

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ЛАНДШАФТ РАКА ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ¹

© 2023 г. Е. А. Простакишина¹, Т. Д. Дампилова^{1, 2}, Л. А. Кононова², П. С. Ямщиков¹,
М. Р. Патышева¹, Е. С. Колегова^{1, *}, Е. Л. Чойнзонов¹, Е. В. Денисов¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, 634009 Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Поступила в редакцию 12.05.2023 г.

После доработки 19.06.2023 г.

Принята к публикации 22.06.2023 г.

Рак полости рта (РПР) — наиболее распространенный тип злокачественных новообразований головы и шеи. При этом рак языка (РЯ) представляет собой наиболее часто встречающуюся форму РПР и характеризуется более агрессивным течением и высокой вероятностью прогрессирования. РПР и РЯ считаются заболеваниями пожилых людей, однако их встречаемость среди лиц моложе 45 лет растет с каждым годом. Этиологические факторы и патогенетические механизмы молодого рака неизвестны. В настоящей работе на основании данных базы Атласа генома рака изучены особенности мутационного профиля, метилома, транскриптома, протеома и микробиома РПР и РЯ у молодых пациентов ($n = 127$) по сравнению с возрастными больными. В ткани РПР и РЯ обнаружены снижение мутационной нагрузки, активация Rar1, PI3K-Akt, MAPK, cGMP-PKG сигнальных путей и сигналинга Fc-гамма R-опосредованного фагоцитоза и специфический микробиомный профиль. В отличие от РПР для РЯ характерны активация сигнальных путей JAK-STAT, иммунного ответа на инфекционные и паразитарные заболевания и PD-L1/PD-1-опосредованной иммуносупрессии и ингибирование сигналинга фагоцитоза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что РПР у молодых пациентов обладает молекулярными особенностями, отличными от таковых у больных старше 45 лет, при этом РЯ отличается от других локализаций РПР по молекулярному профилю и, вероятно, должен рассматриваться как отдельная клиническая форма.

Ключевые слова: рак полости рта, молодой возраст, геном, эпигеном, транскриптом, протеом, микробиом.

DOI: 10.31857/S0016675823110103, **EDN:** NMECVY

Рак головы и шеи занимает седьмое место среди онкологических нозологий во всем мире, почти в половине случаев поражая полость рта [1]. Ежегодно во всем мире диагностируется около 350000 новых случаев рака полости рта (РПР) и умирает более 180000 больных, большинство из которых находится в трудоспособном возрасте [1, 2]. К классическим факторам риска развития рака ротовой полости относят употребление табака и алкоголя, а также вирус папилломы человека (ВПЧ) [3].

Из всех видов РПР рак языка (РЯ) считается более агрессивным и чаще прогрессирующим [4]. В настоящее время РЯ предлагают рассматривать как отдельную клиническую форму [4, 5]. Несмотря

на постоянное усовершенствование методов диагностики и лечения, пятилетняя выживаемость при РЯ не превышает 50% [4]. Возникновение РЯ также связывают с употреблением табака (курительный и жевательный), алкоголя и жевательных орехов бетеля [4].

Первоначально рак головы и шеи считался болезнью пожилых людей. Однако у лиц моложе 45 лет заболеваемость РПР в общем и РЯ в частности с каждым годом растет [6–8]. К группе риска относят людей европеоидной и монголоидной рас женского пола [6, 7]. При этом клиническое течение заболевания у молодых людей довольно неоднородно и отличается быстрым прогрессированием по сравнению с людьми старшего возраста [9]. Классические факторы рака головы и шеи, такие как табак, алкоголь и ВПЧ-положительный статус, не связаны с развитием РПР в молодом возрасте [3]. Различные исследования показали специфические

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675823110103 для авторизованных пользователей.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов с РПР и РЯ

Характеристики		РПР			РЯ		
		возраст ≤45 лет, число случаев (%) N = 18	возраст >45 лет, число случаев (%) N = 109	p-value	возраст >45 лет, число случаев (%) N = 15	возраст ≤45 лет, число случаев (%) N = 70	p-value
Стадия	I	3 (16.6)	12 (11.0)	0.212	3 (20.0)	10 (14.3)	0.299
	II	1 (5.6)	24 (22.0)		1 (6.7)	16 (22.8)	
	III	1 (5.6)	14 (12.8)		1 (6.7)	10 (14.3)	
	IV	12 (66.6)	50 (45.9)		9 (59.9)	27 (38.6)	
	NA	1 (5.6)	9 (8.3)		1 (6.7)	7 (10.0)	
Пол	мужской	13 (72.2)	66 (60.6)	0.494	10 (66.7)	42 (60.0)	0.850
	женский	5 (27.8)	43 (39.4)		5 (33.3)	28 (40.0)	
Размер опухоли (Т)	T1	4 (22.2)	14 (12.8)	0.876	4 (26.7)	12 (17.1)	0.646
	T2	5 (27.8)	33 (30.3)		5 (33.3)	22 (31.4)	
	T3	4 (22.2)	31 (28.4)		2 (13.3)	22 (31.4)	
	T4	4 (22.2)	25 (22.9)		3 (20.0)	9 (12.9)	
	Tx	1 (5.6)	6 (5.6)		1 (6.7)	5 (7.2)	
Метастатическое поражение лимфоузлов (N)	N0	6 (33.3)	64 (58.7)	0.197	5 (33.3)	38 (54.3)	0.483
	N2	10 (55.6)	34 (31.2)		8 (53.4)	24 (34.3)	
	Nx	2 (11.1)	11 (10.1)		2 (13.3)	8 (11.4)	
Степень дифференцировки (G)	G1	6 (33.3)	14 (12.8)	0.054	5 (33.3)	7 (10.0)	0.543
	G2	11 (61.1)	73 (67.0)		9 (60.0)	50 (71.4)	
	G3	1 (5.6)	21 (19.3)		1 (6.7)	12 (17.1)	
	NA	—	1 (0.9)		—	10 (14.3)	

Примечание. *p*-value указывает на значимость различий между молодыми и возрастными больными согласно критерию χ^2 . NA (not available) — данные не доступны; Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены; Tx — первичная опухоль не может быть оценена.

молекулярные и генетические особенности РПР и РЯ у молодых пациентов [8]. Однако полученные данные противоречивы и получены на небольших группах пациентов.

Цель настоящего исследования — анализ особенностей мутационного профиля, профиля метилирования, транскриптома, протеома и микробиома РПР и РЯ у молодых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группы исследования. На основании базы данных Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, <https://www.cancer.gov/tcga>) с помощью инструмента cBioPortal [10] в исследование отобрано 127 пациентов с РПР, принадлежащих к европеоидной расе. В работу были включены только пациенты, имеющие отрицательный ВПЧ-статус, представляющие основную долю случаев РПР

среди молодых пациентов. Пациенты были разделены на четыре группы по возрасту на момент постановки диагноза (до и после 45 лет) и типу заболевания (РПР в целом и РЯ в частности). Первая группа включала пациентов до 45 лет включительно с диагнозом РПР, C01-06 по МКБ-10. У пациентов второй группы РПР (C01-06) был диагностирован после 45 лет. В третью группу входили пациенты с РЯ (C01-02) в возрасте до 45 лет включительно. Четвертую группу составили пациенты с РЯ (C01-02) старше 45 лет. Клинико-морфологические параметры пациентов в рамках групп исследования представлены в табл. 1. Не было обнаружено различий между молодыми и возрастными пациентами с РПР и РЯ по полу, стадии заболевания, размеру опухолевого узла (Т), степени метастатического поражения лимфатических узлов (N) и степени дифференцировки опухоли (G).

Генетический анализ. Анализ однонуклеотидных вариантов и aberrаций числа копий ДНК проводили с помощью онлайн-инструмента cBioPortal на основании данных полногеномного секвенирования РПР и РЯ, полученных из базы данных Атласа генома рака.

Транскриптомный анализ. Данные РНК-секвенирования ткани РПР и РЯ были получены из базы данных Атласа генома рака. Идентификацию дифференциально-экспрессирующихся генов (ДЭГ) проводили с использованием пакета DESeq2 в среде R. ДЭГ со значениями $\log_2FC \geq 0.75$ (гиперэкспрессия) и $\log_2FC \leq -0.75$ (гипоэкспрессия) и $p_{adj} < 0.05$ использовались в дальнейшем анализе выраженности сигнальных путей. Визуализацию полученных результатов проводили с помощью инструментов ggplot2 (ggplot2, RRID: SCR_014601), pheatmap (pheatmap, RRID: SCR_016418) и онлайн-ресурса Phantasus [11].

