

УДК 577.2:616-06

Молекулярные биомаркеры астроцитом головного и спинного мозга

Н. А. Коновалов¹, Д. С. Асютин¹, Е. Г. Шайхаев², С. В. Капровой¹, С. Ю. Тимонин^{1*}¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии Минздрава России им. акад. Н.Н. Бурденко, 125047, Россия, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16²Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, 117485, Россия, Москва, Профсоюзная ул., 86

*E-mail: md.timonin@gmail.com

Поступила в редакцию 01.02.2019

Принята к печати 30.04.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-2-17-27

РЕФЕРАТ Астроцитомы спинного мозга относятся к редким заболеваниям центральной нервной системы. Локализация этих опухолей и их инфильтративный характер осложняет хирургическую резекцию и повышает риск послеоперационных осложнений, а также требует более осторожного применения радио- и химиотерапии. Знание генетических мутаций, связанных с возникновением и развитием астроцитомы, обеспечивает более точную диагностику и классификацию новообразования и в ряде случаев позволяет определить оптимальные методы терапии, а также прогнозировать исход лечения и риски рецидивов. К настоящему времени выявлен и описан ряд молекулярных маркеров, ассоциированных с астроцитомами головного мозга и обладающих прогностическим значением. Астроцитомы спинного мозга встречаются существенно реже, поэтому данные об аналогичных маркерах этих астроцитом присутствуют в гораздо меньшем объеме и с меньшей степенью систематизации. Однако благодаря активно проводимым за рубежом ретроспективным исследованиям клинического материала началось формирование статистически значимых генетических ландшафтов опухолей различного типа, включая и интрадуральные опухоли спинного мозга. В связи с этим целью настоящего обзора стал анализ и систематизация информации о наиболее значимых генетических мутациях, ассоциированных с различными типами астроцитом, а также обсуждение перспектив диагностического и прогностического применения соответствующих молекулярных маркеров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА астроцитома спинного мозга, глиобластома, мутации, диагностика, молекулярные маркеры, механизмы возникновения новообразований, прогностическое значение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ЦНС – центральная нервная система; IMSCT – интрамедуллярные опухоли спинного мозга; ПА – пилоидная астроцитома; АСМ – астроцитома спинного мозга; ДА – диффузная астроцитома; АА – анапластическая астроцитома; ГБ – глиобластома; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные опухоли спинного мозга относятся к редким заболеваниям и составляют всего 2–4% от всех опухолевых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Симптомы, связанные с развитием таких опухолей, могут значительно варьировать в зависимости от типа и расположения опухоли и включают болевой синдром, вегетативные, двигательные и чувствительные нарушения, нарушения функции тазовых органов [3]. В отсутствие терапии они могут привести к серьезным нарушениям в функционировании нервной системы и смерти пациента.

Исторически выделяют три основные группы опухолей спинного мозга: экстрамедуллярные экстрадуральные, интрадуральные экстрамедуллярные и интрамедуллярные (рис. 1). Последняя группа (интрамедуллярные опухоли спинного мозга, IMSCT) представляет собой наиболее редкие неопластические образования ЦНС (5–10% от всех первичных опухолевых заболеваний спинного мозга) [4, 5].

Наиболее частыми вариантами IMSCT считаются эпендимомы и астроцитомы, суммарно составляющие около 90% (60 и 30% соответственно) диагностируемых IMSCT у взрослых; остальные 10% прихо-

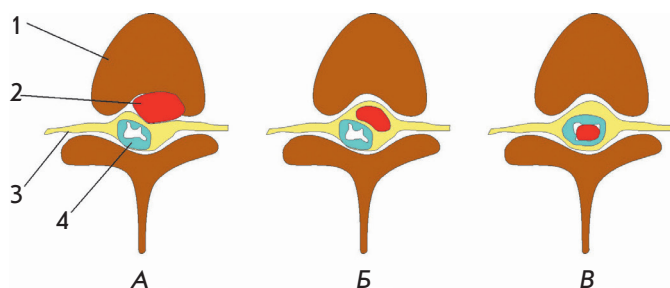


Рис. 1. Типы опухолей спинного мозга: экстрадуральная экстрадуральная (А), интрадуральная экстрадуральная (Б), интрадуральная интрадуральная (В). 1 – Тело позвонка, 2 – опухоль, 3 – твердая мозговая оболочка, 4 – спинной мозг

дятся на долю гемангиобластом и метастатических опухолей [6, 7]. У детей до 10 лет, наоборот, астроцитомы в сумме встречаются чаще, чем эпендимомы (рис. 2) [8].

