou W. et al. Long noncoding RNA RC3H2 facilitates cell proliferation and invasion by targeting microRNA-101-3p/EZH2 axis in OSCC. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;20: 97–110. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.02.006
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Zanoni D.K., Montero P.H., Migliacci J.C. et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncol* 2019;90:115–21. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001
4. Weckx A., Riekert M., Grandoch A. et al. Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2019;94:8–13. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.002
5. Safi A.F., Kauke M., Grandoch A. et al. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma – retrospective analysis of 517 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(10):1749–53. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.07.012
6. Bugshan A., Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res* 2020;9:229. DOI: 10.12688/f1000research.22941.1
7. Kleverov M., Zenkova D., Kamenev V. et al. Phantasus: web-application for visual and interactive gene expression analysis. *BioRxiv* 2022;12. DOI: 10.1101/2022.12.10.519861
8. Arriaga J.M., Bravo A.I., Mordoh J., Bianchini M. Metallothionein 1G promotes the differentiation of HT-29 human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2017;37(5):2633–51. DOI: 10.3892/or.2017.5547
9. Zhang M., Chai Y.D., Brumbaugh J. et al. Oral cancer cells may rewire alternative metabolic pathways to survive from siRNA silencing of metabolic enzymes. *BMC Cancer* 2014;14:223. DOI: 10.1186/1471-2407-14-223
10. Kontseikova S., Polcicova K., Takacova M., Pastorekova S. Endosialin: molecular and functional links to tumor angiogenesis. *Neoplasma* 2016;63(2):183–92. DOI: 10.4149/202_15090N474
11. Rettig W.J., Garin-Chesa P., Healey J.H. et al. Identification of endosialin, a cell surface glycoprotein of vascular endothelial cells in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(22):10832–6. DOI: 10.1073/pnas.89.22.10832
12. St Croix B., Rago C., Velculescu V. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 2000;289(5482):1197–202. DOI: 10.1126/science.289.5482.1197
13. Zhao X.T., Zhu Y., Zhou J.F. et al. Development of a novel 7 immune-related genes prognostic model for oral cancer: A study based on TCGA database. *Oral Oncol* 2021;112:105088. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105088
14. Hedlund M., Ng E., Varki A., Varki N.M. Alpha 2-6-Linked sialic acids on N-glycans modulate carcinoma differentiation *in vivo*. *Cancer Res* 2008;68(2):388–94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1340
15. Nakano M., Saldanha R., Göbel A. et al. Identification of glycan structure alterations on cell membrane proteins in desoxyepothilone B resistant leukemia cells. *Mol Cell Proteomics* 2011;10(11):M111.009001. DOI: 10.1074/mcp.M111.009001
16. Liang L., Xu J., Wang M. et al. LncRNA HCP5 promotes follicular thyroid carcinoma progression via miRNAs sponge. *Cell Death Dis* 2018;9(3):372. DOI: 10.1038/s41419-018-0382-7
17. Agrawal P., Fontanals-Cirera B., Sokolova E. et al. A systems biology approach identifies FUT8 as a driver of melanoma metastasis. *Cancer Cell* 2017;31(6):804–19.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.007
18. Wu T., Jiao Z., Li Y. et al. HPRT1 Promotes chemoresistance in oral squamous cell carcinoma via activating MMP1/PI3K/Akt signaling pathway. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):855. DOI: 10.3390/cancers14040855
19. Ye H., Zheng Z., Song Y. et al. Metabolism-related bioinformatics analysis reveals that HPRT1 Facilitates the progression of oral squamous cell carcinoma *in vitro*. *J Oncol* 2022;2022:7453185. DOI: 10.1155/2022/7453185
20. Guo Q., Zhang Q., Lu L., Xu Y. Long noncoding RNA RUSC1-AS1 promotes tumorigenesis in cervical cancer by acting as a competing endogenous RNA of microRNA-744 and consequently increasing Bcl-2 expression. *Cell Cycle* 2020;19(10):1222–35. DOI: 10.1080/15384101.2020.1749468
21. Zou D., Lou J., Ke J. et al. Integrative expression quantitative trait locus-based analysis of colorectal cancer identified a functional polymorphism regulating SLC22A5 expression. *Eur J Cancer* 2018;93:1–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.01.065
22. Yang Y., Wu J., Yu X. et al. SLC34A2 promotes cancer proliferation and cell cycle progression by targeting TMPRSS3 in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2022;229:153706. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153706
23. Zhang H.X., Liu O.S., Deng C. et al. Genome-wide gene expression profiling of tongue squamous cell carcinoma by RNA-seq. *Clin Oral Investig* 2018;22(1):209–16. DOI: 10.1007/s00784-017-2101-7
24. Almhöjd U., Cevik-Aras H., Karlsson N. et al. Stimulated saliva composition in patients with cancer of the head and neck region. *BMC Oral Health* 2021;21(1):509. DOI: 10.1186/s12903-021-01872-x
25. Ghantous Y., Bahouth Z., Abu El-Naaj I. Clinical and genetic signatures of local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol* 2018;95:141–8. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.07.018
26. Jadhav K.B., Gupta N. Clinicopathological prognostic implicators of oral squamous cell carcinoma: need to understand and revise. *N Am J Med Sci* 2013;5(12):671–9. DOI: 10.4103/1947-2714.123239
27. Millfiores-Flores L., Millán-Pérez L., Santos-López G. et al. Characterization of P1 promoter activity of the beta-galactoside alpha2,6-sialyltransferase I gene (sial 1) in cervical and hepatic cancer cell lines. *J Biosci* 2012;37(2):259–67. DOI: 10.1007/s12038-012-9194-6
28. McGreal E.P., Ikewaki N., Akatsu H. et al. Human C1qRp is identical with CD93 and the mNI-11 antigen but does not bind C1q. *J Immunol* 2002;168(10):5222–32. DOI: 10.4049/jimmunol.168.10.5222

Вклад авторов

И.К. Федорова, Е.С. Колегова: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
 Е.А. Простакишина, Т.Д. Дампилова: постановка эксперимента;
 М.Р. Патышева: постановка эксперимента, анализ данных;
 П.С. Ямщиков: биоинформатический анализ данных;
 Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин: научное редактирование.

Authors' contribution

I.K. Fedorov, E.S. Kolegova: collection, analysis and interpretation of data, article writing;
E.A. Prostakishina, T.D. Dampilova: setting up an experiment;
M.R. Patysheva: setting up an experiment, data analysis;
P.S. Yamshchikov: bioinformatic data analysis;
E.V. Denisov, E.L. Choynzonov, D.E. Kulbakin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.К. Федорова / I.K. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-7540-8532>
Е.С. Колегова / E.S. Kolegova: <https://orcid.org/0000-0001-9122-3274>
Е.А. Простакишина / E.A. Prostakishina: <https://orcid.org/0000-0002-1405-3723>
Т.Д. Дампилова / T.D. Dampilova: <https://orcid.org/0000-0002-8770-3117>
М.Р. Патышева / M.R. Patysheva: <https://orcid.org/0000-0003-2865-7576>
П.С. Ямщиков / P.S. Yamshchikov: <https://orcid.org/0000-0002-0646-6093>
Е.В. Денисов / E.V. Denisov: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9755>
Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choynzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-75-01157).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-75-01157).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 16 от 09.11.2021 г.).
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 16 of 09.11.2021).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.09.2023. Принята к публикации: 25.10.2023.

Article submitted: 04.09.2023. Accepted for publication: 25.10.2023.