Анализ метилирования. Анализ профиля метилирования ДНК тканей РПР и РЯ проводили с помощью онлайн-инструмента cBioPortal на основании микроматричного профилирования, полученных из базы данных Атласа генома рака. Дифференциально-метилированные гены (ДМГ) со значениями $\log_2FC > 0$ (гипометилирование) и $\log_2FC < 0$ (гиперметилирование) и $p_{adj} \leq 0.05$ использовались в дальнейшем анализе выраженности сигнальных путей.

Протеомный анализ. Анализ экспрессии белков в тканях РПР и РЯ проводили с помощью онлайн-инструмента cBioPortal на основании количественного микрочипового профилирования, полученных из базы данных Атласа генома рака. Дифференциально-экспрессирующиеся белки (ДЭБ) со значениями $\log_2FC > 0$ (гиперэкспрессия) и $\log_2FC < 0$ (гипоэкспрессия) и $p \leq 0.05$ использовались в дальнейшем анализе выраженности сигнальных путей.

Анализ микробиома. Анализ микробиомного профиля РПР и РЯ проводили с помощью онлайн-инструмента cBioPortal на основании РНК-секвенирования, полученных из базы данных Атласа генома рака. В исследовании использовался показатель log-spm, который обозначает логарифм количества прочтений микробных сигнатур, приходящихся на 1 млн картированных прочтений [12].

Функциональное аннотирование генов. Онлайн-инструмент Enrichr использовался для функционального аннотирования ДЭГ, ДМГ, ДЭБ и генов, несущих мутации, с целью идентификации сигнальных путей, характерных для РПР и РЯ у молодых пациентов [13]. Аннотацию сигнальных путей проводили на основании электронной базы данных Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG).

Статистический анализ. Сравнение клинико-патологических характеристик больных РПР и РЯ молодого и старшего возраста проводили с помощью критерия χ^2 . Сравнение экспрессии белков, профиля метилирования и микробиомного профиля РПР и РЯ в зависимости от возраста проводили с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение мутационного профиля РПР и РЯ в зависимости от возраста проводили с помощью точного одностороннего критерия Фишера. Различия принимались статистически значимыми при $p \leq 0.05$ и на уровне тенденции при $p \leq 0.1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Мутационный профиль РПР у молодых пациентов

Рак полости рта. У молодых больных по сравнению с возрастными пациентами обнаружено значимое снижение количества мутаций (mutation count) в ткани опухоли: 45 (33; 58) против 92 (64; 137) соответственно ($p < 0.001$). Также у молодых пациентов была значимо ниже мутационная нагрузка опухоли (tumor mutation burden, TMB): 1.5 (1.1; 1.9) мутаций на мегабазу (Мб) против 3.4 (2.2; 4.8) у возрастных пациентов ($p < 0.001$).

Только у молодых пациентов обнаружены одонуклеотидные варианты (single nucleotide variations, SNVs) в 342 генах; из них нарушения 11 генов встречались более чем у одного пациента: *GZF1*, *HAO1*, *HTT*, *KATNIP*, *KIF4B*, *MAGI3*, *NLRP2*, *PLA2R1*, *SCEL*, *SLF2* и *ZNF473*. Среди aberrаций числа копий ДНК (copy number alterations, CNAs) только у молодых пациентов и более чем в одном случае встречались амплификации, затрагивающие гены *ASPHD2*, *CRYBB3*, *CRYBB2*, *CRYBB2P1*, *CRYBA4*, *CRYBB1*, *KIAA1671*, *MYO18B*, *SGSM1* и *TOP1P2*. Кроме того, 12 генов с SNVs (*FAT1*, *GZF1*, *HAO1*, *HTT*, *KATNIP*, *KIF4B*, *MAGI3*, *NLRP2*, *PLA2R1*, *SCEL*, *SLF2*, *ZNF473*) (табл. П1 приведена в Online Resource 1) и 10 генов с CNAs (*BORA*, *DERL3*, *DIS3*, *MZT1*, *SLC2A11*, *AMELX*, *ARHGAP6*, *ASPHD2*, *CRYBA4*, *CRYBB1*) (табл. П3 приведена в Online Resource 1) значимо различались по частоте среди молодых и возрастных пациентов.

Рак языка. У молодых пациентов с РЯ также обнаружено снижение количества мутаций (34 (30; 49) и 81 (58; 124)) и мутационной нагрузки (1.2 (1.0; 1.6) и 3.0 (1.9; 4.3)) по сравнению с возрастными больными ($p < 0.001$).

SNVs в 396 генах обнаружены только у молодых пациентов с РЯ, среди них нарушения 15 генов встречались более чем у одного больного: *ADARB2*, *DCAF4L2*, *GHR*, *HTT*, *ITGA8*, *KATNIP*, *KIF4B*, *MAGI3*, *NLRP2*, *ORC2*, *PLSCR4*, *POLG*, *SCEL*, *SZT2* и *ZNF473*. Среди CNAs только у молодых пациентов и более чем в одном случае обнаружены амплификации и делеции, затрагиваю-

Таблица 2. Топ 10 гипометилированных генов в ткани РПР у пациентов моложе 45 лет

Ген	Регион	log ₂ FC	p.adj
<i>PRDM12</i>	cg09191327	0.14	1.55E-05
<i>SLC7A8</i>	cg27035169	0.13	2.66E-03
<i>PCDHB14</i>	cg06327515	0.13	1.87E-04
<i>MYADM</i>	cg05832051	0.12	1.55E-05
<i>ZNF585B</i>	cg03751813	0.12	0.0341
<i>AQP5</i>	cg23855989	0.11	0.0426
<i>FLJ40125-RTN2</i>	cg00116838	0.11	4.02E-06
<i>TMPRSS2</i>	cg02613803	0.11	4.75E-06
<i>RAP1GAP</i>	cg07138512	0.10	0.0182
<i>BARD1</i>	cg12091944	0.10	6.24E-04

Таблица 3. Топ 10 гипометилированных генов у пациентов с РЯ моложе 45 лет

Ген	Участок метилирования	log ₂ FC	p.adj
<i>ZFP42 (REX1)</i>	cg06274159	0.23	0.0235
<i>NEUROG1</i>	cg04330449	0.21	0.0484
<i>TRPC4</i>	cg21432954	0.19	0.0247
<i>ADD3</i>	cg25341032	0.19	0.0182
<i>TOX2</i>	cg11319389	0.18	5.19E-03
	cg04369341	0.17	4.21E-03
<i>ATP6VIC2</i>	cg22243662	0.17	5.98E-04
<i>GATA4</i>	cg21073927	0.17	5.19E-03
<i>TNFRSF8</i>	cg19896198	0.17	7.50E-03
<i>ST6GALNAC5</i>	cg06201642	0.16	0.0471
<i>FAM5B</i>	cg13589108	0.16	0.0188

щие гены *ASPHD2*, *CRYBB3*, *CRYBB2*, *CRYBB2P1*, *CRYBA4*, *CRYBB1*, *KIAA1671*, *MYO18B*, *SGSM1* и *TOPIP2*. Помимо этого, частота SNVs 17 генов (*MAP1A*, *FAT1*, *ADARB2*, *DCAF4L*, *GHR*, *HTT*, *ITGA8*, *KATNIP*, *KIF4B*, *MAGI3*, *NLRP2*, *ORC2*, *PLSCR4*, *POLG*, *SCEL*, *SZT2* и *ZNF473*) (табл. П2 приведена в Online Resource 1) и CNAs 10 генов (таких же, как у пациентов с РПР) (табл. П3 приведена в Online Resource 1) значимо различалась между молодыми и возрастными больными РЯ.