Астроцитомы развиваются из астроцитов – клеток глиальной ткани, и, следовательно, относятся к классу глиальных опухолей. Согласно классификации ВОЗ, выделяют четыре типа астроцитом [9]. пилоидная астроцитома (ПА, I степень) представляет собой доброкачественную медленно растущую опухоль, ограниченную от здоровых тканей и включающую параллельно расположенные волосовидные пучки глиальных волокон. Встречается в основном у пациентов в возрасте до 20 лет; 10-летняя выживаемость превышает 90% [10, 11]. Диффузная, или низкостадийная астроцитома (II степень), – это инфильтративная опухоль без четких границ, характеризующаяся медленным инвазивным ростом

и постепенно прогрессирующая до анапластической формы. Анапластическая астроцитома (III степень) представляет собой инфильтративную злокачественную опухоль гетерогенного строения, способную либо возникнуть независимо, либо развиваться из опухолей более низкой градации злокачественности. Анапластическая астроцитома характеризуется быстрым прогрессом и неуклонным понижением дифференцировки клеток до степени атипичии глиобластомы. Глиобластома (IV степень) – опухоль высокой степени злокачественности с быстрым инфильтративным ростом. Глиобластомы могут возникать *de novo* или развиваться из опухолей более низкой градации, они диагностируются преимущественно у пациентов старшего возраста [12].

В большинстве случаев выявляемые астроцитомы относятся к I или II степеням злокачественности (85–90%); на долю наиболее опасных III и IV степеней приходится около 10–15% случаев, причем частота диагностирования глиобластомы составляет всего 0.2–1.5% [4]. В целом, встречаемость первичных астроцитом спинного мозга (АСМ) составляет около 2.5 на 100000 человек в год [4]. Клинические проявления АСМ в значительной степени зависят от их расположения и стадии и чаще всего представляют собой боль (~70%), нарушения чувствительности (~65%) и двигательной функции (~50%) [13].

За последние 10 лет представления о молекулярной биологии интракраниальных астроцитом существенно расширились, что, в частности, отражено в добавлении некоторых молекулярных параметров в классификацию опухолей ЦНС, предложенную ВОЗ в 2016 г. [14]. В то же время изучение механизмов возникновения и развития злокачественных

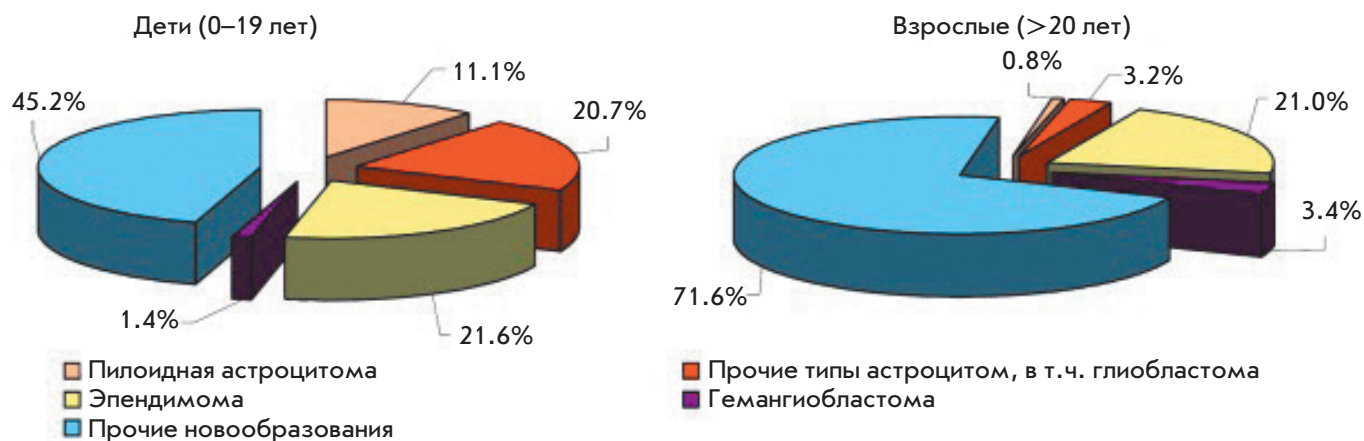


Рис. 2. Встречаемость интрадуральных интрадуральных первичных опухолей спинного мозга у детей до 19 лет ($n = 1238$) и взрослых пациентов ($n = 14822$) по данным статистического отчета Central Brain Tumor Registry (CBTRUS) США за период 2007–2011 гг. Данные приведены по [15] (с изменениями)

астроцитом спинного мозга, а также разработка эффективных методик их терапии продвигается достаточно медленно, а количество публикаций, посвященных опухолям этого типа, очень невелико в сравнении с накопленным массивом данных по интракраниальным астроцитомам. Это связано, в первую очередь, с редкостью данного вида опухолей и, следовательно, сложностью получения статистически значимого количества образцов для анализа. Кроме того, гетерогенность клинической картины и различные стратегии терапии осложняют проведение рандомизированного исследования в стандартизированных условиях [15]. Наконец, небольшой размер, локализация этих опухолей в паренхиме и степень их инфильтрации в окружающие здоровые ткани, существенно повышающая риск осложнений, связанных с их хирургической резекцией, сильно затрудняет задачу получения достаточного для проведения исследований количества ткани. Между тем, данные о генетических изменениях в клетках АСМ дают информацию о патофизиологическом происхождении новообразования и возможных опухолевых маркерах, а также могут определять выбор методов терапии, прогноз состояния пациентов и риск рецидивов [16]. Генетические исследования интракраниальных астроцитом обеспечили базу для идентификации генов-кандидатов, ответственных за возникновение АСМ, однако онкогенез этих двух типов астроцитом имеет и определенные различия [14].

Целью настоящего обзора стало обобщение данных о некоторых генетических мутациях, связанных с возникновением и развитием астроцитом и глиом различной степени злокачественности, и возможностях их применения для прогнозирования и диагностики новообразований этого типа, включая АСМ.

Генетические маркеры, ассоциированные с астроцитомами

Существует множество свидетельств ведущей роли генетических aberrаций в возникновении и прогрессировании первичных злокачественных опухолей ЦНС [17–20]. Такие aberrации могут включать полную потерю или частичную делецию хромосомы, потерю специфических аллелей, инактивирующие мутации и метилирование промотора-гена. Далее мы подробно опишем некоторые из важнейших генетических маркеров, ассоциированных с астроцитомами, а также потенциальные гены-маркеры, рассмотрим перспективы их применения в диагностических и прогностических целях.

BRAF. Ген *BRAF*, кодирующий серин/треониновую протеинкиназу семейства белков RAF, представляет собой протоонкоген, участвующий в регуляции про-

лиферации и роста клеток [21]. Мутации в этом гене способны привести к развитию разных типов опухолей. Так, дупликацию гена *BRAF* и его активацию обнаруживают при ювенильной ПА, локализованной в мозжечке (80%) и гипоталамо-хиазмальном отделе мозга (62%) [22]. В некоторых случаях ПА выявлена также гибридная форма гена *BRAF*, образованная слиянием с ранее неохарактеризованным геном *KIAA1549* и отличающаяся конститутивной активацией *BRAF*-киназы [23, 24]. Известна также точечная активирующая мутация – замена валина на глутамат в позиции 600 (*BRAF* V600E) [25], а также несколько других инсерционных мутаций [26, 27]. Поскольку эта мутация практически не встречается при других глиомах и неглиальных опухолях, ее можно использовать для дифференциальной диагностики и таргетной терапии ПА [28]. Следует, однако, отметить, что мутации в гене *BRAF* могут иногда обнаруживаться и в диффузных глиомах и злокачественных астроцитомах в комбинации с мутациями в других генах, таких, как *CDKN2A* или *IDH* [29, 30]. Согласно ряду исследований, точечную мутацию *BRAF* V600E чаще находят в супратенториальных ПА, в то время как гибридные онкогены ассоциированы в большей степени с ПА, локализованными у основания черепа и в спинном мозге [31]. По данным мультицентрового исследования АСМ более 80% ПА содержат мутации в гене *BRAF* – из них в 40% случаев это мутация *BRAF*-*KIAA1549*, а остальные 60% – варианты дупликации гена *BRAF* [32].

CDKN2A. Еще один ген, важный для онкогенеза АСМ и ПА в частности, – это *CDKN2A*, кодирующий циклинзависимую киназу, выполняющую функции супрессора опухолевого роста [31]. В когорте, включающей 140 случаев ПА, гомозиготные делеции в этом гене встречались намного чаще в ПА, локализованных в стволе головного мозга и спинном мозге, чем при локализации ПА в головном мозге или мозжечке [33]. Помимо ПА, делеции *CDKN2A* достаточно часто выявляются в глиобластомах у взрослых пациентов. Так, согласно результатам двух исследований, эта мутация обнаружена примерно в половине изученных глиобластом [34, 35]. Еще в одной работе мутация в этом гене обнаружена у трех из девяти пациентов с глиобластомами спинного мозга высокой степени злокачественности [36].