2. Транскриптомный профиль РПР у молодых пациентов

Рак полости рта. Обнаружено 382 ДЭГ между молодыми и возрастными больными РПР, включая 318 гипоэкспрессирующихся и 64 гиперэкспрессирующихся генов (таблица приведена в Online Resource 2). Топ 10 генов, гипоэкспрессирующихся в опухоли молодых пациентов, был представлен

BPIFB1, *RPL10P6*, *PIGR*, *BPIFB2*, *FDCSP*, *ODAM*, *DMBT1*, *TMPRSS3*, *IDO1*, *MUC5B* (p.adj < 0.0003 и log₂FC ≤ -2.1), в то время как топ 10 гиперэкспрессирующихся генов включал *HCG22*, *DCDC2*, *KRT4*, *CFAP58*, *PMEL*, *LINC02901*, *PPP1R3C*, *LGR6*, *FMN2*, *PLP1* (p.adj < 0.004 и log₂FC ≥ 1.1; рис. 1,а, б).

По данным функционального аннотирования для гиперэкспрессирующихся у молодых пациентов генов наблюдалась тенденция активации сигнальных путей функционирования синаптического везикулярного цикла, ГАМК-ергических синапсов и секреции продуктов поджелудочной железы (рис. 1,в). В то же время гипоэкспрессирующиеся гены вовлечены в сигнальные пути взаимодействия цитокиновых рецепторов, каскада системы комплемента и свертывания крови, нарушения регуляции транскрипции при раке, JAK-STAT, метаболизма триптофана и ряда иммунных реакций (рис. 1,г).

Рак языка. У молодых больных РЯ был дифференциально экспрессирован 91 ген, включая 66 гипоэкспрессирующихся и 25 гиперэкспрессирующихся (таблица приведена в Online Resource 2). Топ 10 генов, гипоэкспрессирующихся в опухоли молодых пациентов, был представлен *BPIFB1*, *RPL10P6*, *FDCSP*, *PIGR*, *DMBT1*, *MUC5B*, *DMRTA2*, *ODAM*, *ALGIL1P*, *KRT7* (p.adj < 0.007 и log₂FC ≤ -1.2), а топ 10 гиперэкспрессирующихся генов включал *HCG22*, *ALB*, *PMEL*, *KRT4*, *PPP1R3C*, *EMPI1*, *CLGN*, *THSD4*, *PLP1*, *FMN2* (p.adj < 0.03 и log₂FC ≥ 1.2; рис. 2,а, б).

Гиперэкспрессирующиеся в опухоли молодых пациентов гены на уровне тенденции задействованы в процессах регуляции синтеза гормонов щитовидной железы (рис. 2,в). В то же время гипоэкспрессирующиеся гены вовлечены в сигнальные пути взаимодействия цитокиновых рецепторов и в процессы, характерные для коклюша и туберкулеза (рис. 2,г).

3. Профиль метилирования РПР у молодых пациентов

Рак полости рта. Между тканями РПР молодых и возрастных больных обнаружен 161 ДМГ (p.adj ≤ 0.05; рис. 3,а) (таблица приведена в Online Resource 3). Топ 10 гипометилированных генов представлен *PRDM12*, *SLC7A8*, *PCDHB14*, *MYADM*, *ZNF585B*, *AQP5*, *FLJ40125-RTN2*, *TMPRSS2*, *RAP1GAP* и *BARD1* (табл. 2; рис. 3,б-л), тогда как гиперметилирование затрагивало только генный комплекс *DTX3L-PARP9* (рис. 3,м).

Рак языка. Между тканями РЯ молодых и возрастных больных обнаружено 226 ДМГ (p.adj ≤ 0.05; рис. 4,а) (таблица приведена в Online Resource 3). Топ 10 гипометилированных генов представлен *ZFP42 (REX1)*, *NEUROG1*, *TRPC4*, *ADD3*, *TOX2*, *ATP6VIC2*, *GATA4*, *TNFRSF8*,

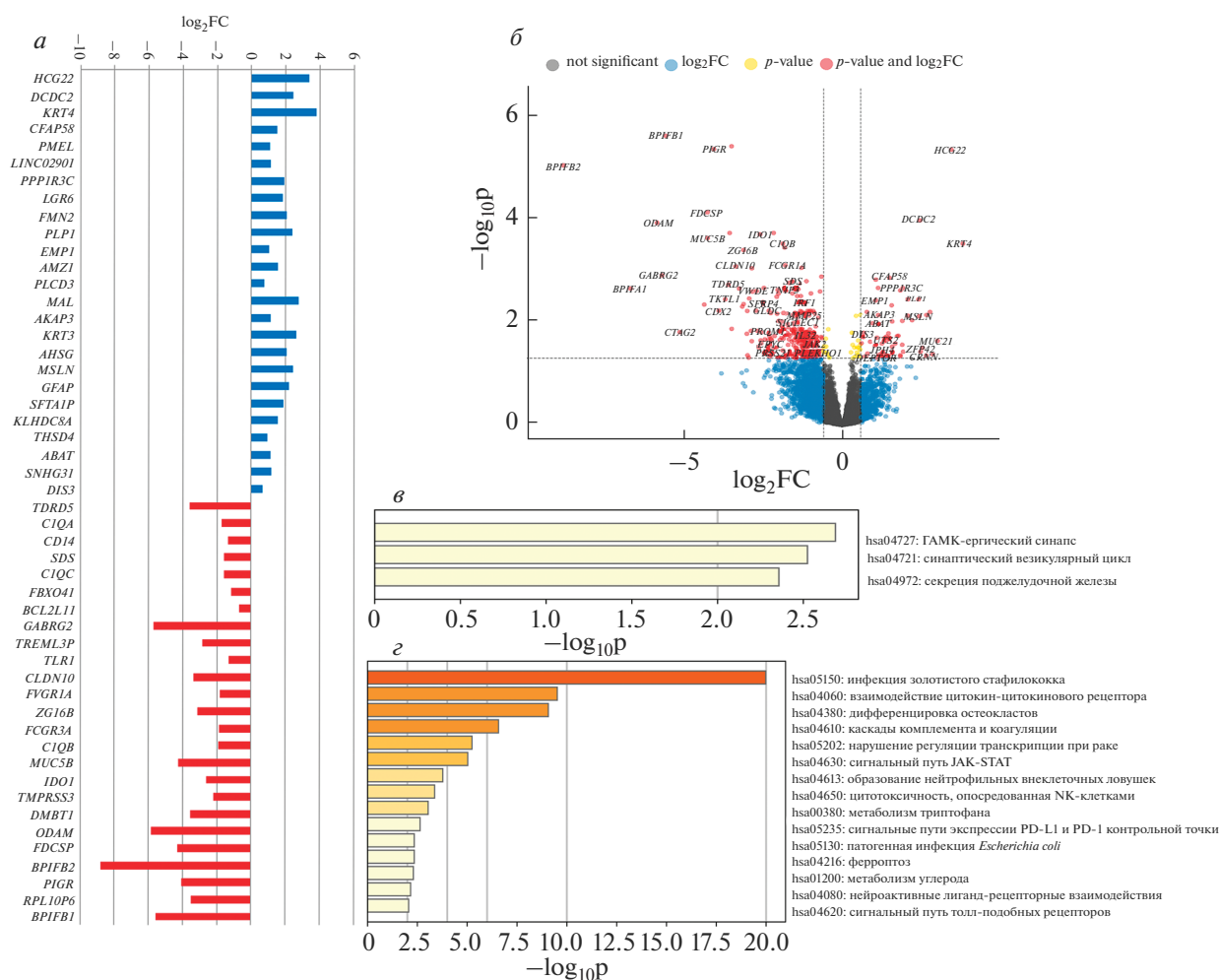


Рис. 1. Различия транскриптомного профиля генов РПР между молодыми и возрастными пациентами. *а, б* — тепловая карта и диаграмма рассеяния разности экспрессии (volcano plot) генов; *в* — сигнальные пути KEGG, выраженные на основе гиперэкспрессирующихся генов, у молодых пациентов ($p_{adj} \leq 0.1$); *г* — сигнальные пути KEGG, выраженные на основе гипоекспрессирующихся генов, у молодых пациентов ($p_{adj} \leq 0.05$).

ST6GALNAC5, *FAM5B* (табл. 3; рис. 4, *б–м*). Статистически значимых гиперметилированных генов не обнаружено у молодых пациентов.