IDH1/IDH2. Одним из самых важных открытий в исследовании глиом (в том числе астроцитом) стало обнаружение в этих опухолях мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, кодирующих NADP⁺-зависимые гомодимеры изоцитратдегидрогеназ 1 и 2, локализованные в цитоплазме и митохондриях соответственно и ката-

лизирующие окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата (α -KG) [37]. Мутация в гене *IDH1* редко встречается в первичных глиобластомах (<5%), однако отмечается в 70–80% случаев астроцитом II–III степени злокачественности и вторичных глиобластом [38, 39]. Мутацию в гене *IDH2* обнаруживают гораздо реже (менее 3% глиом) и никогда не находят вместе с *IDH1* [39]. В подавляющем большинстве случаев (>90%) мутация *IDH1* представляет собой замену аргинина на гистидин в положении 132 (активный центр фермента). Мутантный фермент катализирует восстановление α -KG до 2-гидроксиглутарата (2-HG), конкурентного ингибитора α -KG-зависимых диоксигеназ, что приводит к гиперметилированию генома, предположительно, вследствие ингибирования метилцитозингидроксилазы TET [40, 41]. Кроме того, эти мутации могут изменять уровень метилирования гистонов, блокируя дифференцировку клеток [42], а также способствовать накоплению индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α , влияющего на целый ряд процессов, таких, как ангиогенез, клеточный метаболизм, рост и дифференцировка клеток и апоптоз [43].

Опухоли с мутациями гена *IDH*, как правило, несут также мутацию в гене *TP53* либо делецию 1p/19q. Эти дополнительные мутации являются взаимоисключающими, они характерны для астроцитом (*TP53*) и олигодендроглиом (1p/19q) [44]. Встречаемость мутации *IDH1* в низкоуровневых диффузных астроцитомах и вторичных глиобластомах составляет 88 и 82% соответственно, причем в 63% случаев диффузных астроцитом обнаруживается мутация *TP53* [44]. Лишь в нескольких процентах случаев в клетках с мутациями в генах *IDH1* или *IDH2* выявлены также изменения в генах *PTEN*, *EGFR*, *CDKN2A* и *CDKN2B*. В то же время в образцах с немутантными генами *IDH1* и *IDH2* встречаемость мутаций *TP53* была существенно ниже (18%), а мутации *PTEN*, *EGFR*, *CDKN2A* и *CDKN2B* присутствовали намного чаще (74%). Не обнаружено ни одного случая появления мутации *IDH1* позже мутации *TP53* или делеции, что позволяет прийти к выводу о возникновении мутации *IDH1* на самых начальных этапах онкогенеза и, возможно, является общим ранним событием в патогенезе глиом различных гистологических вариантов.

Мутации *IDH* ни разу не были выявлены в ПА, что соответствует чрезвычайно редкой трансформации ПА в злокачественные опухоли [44]. Кроме того, мутации *IDH* очень редко обнаруживаются в первичных глиобластомах [38]. Этот факт позволяет использовать маркеры *IDH1* и *IDH2* для дифференциации низкостадийных диффузных астроцитом и вторичных глиобластом от ПА и первичных глиобластом.

Согласно некоторым данным, частота мутаций *IDH1* и *IDH2* в интракраниальных астроцитомах и глиобластомах составляет 68 и 12% соответственно [45]. Точные данные о частоте таких мутаций в АСМ пока отсутствуют, что, возможно, связано с редкостью астроцитом такого типа и малым размером выборок, не позволяющих провести статистические подсчеты [3, 14]. Так, исследование АСМ II и III степени ($n = 9$) не выявило наиболее частой для интракраниальных астроцитом мутации *IDH1* R132H [35]. Еще одно мультицентровое исследование АСМ ($n = 17$) также показало отсутствие у пациентов мутаций *IDH* [32]. Эти результаты позволяют предположить существование потенциальных генетических различий между интракраниальными и спинальными опухолями одинаковых гистопатологических стадий.

ATRX. Помимо сопутствующих мутаций *TP53* и 1p/19q, глиомы с мутациями в гене *IDH* различаются присутствием мутаций в генах *TERT* и *ATRX*, участвующих в удлинении теломер. Мутация *TERT* коррелирует с делецией 1p/19q и первичными глиобластомами, она крайне редко выявляется в астроцитомах II и III степени и вторичных глиобластомах [46]. Мутация *ATRX* считается отличительной чертой астроцитарных опухолей, она тесно ассоциирована с мутацией *IDH* в диффузных астроцитомах и вторичных глиобластомах [47]. Мутация *ATRX* довольно редко встречается в отсутствие мутации *IDH* [48]. Кроме того, мутации *IDH* и *ATRX* очень часто ассоциированы с мутацией *TP53*, что позволяет предположить кооперативный механизм патогенеза с участием этих трех белков [49].

Ген *ATRX* кодирует белок, участвующий в метилировании ДНК и регуляции экспрессии ряда генов. Кроме того, *ATRX* ассоциирован с ALT-фенотипом опухолей, связанным с появлением в клетке гетерогенных по длине теломер, а также контролирует ассоциацию гистона H3.3 с теломерными участками ДНК и несколькими сайтами связывания [50]. Мутации в гене *ATRX*, приводящие к потере активности его белкового продукта, вызывают характерные нарушения развития, такие, как умственная отсталость, отклонения в урогенитальной сфере и альфа-талассемия; на клеточном уровне они выражаются в изменении паттерна метилирования ДНК, нарушении расхождения хромосом и в дисфункции теломер [51].