4. Протеомный профиль РПР у молодых пациентов

Рак полости рта. По сравнению с возрастными больными у пациентов молодого возраста с РПР обнаружена гиперэкспрессия белков BAK1, PRKCB_PS660, MYC, RICTOR_PT1135, STAT3_PY705, RICTOR, BCL2L11, PEA15_PS116, CHEK1_PS345, PRKCD_PS664, NOTCH1, RPS6KA1_PT359_S363, YWHAЕ, TSC2_PT1462, PRKCA_PS657, AKT3_PS473, AKT2_PS473, AKT1_PS473 и гипоекспрессия TP53 (рис. 5, *а*).

Рак языка. По сравнению с возрастными больными у пациентов молодого возраста с РЯ обнару-

жена гипоекспрессия белков RAB11A и RAB11B (рис. 5, *б*) и гиперэкспрессия BAK1, PRKCB_PS660, MYC, RICTOR_PT1135, STAT3_PY705, RICTOR, PEA15_PS116, RPS6KA1_PT359_S363, NOTCH1, TSC2_PT1462, AKT3_PS473, AKT2_PS473, AKT1_PS473 (рис. 5, *б*).

5. Микробиомный профиль РПР у молодых пациентов

Рак полости рта. Статистически значимые различия микробиомного профиля РПР между молодыми и возрастными пациентами выявлены для 25 родов бактерий. Среди них шесть родов преобладали у возрастных пациентов: *Ilumato-bacter*, *Lachnobacterium*, *Alicyclobacillus*, *Hylemonella*, *Desulfotomaculum*, *Reyranella*. В то время как остальные 19 родов чаще встречались у молодых больных и включали представителей *Allosalinalacti-*

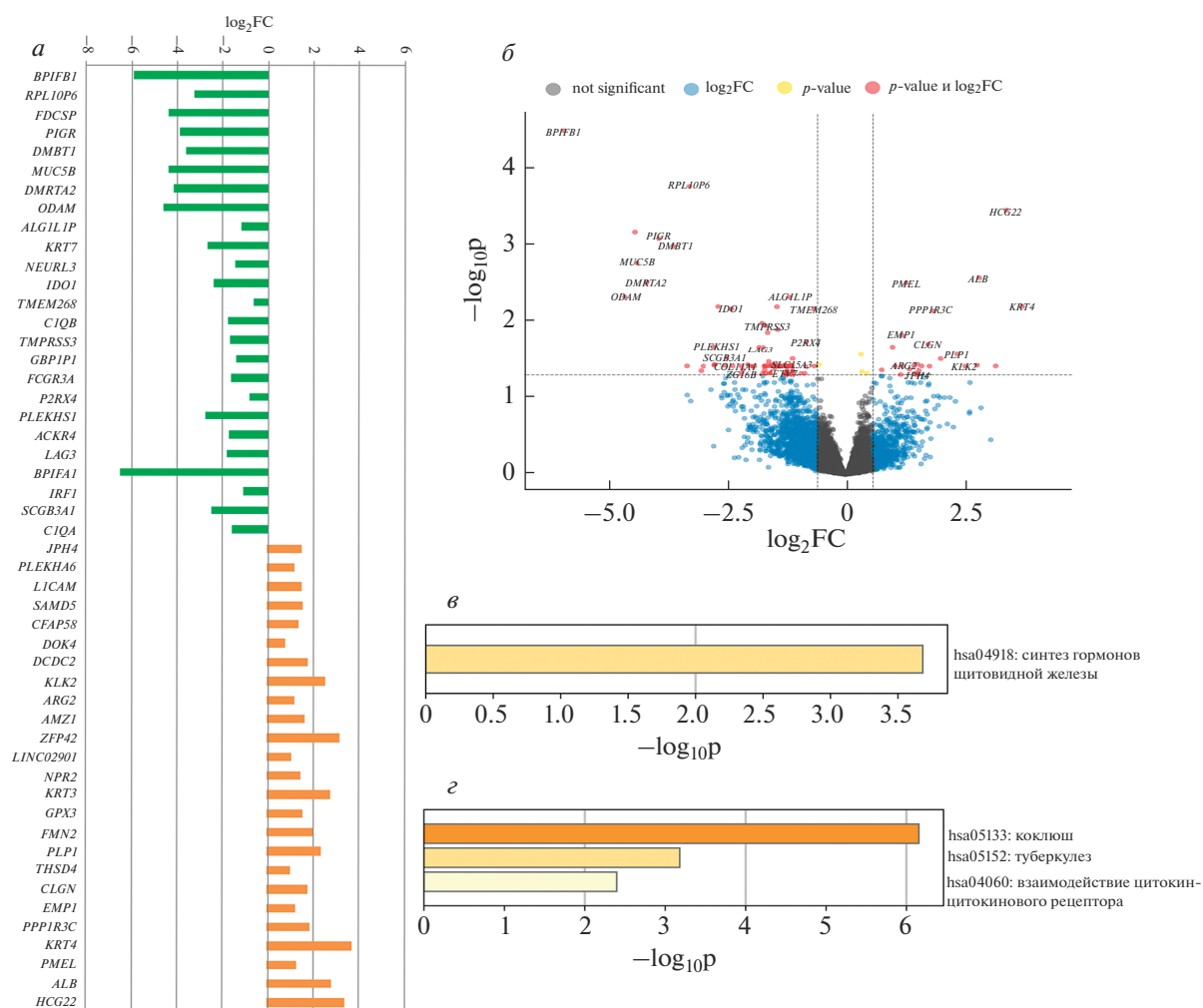


Рис. 2. Различия транскриптомного профиля генов РЯ между группами молодых и возрастных пациентов. а, б – тепловая карта и диаграмма рассеяния разности экспрессии (volcano plot) генов; в – сигнальные пути KEGG, выраженные на основе гиперэкспрессирующихся генов, у молодых пациентов ($p_{adj} \leq 0.1$); г – сигнальные пути KEGG, выраженные на основе гипоекспрессирующихся генов, у молодых пациентов ($p_{adj} \leq 0.05$).

nospora, *Riemerella*, *Ulvibacter*, *Zooshikella*, *Demequina*, *Desulfovermiculus*, *Ruegeria*, *Cylindrospermopsis*, *Rhodoferrax*, *Kyrpidia*, *Mastigocladopsis*, *Ethanoligenens*, *Thiorhodospira*, *Ferrofum*, *Arcobacter*, *Bibersteinia*, *Cesiribacter*, *Haemophilus* и *Actibacterium*.

Рак языка. Для молодых и возрастных пациентов с РЯ обнаружены отличия в 26 родах бактерий. Из них пять родов преобладали у возрастных пациентов, в частности *Ferrimonas*, *Lachnobacterium*, *Hylemonella*, *Thermacetogenium* и *Haematobacter*, тогда как 21 род чаще обнаруживался у молодых пациентов: *Riemerella*, *Actibacterium*, *Allosalinactinospora*, *Methylobacterium*, *Ruegeria*, *Pararhodospirillum*, *Demequina*, *Knoellia*, *Collimonas*, *Zooshikella*, *Ferrofum*, *Actinokineospora*, *Kyrpidia*, *Mitsuaria*, *Arcobacter*, *Hydrocarboniphaga*, *Bibersteinia*, *Chromohalobacter*, *Haemophilus*, *Ethanoligenens* и *Angustibacter*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной онкологии является увеличение числа онкологических больных молодого возраста, что характерно и для РПР в частности [14]. Несмотря на обновление спектра имеющихся методов терапии, современные схемы лечения молодых больных РПР малоэффективны, что связывают с недостаточным уровнем знаний о молекулярных механизмах развития этой нозологии. При этом из всех видов РПР РЯ считается более агрессивным и чаще прогрессирующим, и предлагается рассматривать его как отдельный тип рака [4]. В связи с этим исследование молекулярных особенностей РПР в общем и РЯ в частности у пациентов молодого возраста является актуальной задачей. В представленной работе изучены молекулярные осо-

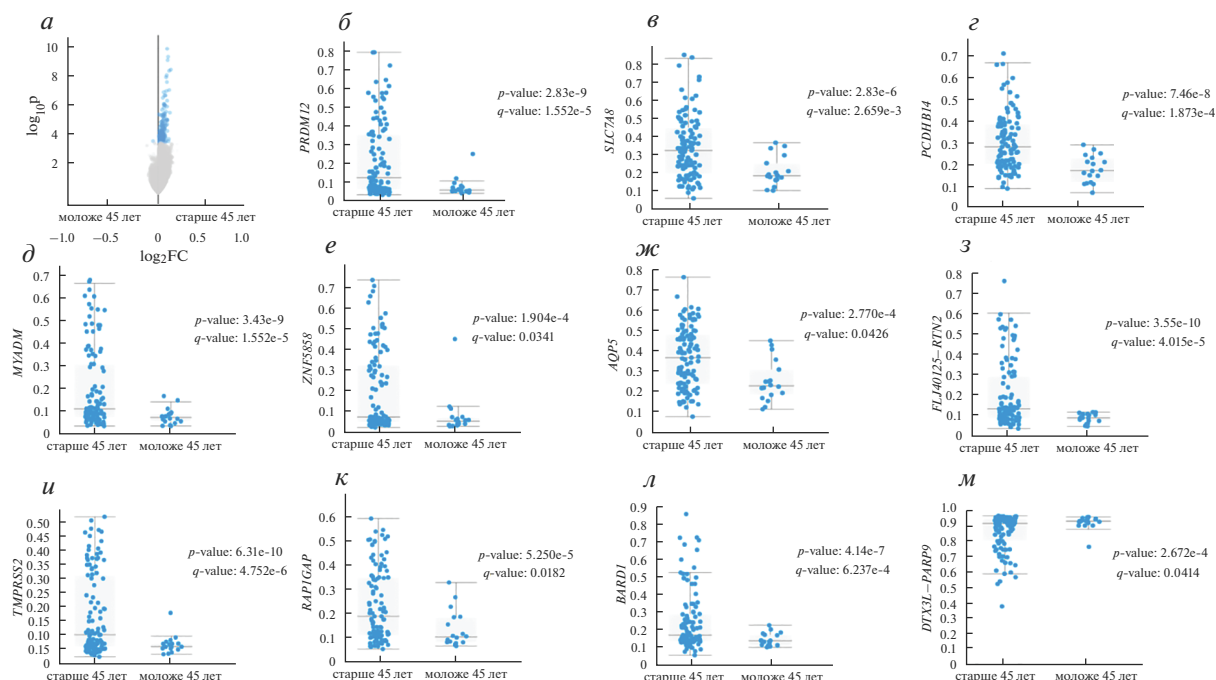


Рис. 3. Различия в профиле метилирования генов РПР (ось ординат) между молодыми и возрастными пациентами. а — дифференциально-метилированные гены (синим цветом указаны статистически значимые гены); б—л — гипометилированные гены у молодых пациентов; м — гиперметилированные гены комплекса *DTXL-PARP9* у молодых пациентов.

бенности РПР и РЯ на уровне генома, эпигенома, транскриптома, протеома и микробиома.

Для РПР характерен сложный мутационный ландшафт, который включает хромосомные аномалии, aberrации числа копий ДНК и генные мутации [15]. В настоящем исследовании у молодых пациентов как с РПР, так и с РЯ обнаружено снижение мутационной нагрузки в опухоли по сравнению с пациентами старше 45 лет. В настоящее время хорошо известно, что мутационная нагрузка отражает антигенный профиль опухоли, является предиктором для назначения иммунотерапии, в т.ч. у пациентов с раком головы и шеи, и связана с прогнозом РПР при проведении хирургического лечения [16, 17]. При этом степень мутационной нагрузки ниже 11.5 мутаций/Мб является неблагоприятным прогностическим фактором для общей выживаемости пациентов с РПР, которым не проводилась иммунотерапия [16]. Таким образом, результаты настоящего исследования могут указывать на худший прогноз РПР и РЯ у пациентов молодого возраста, что должно учитываться при проведении лечения данной категории больных.

На уровне транскриптома гипоэкспрессирующиеся гены в ткани РПР и РЯ у молодых пациентов главным образом вовлечены в регуляцию иммунных реакций и связаны с инфекционными заболеваниями, тогда как гиперэкспрессирующиеся гены в большинстве своем ассоциированы с гомеоста-

зом организма. При этом обнаружена гиперэкспрессия генов *HCG22*, *KRT4* и *EMP1*, которые могут ингибировать пролиферацию, рост и инвазию злокачественных клеток и индуцировать апоптоз в клетках РПР [18–20]. *HCG22* также способен ингибировать сигнальные пути Akt, mTOR и Wnt/ β -катенин, ассоциированные с онкогенезом и прогрессированием РПР, рака желудка и колоректального рака [18]. На основании этих результатов можно заключить, что РПР у молодых больных имеет транскрипционные особенности, отличные от таковых при РПР в старшем возрасте. Наиболее важным, на наш взгляд, является сниженная активность иммунно-воспалительных реакций в РПР у молодых больных.

Профиль метилирования как РПР, так и РЯ у молодых пациентов представлен в основном гипометилированными локусами. Обнаружено гипометилирование генов *AQP5* и *ZNF583B* при РПР, которые по данным литературы гиперметилированы при раке головы и шеи и раке молочной железы у пациентов старше 45 лет [21, 22]. Другие гены, в частности *ZFP42*, *GATA4* и *ST6GALNAC5*, гипометилированные при РЯ у молодых пациентов, ранее были описаны как гиперметилированные при плоскоклеточном раке легкого, глиобластоме и колоректальном раке у лиц старше 55 лет [23–25].

Обнаруженные ДЭБ при РПР у молодых пациентов участвуют главным образом в регуляции клеточного цикла и апоптоза посредством изме-

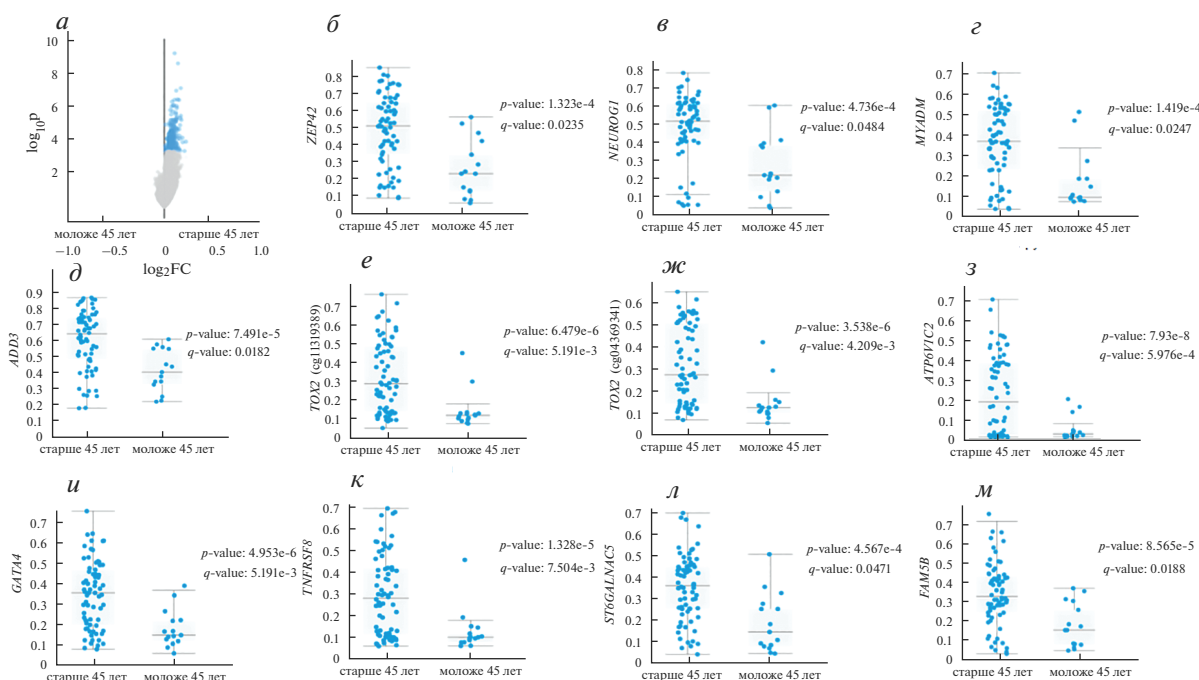


Рис. 4. Различия в профиле метилирования генов опухоли языка (ось ординат) между молодыми и возрастными пациентами. *a* — дифференциально-метилированные гены (синим цветом указаны статистически значимые гены); *б–м* — гипометилированные гены у молодых пациентов.