Встречаемость мутации *ATRX* у детей с диагнозом глиома составляет 30% [52]. У взрослых пациентов эта мутация отмечена в 71% астроцитом II–III степени и 57% вторичных глиобластом; в первичных глиобластомах частота этой мутации составила всего

4% [48]. Мутация *ATRX* встречается и в пилоидных астроцитомах с признаками анаплазии [53]. Следует отметить, что мутация характерна скорее для молодых пациентов и может служить диагностическим и прогностическим фактором, поскольку позволяет дифференцировать астроцитомы и олигодендроглиомы и (при потере активности белка *ATRX*) ассоциирована с более благоприятным прогнозом [54].

Сведения о частоте выявления мутации *ATRX* в АСМ практически отсутствуют. Описаны два случая обнаружения такой мутации в диффузной астроцитоме спинного мозга II и III степени [55, 56]. Сводные данные анализа двух групп пациентов (≤ 20 лет и > 20 лет) с глиомами спинного мозга высокой степени злокачественности указывают на отсутствие этой мутации в младшей группе ($n = 5$) и ее присутствие в 43% случаев в старшей группе ($n = 7$) [57]. Кроме того, такая мутация выявлена в *IDH*-отрицательной глиобластоме спинного мозга [57].

***H3F3A*.** Ген *H3F3A* кодирует независимый от репликации гистон H3.3, участвующий в структурной организации хроматина путем активного связывания с сайтами транскрипции и ассоциации с активным и открытым хроматином [58]. Гетерозиготные мутации гена *H3F3A* выявлены почти в 80% глиобластом ствола головного мозга, причем в двух взаимоисключающих вариантах – замене лизина на метионин в позиции 27 (K27M) и замене глицина на аргинин или валин в позиции 34 (G34R/V) [52, 59]. Обе мутации локализируются в позициях, близких к N-концу молекулы, который подвергается посттрансляционной модификации. Триметилирование Lys27 ассоциировано с подавлением генной экспрессии, в то время как ацетилирование активирует транскрипцию. Кроме того, метилирование Lys27 важно для нормального функционирования комплекса PRC2, участвующего в подавлении транскрипции и дифференцировки клеток [60, 61]. В результате мутации эти модификации и процессы становятся невозможными, что, предположительно, может запускать развитие глиомы.

Известно, что мутации определенного типа гена *H3F3A* встречаются в опухолях определенной локализации с определенным уровнем экспрессии факторов транскрипции *OLIG1*, *OLIG2* и *FOXG1*. Предполагается, что глиомы с разными мутациями *H3F3A* имеют различное клеточное происхождение [52, 62]. Мутацию G34R/V находят в основном у детей с диагностированными интракраниальными глиобластомами, расположенными не на срединной линии [52, 59]; частота этой мутации составляет 20–30% [63]. Мутация K27M встречается главным образом

в злокачественных астроцитомах, развивающихся в таламусе, стволе головного мозга и спинном мозге, причем в основном у подростков и молодых пациентов [57, 64]. Мутация K27M ассоциирована с высокой агрессивностью опухоли, даже если по гистологической классификации она относится к низкоуровневым астроцитомам [65]. Однако по некоторым данным прогноз таламических глиом у взрослых носителей этой мутации может быть не хуже, чем у пациентов без этой мутации, что позволяет предположить гетерогенность этой молекулярной подгруппы диффузных глиом [66].

Мутация K27M часто ассоциирована с мутациями *TP53* (таламические глиомы) и моносомией хромосомы 10, редко – с мутацией *BRAF V600E* и *ATRX* и никогда – с *IDH1* и *EGFR* [64, 66, 67]. Несовместимость с *IDH1* объясняется тем, что данная мутация обеспечивает возможность метилирования Lys27 [62, 68]. Согласно Schwartzentruber и соавт. [52], мутация *ATRX* гораздо чаще ассоциирована с мутациями *H3F3A G34R/V*, чем с K27M.

Мутация *H3F3A K27M* у пациентов с астроцитомами, локализованными в спинном мозге, ассоциирована с опухолями III и IV степени злокачественности. Эта мутация выявлена у 61% пациентов старше 20 лет ($n = 18$) и у 54% пациентов младше 19 лет ($n = 24$) с диагностированной АСМ III–IV степени [57]. В другой работе эта мутация обнаружена у 28% ($n = 32$) пациентов с диагностированной АСМ, но не указана степень злокачественности астроцитом с подтвержденной мутацией [69]. Johnson и соавт. [36] выявили мутацию K27M в 77.8% случаев ($n = 9$) глиобластом спинного мозга. Еще одно исследование, проведенное в когорте из 36 первичных диффузных глиом спинного мозга, показало примерно одинаковую частоту мутации в глиомах III–IV степени у взрослых и детей (52 и 54%, $n = 11$ и 19 соответственно) [70]. Таким образом, эта мутация достаточно часто ассоциирована с глиомами спинного мозга III–IV степени. Следует отметить, что K27M не встречается в других типах злокачественных опухолей [71] и, следовательно, может быть патогномичной в отношении первичной глиобластомы спинного мозга, а также служить индикатором наихудшего прогноза [64].