нения активности генов *TP53* и *BCL2* [26]. Помимо этого *NOTCH1*, гиперэкспрессирующийся в ткани РПР молодых больных, входит в состав комплекса *MAML1–RBP–J*карра–*ICN1*, регулирующего клеточную дифференцировку [27]. Другие белки, гиперэкспрессирующиеся в ткани РПР молодых пациентов, участвуют в эпигенетической регуляции ядерных процессов: *PRKCA* и *PRKCB* регулируют активность гистона *H3T6* [28], а *CHEK1* является треонин-киназой для гистона *H3T11* [29]. Особенностью РЯ у молодых пациентов является гипокспрессия белков *RAB11A* и *RAB11B* по сравнению с возрастными пациентами. Известно, что данные белки активируют пролиферацию и подвижность опухолевых клеток пищевода через сигнальный путь *Wnt* [30].

Интегральный анализ генов с SNVs и CNAs, ДЭГ, ДМГ и ДЭБ позволил обнаружить общие сигнальные пути, характерные для РПР и РЯ у молодых пациентов (рис. 6). Молекулярный профиль РПР и РЯ у молодых больных в основном представлен гиперэкспрессией генов и белков, а также гипометилированием генов, участвующих в активации *Rap1*, *PI3K–Akt*, *MAPK* и *cGMP–PKG* сигнальных путей и *Fc-гамма R*-опосредованного фагоцитоза. Известно, что *PI3K–Akt* индуцирует экспрессию транскрипционных факторов, ответственных за прогрессию клеточного цикла и выживание клеток [31, 32]. *cGMP–PKG*-сигнальный путь подавляет рост и пролиферацию опухолевых

клеток [33]. *MAPK*-сигнальный путь является ключевым игроком в опухолях разных локализаций и вовлечен в регуляцию пролиферации, дифференцировки и миграции клеток [34]. Также активация *MAPK* может приводить к злокачественной трансформации, а экспрессия компонентов данного пути имеет тенденцию к увеличению при РПР [35]. Для РПР у молодых пациентов также характерны *Rap1*-сигнальный путь, способствующий по данным литературы инвазии и миграции клеток рака предстательной железы и плоскоклеточного рака головы и шеи [36], и сигналинг *Fc-гамма R*-опосредованного фагоцитоза, играющего центральную роль в противоопухолевом иммунитете за счет фосфорилирования остатков тирозина иммунных рецепторов [37].

Особенностью РЯ в молодом возрасте является активация сигнальных путей, ответственных за гомеостаз организма и его развитие, например посредством *JAK–STAT*-сигналинга и регуляции метаболизма гормонов и холина [38–41], за функционирование контрольных точек *PD–L1* и *PD-1* и ответ иммунной системы на инфекционные и паразитарные заболевания (болезнь Шагаса) [42–44]. Как следствие активация данных путей влияет на онкогенез и способствует прогрессии рака [39–41]. Интересно, что для РЯ также характерен сигнальный путь, ассоциированный с инфицированием ВПЧ, хотя в исследуемой группе все пациенты имели негативный ВПЧ-статус.

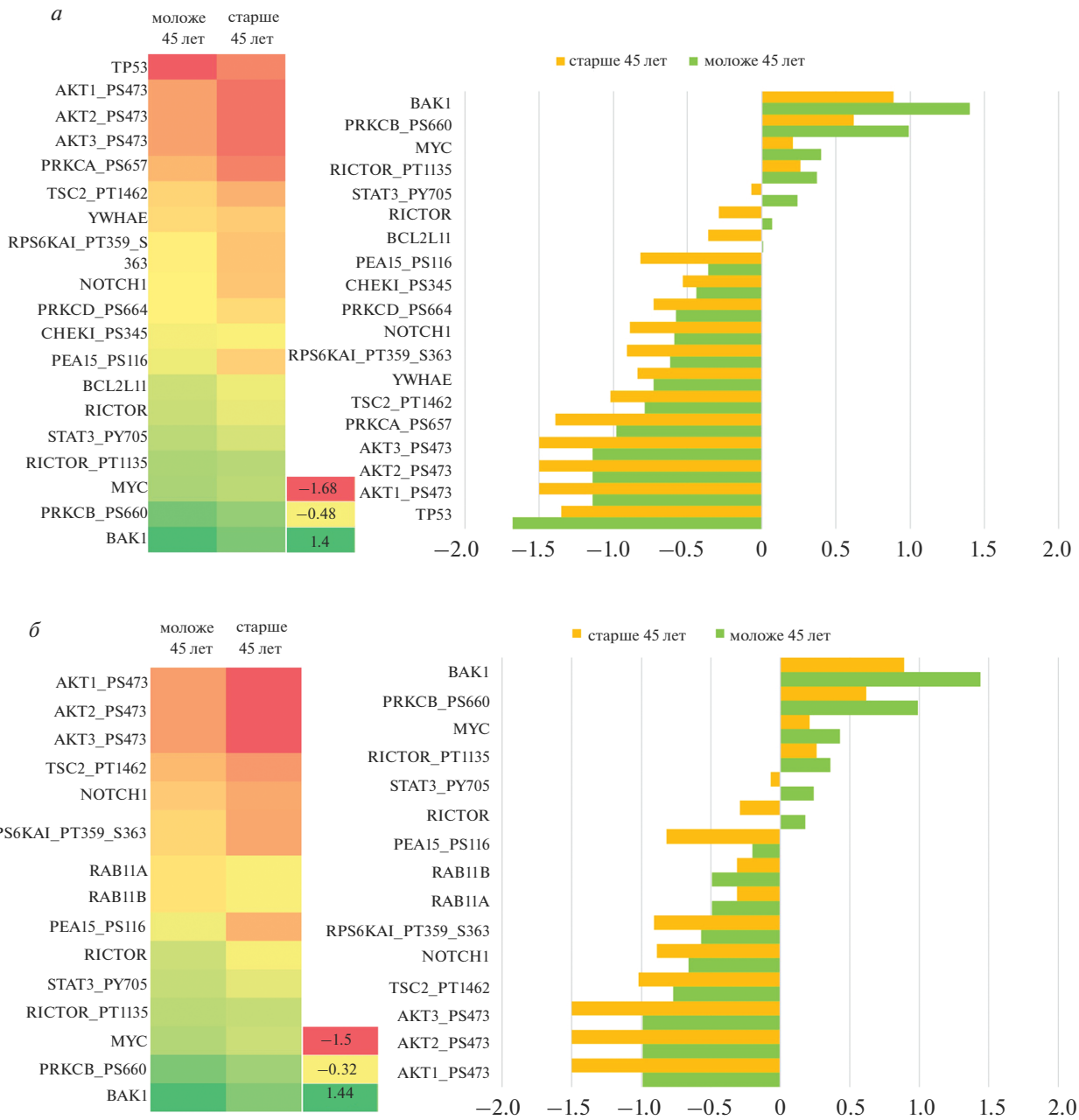


Рис. 5. Дифференциально-экспрессирующиеся белки между молодыми и возрастными пациентами с РПП (а) и РЯ (б). Слева — тепловая карта и справа — линейчатая гистограмма, отражающие средний уровень экспрессии белков у молодых и возрастных пациентов в ткани РПП и РЯ. На тепловой карте красным выделена гипоэкспрессия, зеленым — гиперэкспрессия белков.

Кроме того, в ткани РЯ наблюдается снижение активности рецепторов, ответственных за сборку фагосом. По данным литературы ингибирование фагоцитоза приводит к хроническому воспалению и повреждению тканей, а также обуславливает “ускользание” опухоли от иммунного ответа [45].