***TP53*.** Белок P53 – это фактор транскрипции, регулирующий несколько тысяч генов, отвечающих за клеточный цикл, дифференцировку клеток и апоптоз. Мутации в гене *TP53* относятся к наиболее ранним генетическим изменениям в опухолевых клетках, их находят в 60% клеток-предшественников астроцитом низкой степени злокачественности [72]. Эти мутации присутствуют в большинстве вторичных глиобластом (65%), преимущественно в кодонах 248 и 273. В пер-

вичных глиобластомах мутации *TP53* обнаружены у 30% пациентов, причем в различных кодонах [73].

Мутации *TP53* провоцируют более агрессивный рост астроцитом I–II степени, т.е. рассматриваются как неблагоприятный прогностический фактор [74]. Как и в случае *ATRX*, мутация *TP53* оказывается взаимоисключающей с делецией 1p/19q, характерной для олигодендроглиомы. Обнаружение этой мутации может уточнить диагноз в пользу астроцитомы [75]. Интересно, что, в отличие от интракраниальных глиобластом, в глиобластомах спинного мозга мутация *TP53* часто обнаруживается без ассоциированной мутации *IDH1* [14].

Мутация *TP53* часто встречается в АСМ III–IV степени. Так, в одном исследовании эта мутация выявлена в пяти из шести глиобластом [76], а в другом обнаружена в 60% диффузных астроцитом [77]. Близкие данные получены Johnson и соавт. [36] для пациентов с глиобластомами спинного мозга высокой степени злокачественности (66.7%). Сверхэкспрессию p53 выявили у 57% пациентов с глиобластомами спинного мозга III–IV степени старше 20 лет ($n = 7$) и у 40% в группе младше 20 лет ($n = 5$) [57].

***PTEN*.** Ген *PTEN*, кодирующий фосфатазу PTEN, относится к генам-супрессорам опухолевого роста. Фосфатаза PTEN участвует в дефосфорилировании связанного с мембраной фосфатидилинозита PIP3 до PIP2, регулирующего сигнальный путь РКВ/АКТ. При потере или мутации этого гена его функции не могут выполнять другие ферменты [78]. Нарушение экспрессии гена *PTEN* приводит к конститутивной активации сигнального пути РКВ/АКТ, запускающего, в свою очередь, ряд процессов, связанных с клеточным циклом, пролиферацией, миграцией клеток и ангиогенезом. PTEN также регулирует сигнальный путь mTOR, контролирующей обновление и дифференцировку стволовых опухолевых клеток. Делеция в гене *PTEN* приводит к увеличению размера этих клеток и их пролиферации, а также к подавлению апоптоза нейральных клеток-предшественников [79]. Нетипичная миграция клеток-предшественников с мутацией *PTEN* способна привести к дисплазии мозжечка и гиппокампа с последующим глиоматозом, однако для начала неопластических изменений необходимы дополнительные мутации, например в *TP53* [80]. Делеции хромосомы 10 в области локализации гена *PTEN* часто обнаруживаются в опухолях, характеризующихся амплификацией *EGFR* [72], однако мутации в этом гене, наоборот, слабо ассоциированы с *EGFR* [81].

Инактивация гена *PTEN*, обычно обусловленная точечной инактивирующей мутацией (12%) или деле-

цией длинного плеча хромосомы 10q (32%) [82], встречается в различных типах опухолей, в том числе в астроцитомах. В последнем случае мутации *PTEN* крайне редко обнаруживаются в ПА, но присутствуют в 18% анапластических астроцитом и до 40% глиобластом, преимущественно первичных [31, 82, 83]. Редкое выявление мутаций *PTEN* в астроцитомах I–II степени и вторичных глиобластомах может быть связано с метилированием промотора *PTEN*, которое часто встречается в низкоуровневых глиомах и обеспечивает снижение продукции белка PTEN по сравнению с нормой [84]. Мутации в гене *PTEN* чаще встречаются у пациентов старшего возраста с анапластической астроцитомой и у молодых пациентов с глиобластомой [83]. Известны лишь единичные сообщения о мутациях *PTEN* в такой редко встречающейся опухоли, как АСМ III и IV степени [56].