За последние десятилетия стала очевидной роль микробиома в поддержании здоровья человека и развитии различных заболеваний. В ряде

работ описан вклад микробиома в развитие заболеваний полости рта, в том числе РПП и РЯ [46, 47]. Тем не менее молекулярные механизмы роли микробиома в формировании РПП непонятны [46]. В настоящем исследовании обнаружено, что в ткани РПП молодых больных чаще представлены бактерии родов *Allosalinactinospora*, *Riemerella*, *Zooshikella*, *Demequina*, *Kyrpidia*, *Ethanoligenens*, *Ferrovum*, *Arcobacter*, *Bibersteinia*, *Haemophilus* и *Ac-*

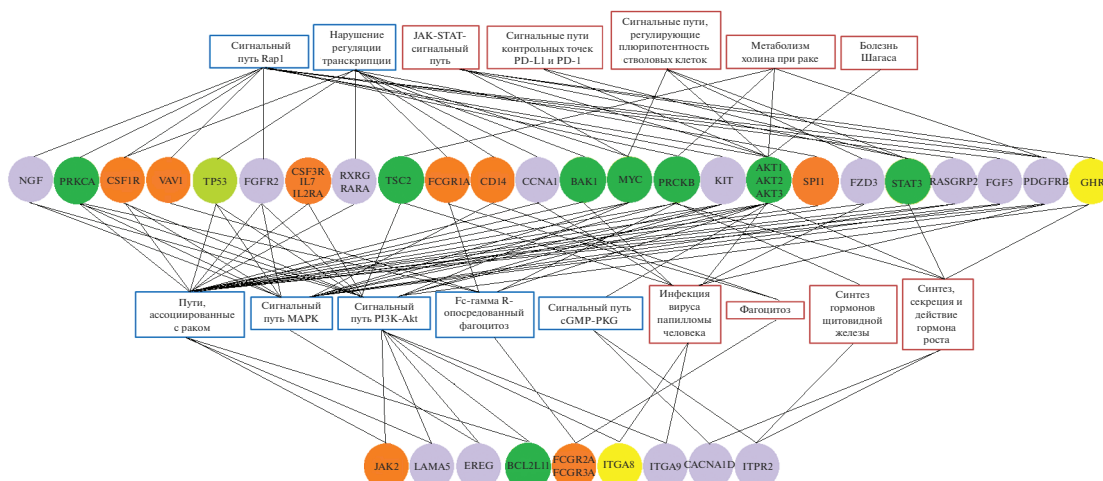


Рис. 6. Сигнальные пути, выраженные при РПР и РЯ у молодых пациентов. В прямоугольниках приведены сигнальные пути, при этом синий цвет указывает на пути, характерные для РПР в целом, красный — для РЯ. Гены и белки, составляющие сигнальные пути, приведены в кружках: желтым — гены с SNVs, фиолетовым — гипометилированные гены, оранжевым — гипоэкспрессирующиеся гены, темно-зеленым — гиперэкспрессирующиеся белки и светло-зеленым — гипоэкспрессирующиеся белки.

tibacterium и реже *Lachnobacterium* и *Hylemonella*. Большинство из перечисленных родов бактерий слабо изучены, особенно в отношении связи с раком. Есть данные о том, что бактерии рода *Haemophilus* в норме населяют ротовую полость [48]. При этом численность бактерий *Haemophilus* снижается у больных РПР по сравнению со здоровыми индивидами, у которых медиана возраста больных с РПР составила 66 лет [49]. Интересно, что микробиота РЯ у молодых пациентов отличается от таковой при других локализациях РПР. Так, в ткани РЯ отмечено увеличение бактерий родов *Methylobacterium*, *Pararhodospirillum*, *Knoellia*, *Collimonas*, *Actinokineospora*, *Mitsuaria*, *Hydrocarboniphaga*, *Chromohalobacter*, *Angustibacter* и снижение *Ferriomonas*, *Thermacetogenium*, *Haematobacter*. Тем не менее информация о роли данных микроорганизмов в развитии и прогрессировании злокачественных новообразований практически отсутствует в доступной литературе. Известно, что для бактерий рода *Chromohalobacter* (*Chromohalobacter salexigens* и *Chromohalobacter israelensis*) и рода *Actinokineospora* характерна противоопухолевая активность [50].

Таким образом, РПР в общем и РЯ в частности у молодых пациентов характеризуются снижением мутационной нагрузки, активацией Rap1, PI3K-Akt, MAPK и cGMP-PKG сигнальных путей и сигналинга Fc-гамма R-опосредованного фагоцитоза, а также специфическими особенностями микробиома. В отличие от РПР для РЯ характерна активация сигнальных путей JAK-STAT, иммунного ответа на инфекционные и паразитарные заболевания и PD-L1/PD-1-опосредованной

иммуносупрессии и ингибирование сигналинга фагоцитоза. Полученные данные свидетельствуют о том, что РПР у молодых пациентов обладает молекулярными особенностями, отличными от таковых у больных старше 45 лет, при этом РЯ отличается от других локализаций РПР по молекулярному профилю и, вероятно, должен рассматриваться как отдельная клиническая форма.

Все данные, использованные в настоящем исследовании, были загружены из общедоступного ресурса Атласа генома рака, а получение и анализ данных осуществлялись в соответствии с рекомендациями Атласа генома рака по публикации и политикой доступа к ним. Таким образом, дополнительного одобрения со стороны местного комитета по этике не требовалось.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-15-00308.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Slootweg P.J., El-Naggar A.K. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications // Virchows Archiv. 2018. V. 3. P. 311–313. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2320-6>

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: a cancer journal for clinicians. 2018. V. 6. P. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Maroun C.A., Zhu G., Fakhry C. et al. An immunogenomic investigation of oral cavity squamous cell carcinoma in patients aged 45 years and younger // The Laryngoscope. 2021. V. 2. P. 304–311. <https://doi.org/10.1002/lary.28674>
4. Li Z., Jiang C., Yuan Y. TCGA based integrated genomic analyses of ceRNA network and novel subtypes revealing potential biomarkers for the prognosis and target therapy of tongue squamous cell carcinoma // PLoS One. 2019. V. 5. P. e0216834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216834>
5. Karatas O.F., Oner M., Abay A. et al. MicroRNAs in human tongue squamous cell carcinoma: From pathogenesis to therapeutic implications // Oral Oncology. 2017. P. 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.015>
6. Dos Santos Costa S.F., Brennan P.A., Gomez R.S. et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients? // J. Oral Pathology & Med.: off. publ. Intern. association of oral pathologists and Am. Acad. oral pathology. 2018. V. 6. P. 541–546. <https://doi.org/10.1111/jop.12642>
7. Gonzalez M., Riera March A. Tongue Cancer, StatPearls Publ., 2023. Treasure Island (FL).
8. Kolegova E.S., Patysheva M.R., Larionova I.V. et al. Early-onset oral cancer as a clinical entity: Aetiology and pathogenesis // Intern. J. Oral and Maxillofacial Surgery. 2022. V. 12. P. 1497–1509. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.04.005>
9. Федорова И.К., Кульбакин Д.Е., Колегова Е.С. и др. Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум “Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста”). Часть 1 // Голова и шея. 2022. Т. 10. С. 83–91. <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.4.83-91>
10. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. et al. The cBio cancer genomics portal: An open platform for exploring multi-dimensional cancer genomics data // Cancer Discovery. 2012. V. 5. P. 401–404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-12-0095>
11. Kleverov M., Zenkova D., Kamenev V. et al. Phantasus: Web-application for visual and interactive gene expression analysis // bioRxiv. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.12.10.519861>
12. Poore G.D., Kopylova E., Zhu Q. et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach // Nature. 2020. V. 7800. P. 567–574. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2095-1>
13. Kuleshov M.V., Jones M.R., Rouillard A.D. et al. Enrichr: A comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update // Nucl. Acids Res. 2016. V. W1. P. W90–W97. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw377>
14. Ugai T., Sasamoto N., Lee H.-Y. et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications // Nat. Rev. Clin. Oncology. 2022. V. 10. P. 656–673. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8>
15. Campbell B.R., Chen Z., Faden D.L. et al. The mutational landscape of early- and typical-onset oral tongue squamous cell carcinoma // Cancer. 2021. V. 4. P. 544–553. <https://doi.org/10.1002/cncr.33309>
16. Moreira A., Poulet A., Masliah-Planchon J. et al. Prognostic value of tumor mutational burden in patients with oral cavity squamous cell carcinoma treated with upfront surgery // ESMO Open. 2021. V. 4. P. 100178. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100178>
17. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study // The Lancet. Oncology. 2020. V. 10. P. 1353–1365. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9)
18. Wang M., Feng Z., Li X. et al. Assessment of multiple pathways involved in the inhibitory effect of HCG22 on oral squamous cell carcinoma progression // Mol. Cell. Biochemistry. 2021. V. 6. P. 2561–2571. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04091-8>
19. Wang L., Ma X., Yu J. et al. Negative regulation of miR-1288-3p/KRT4 axis through a circular RNA in oral cancer // J. Biochem. Mol. Toxicology. 2022. V. 8. P. e23118. <https://doi.org/10.1002/jbt.23118>
20. Zhang J., Cao W., Xu Q. et al. The expression of EMP1 is downregulated in oral squamous cell carcinoma and possibly associated with tumour metastasis // J. Clin. Pathology. 2011. V. 1. P. 25–29. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.082404>
21. Kiely M., Tse L.A., Koka H. et al. Age-related DNA methylation in paired normal and tumour breast tissue in Chinese breast cancer patients // Epigenetics. 2021. V. 6. P. 677–691. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1819661>
22. Gaykalova D.A., Vatapalli R., Wei Y. et al. Outlier analysis defines zinc finger gene family DNA methylation in tumors and saliva of head and neck cancer patients // PLoS One. 2015. V. 11. P. e0142148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142148>
23. Chmelarova M., Kos Š., Dvorakova E. et al. Importance of promoter methylation of GATA4 and TP53 genes in endometrioid carcinoma of endometrium // Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC. 2014. 52. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0162>
24. Hulbert A., Jusue-Torres I., Stark A. et al. Early detection of lung cancer using dna promoter hypermethylation in plasma and sputum // Clin. cancer Res.: an off. j. Am. association for Cancer Res. 2017. V. 8. P. 1998–2005. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1371>
25. Oster B., Thorsen K., Lamy P. et al. Identification and validation of highly frequent CpG island hypermethylation in colorectal adenomas and carcinomas // Intern. J. Cancer. 2011. V. 12. P. 2855–2866. <https://doi.org/10.1002/ijc.25951>