В прогностическом аспекте потеря функции PTEN ассоциирована с более высокой агрессивностью опухоли и снижением выживаемости пациентов с анапластической астроцитомой, тогда как в глиобластомах такие корреляции не выявлены [12].

***EGFR*.** Ген *EGFR* кодирует рецептор к эпидермальному фактору роста. EGFR представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из внеклеточного лигандсвязывающего домена, гидрофобного домена, расположенного в мембране, и тирозинкиназного цитоплазматического домена. Связывание EGFR с лигандом приводит к димеризации и аутофосфорилированию рецептора, а также к фосфорилированию клеточных субстратов, запускающему каскад внутриклеточных реакций, связанных с процессом деления и пролиферации клеток.

Повышенная экспрессия или амплификация гена *EGFR* характерна для многих опухолей. Помимо сверхэкспрессии и амплификации, в гене могут возникать точечные мутации и структурные перестройки, изменяющие функциональные характеристики его продукта. Нуклеотидные последовательности *EGFR*, соответствующие его внеклеточному и внутриклеточному доменам, имеют определенные позиции, наиболее подверженные мутагенезу [85]. Большинство мутаций *EGFR* в глиомах, включая EGFRvIII, затрагивают внеклеточный домен рецептора, в то время как в неглиомах опухолях они в основном ассоциированы с внутриклеточным доменом [86, 87]. Примерно половина глиобластом с амплификацией *EGFR* содержит также делеции в экзонах 2–7. Продукт мутации EGFRvIII представляет собой конститутивно активный EGFR, стимулирующий опухолевый ангиогенез в злокачественных глиомах [88]. Будучи индуктором клеточной пролиферации, EGFRvIII экспрессируется лишь в определенной

фракции клеток глиобластомы, индуцируя при этом пролиферацию не только этих клеток, но и расположенных рядом с ними клеток с EGFR дикого типа [89].

Мутации в генах *EGFR* и *TP53* являются взаимоисключающими при глиобластомах [90]. Как и в случае мутаций гена *PTEN*, мутация *EGFR* типична для первичных глиобластом и редко встречается во вторичных [91]. Сверхэкспрессия этого гена выявлена в 60% первичных глиобластом, в оставшихся 40% ген амплифицирован. Кроме того, сверхэкспрессия или амплификация *EGFR* обнаруживается у 33% пациентов с анапластическими астроцитомами и менее чем у 10% пациентов с олигодендроглиомами [85]. Известно также, что изменения, обусловленные нарушениями гена *EGFR*, возникают лишь в 3% астроцитом и глиобластом с *IDH*-мутациями, но частота таких изменений намного выше в присутствии *IDH* дикого типа [35, 37].

АСМ – это редкая опухоль, поэтому данных по встречаемости этого маркера пока недостаточно для статистических обобщений. Два случая *EGFR*-положительной анапластической астроцитомы описаны в двух публикациях корейских исследователей [92, 93]. Еще два исследования упоминают *EGFR*-положительные глиобластомы спинного мозга. В первом случае этот маркер обнаружен в двух из шести случаев [76], а во втором – в трех из девяти [56].

Считается, что амплификация и повышенная экспрессия гена *EGFR* ассоциированы с высокой степенью злокачественности глиомы, анеуплоидией и пролиферативным индексом, а мутация *EGFRvIII* потенциально ассоциирована с агрессивным течением болезни, рефрактерностью к терапии и плохим прогнозом [94, 95]. Кроме того, повышенная экспрессия *EGFR* значительно ухудшает выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами [96], что позволяет выделить их в подгруппу с плохим прогнозом [97].

Практическое значение молекулярных маркеров, ассоциированных с астроцитомами

В настоящее время основой для прогнозирования течения онкологических заболеваний и выбора наиболее подходящей терапии служит гистоморфологическая классификация опухолей. Однако такая диагностика, основанная на визуальных критериях оценки, является в определенной степени субъективной, что порой приводит к существенным расхождениям в оценках гистологических препаратов. Кроме того, в ряде случаев клиническое течение заболевания плохо коррелирует с гистоморфологической классификацией, а опухоли с одинаковой гистологической оценкой могут по-разному реагировать