26. *Taherkhani A., Dehto S.S., Jamshidi S. et al.* Pathogenesis and prognosis of primary oral squamous cell carcinoma based on microRNAs target genes: A systems biology approach // *Genomics & Informatics*. 2022. V. 3. P. e27. <https://doi.org/10.5808/gi.22038>
27. *Shen H., McElhinny A.S., Cao Y. et al.* The Notch co-activator, MAML1, functions as a novel coactivator for MEF2C-mediated transcription and is required for normal myogenesis // *Genes & Development*. 2006. V. 6. P. 675–688. <https://doi.org/10.1101/gad.1383706>
28. *Metzger E., Imhof A., Patel D. et al.* Phosphorylation of histone H3T6 by PKC β (I) controls demethylation at histone H3K4 // *Nature*. 2010. V. 7289. P. 792–796. <https://doi.org/10.1038/nature08839>
29. *Shimada M., Niida H., Zineldeen D.H. et al.* Chk1 is a histone H3 threonine 11 kinase that regulates DNA damage-induced transcriptional repression // *Cell*. 2008. V. 2. P. 221–232. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.013>
30. *Zhao D., Wang B., Chen H.* RAB11A mediates the proliferation and motility of esophageal cancer cells via WNT signaling pathway // *Acta Biochimica Polonica*. 2020. V. 4. P. 531–538. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5392
31. *Fan Q.C., Tian H., Wang Y. et al.* Integrin- α 5 promoted the progression of oral squamous cell carcinoma and modulated PI3K/AKT signaling pathway // *Arch. Oral Biology*. 2019. P. 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.007>
32. *Noorolyai S., Shajari N., Baghban E. et al.* The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer // *Gene*. 2019. P. 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.076>
33. *Peng Y., Zeng X., Lian M. et al.* FXYD3 promotes the proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer cells by regulating the cGMP-PKG signaling pathway // *Mol. & Cell. Toxicology*. 2022. V. 3. P. 371–381. <https://doi.org/10.1007/s13273-021-00207-9>
34. *Kim E.K., Choi E.-J.* Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2010. V. 4. P. 396–405. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.12.009>
35. *Peng Q., Deng Z., Pan H. et al.* Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer (Review) // *Oncol Lett*. 2018. V. 2. P. 1379–1388. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7491>
36. *Looi C.K., Hii L.W., Ngai S.C. et al.* The Role of Ras-associated protein 1 (Rap1) in cancer: Bad actor or good player? // *Biomedicine*. 2020. V. 9. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8090334>
37. *Qian D., Liu H., Zhao L. et al.* Novel genetic variants in genes of the Fc gamma receptor-mediated phagocytosis pathway predict non-small cell lung cancer survival // *Translational Lung Cancer Res*. 2020. V. 3. P. 575–586. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-318>
38. *Harvey S.* Extrapituitary growth hormone // *Endocrine*. 2010. V. 3. P. 335–359. <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9403-8>
39. *Hu X., Li J., Fu M. et al.* The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021. V. 1. P. 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
40. *Rosen M.D., Privalsky M.L.* Thyroid hormone receptor mutations in cancer and resistance to thyroid hormone: Perspective and prognosis // *J. Thyroid Res*. 2011. P. 361304. <https://doi.org/10.4061/2011/361304>
41. *Glunde K., Bhujwalla Z.M., Ronen S.M.* Choline metabolism in malignant transformation // *Nat. Rev. Cancer*. 2011. V. 12. P. 835–848. <https://doi.org/10.1038/nrc3162>
42. *Kraus J.M., Verlinde C.L.M.J., Karimi M. et al.* Rational modification of a candidate cancer drug for use against chagas disease // *J. Med. Chemistry*. 2009. V. 6. P. 1639–1647. <https://doi.org/10.1021/jm801313t>
43. *Lehoux M., D'Abramo C.M., Archambault J.* Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis // *Publ. Health Genomics*. 2009. V. 5–6. P. 268–280. <https://doi.org/10.1159/000214918>
44. *Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R. et al.* PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome // *Frontiers in Pharmacology*. 2017. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>
45. *Feng M., Jiang W., Kim B.Y.S. et al.* Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Cancer*. 2019. V. 10. P. 568–586. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0183-z>
46. *Healy C.M., Moran G.P.* The microbiome and oral cancer: More questions than answers // *Oral Oncology*. 2019. V. 89. P. 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.12.003>
47. *Yang C.-Y., Yeh Y.-M., Yu H.-Y. et al.* Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging // *Frontiers in Microbiology*. 2018. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00862>
48. *Avila M., Ojcius D.M., Yilmaz O.* The oral microbiota: Living with a permanent guest // *DNA and Cell Biology*. 2009. V. 8. P. 405–411. <https://doi.org/10.1089/dna.2009.0874>
49. *Guerrero-Preston R., Godoy-Vitorino F., Jedlicka A. et al.* 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment // *Oncotarget*. 2016. V. 32. P. 51320–51334. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9710>
50. *Sagar S., Esau L., Holtermann K. et al.* Induction of apoptosis in cancer cell lines by the Red Sea brine pool bacterial extracts // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013. P. 344. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-344>

Molecular Landscape of Oral Cancer in Young Adults

E. A. Prostakishina^a, T. D. Dampilova^{a, b}, L. A. Kononova^b, P. S. Iamshchikov^a,
M. R. Patysheva^a, E. S. Kolegova^{a, *}, E. L. Choinzonov^a, and E. V. Denisov^a

^a*Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634009 Russia*

^b*Federal Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru*

Oral cancer (OC) is the most common cancer of the head and neck. Tongue cancer (TC) is the most frequently diagnosed form of OC and is characterized by a high aggressiveness and progression. OC and TC are considered diseases of the elderly, but the incidence among young patients (under 45 years) is increasing every year. The etiological factors and pathogenetic mechanisms of early-onset OC and TC remain unclear. In the present study, based on The Cancer Genome Atlas database, we analyzed the mutational profile, methylome, transcriptome, proteome, and microbiome of OC and TC in young adults ($n = 127$) compared with older patients. Early-onset OC and TC demonstrated a decrease in the mutation burden, activation of Rap1, PI3K-Akt, MAPK, cGMP-PKG signaling pathways and signaling of Fc-gamma R-mediated phagocytosis, and a specific microbiome profile. In contrast to OC, TC was characterized by activation of such signaling pathways as JAK-STAT, immune response to infectious and parasitic diseases, and PD-L1/PD-1-mediated immunosuppression and inhibition of phagocytosis signaling. The obtained results indicate that early-onset OC demonstrates molecular features different from those in elderly patients, while TC differs from OC in molecular profile and should probably be considered a separate clinical form.

Keywords: oral cancer, young adults, genome, epigenome, transcriptome, proteome, microbiome.