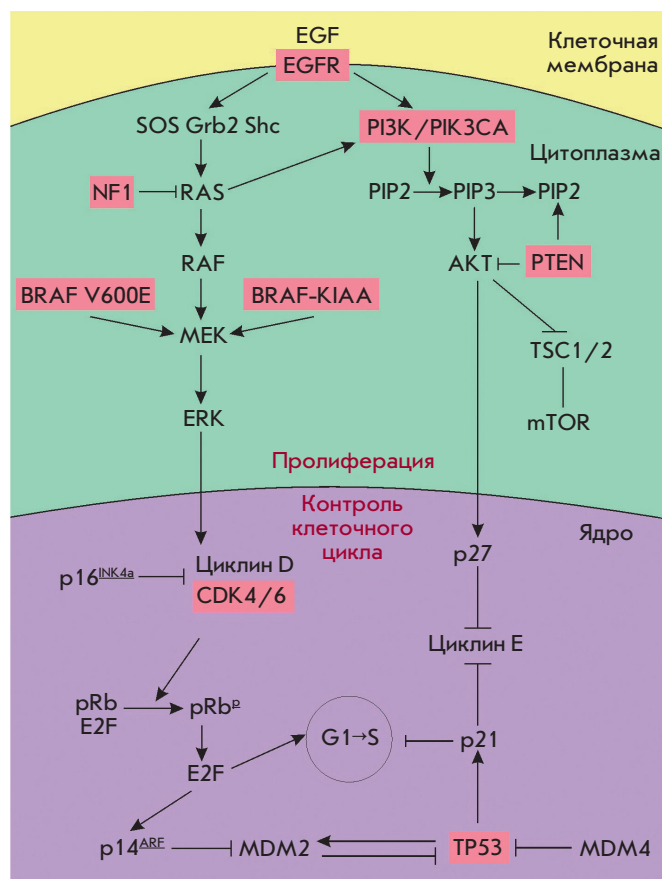


Рис. 3. Упрощенная схема сигнальных путей, связанных с патогенезом глиальных опухолей, и влияния на них мутаций, ассоциированных с астроцитомами. Приведено по [99] с изменениями

на одну и ту же терапию. В связи с этим в последние годы возрос интерес к молекулярным маркерам как средствам более точной классификации и прогноза течения заболевания.

Значительное число исследований, проведенных за последние 10–15 лет, позволило существенно улучшить понимание механизмов возникновения и развития глиальных опухолей ЦНС и выявить ключевые гены, мутации или aberrации в экспрессии которых могут рассматриваться как потенциальные прогностические и диагностические факторы (рис. 3). В 2016 г. некоторые молекулярные маркеры были включены ВОЗ в классификацию опухолей ЦНС. Например, тест на мутацию *IDH* стал частью рутинной диагностики и классификации глиом [14].

Поскольку объем исследований, связанных с АСМ-ассоциированными генетическими изменениями, существенно меньше, чем для астроцитом головного мозга, в настоящем обзоре рассмотрены маркеры глиом головного мозга, включая как хорошо

Молекулярные маркеры, ассоциированные с астроцитомами головного и спинного мозга

Ген/ мутация	Встречаемость в астроцитомах				Примечания
	ПА	ДА	АА	ГБ (перв. и втор.)	
BRAF- K1A1549	32%	Редко			Чаще встречается в ПА, локализованных в спинном мозге и у основания черепа.
BRAF V600E	48%	Редко			Возможно применение для дифференциации ПА. Чаще встречается в супратенториальных ПА. Положительный прогностический маркер у детей и молодых пациентов.
IDH1	-	>70%	70–80% (втор.) <5% (перв.)		<i>IDH1</i> и <i>IDH2</i> – взаимоисключающие. <i>mutIDH</i> : положительный прогностический маркер. <i>wtIDH</i> : более агрессивное течение. <i>IDH1</i> : возможно применение для исключения ПА и ГБ1.
IDH2	-	<3%			
TP53	-	29% (повышенная экспрессия)	65% (втор.) 30% (перв.)		Более агрессивное течение болезни. Взаимоисключающая с коделецией 1p/19q, возможно применение для дифференциации астроцитомы. Выявляется в 60–67% АСМ III–IV степени.
ATRX	+	60–70%		57% (втор.) 4% (перв.)	Редко встречается без мутации <i>IDH</i> и <i>TP53</i> , взаимоисключающая с коделецией 1p/19q. Возможно применение для дифференциации астроцитом и коделеции 1p/19q. При потере активности <i>ATRX</i> – прогноз более благоприятный.
H3F3A K27M		+		+ (50% при перв. ГБ в спинном мозге)	Присутствует в основном у детей. Срединные опухоли головного и спинного мозга. Более агрессивное течение. Никогда не встречается с <i>IDH1</i> и <i>EGFR</i> , часто – с <i>TP53</i> . Возможно, патогномична для первичной ГБ спинного мозга.
H3F3A G34R/V				20–30%	Присутствует у подростков и молодых пациентов. Более благоприятный прогноз. Немедиальные интракраниальные глиобластомы. Часто встречается с мутациями <i>ATRX</i> , <i>TP53</i> и <i>PDGFRA</i> .
EGFR	-	+	33%	100% (перв.) редко (втор.)	Типична для первичных ГБ. Редко встречается с мутацией <i>IDH</i> , взаимоисключающая с <i>TP53</i> . Ассоциирована с высокой злокачественностью и ухудшенным прогнозом.
FGFR2	+	3.5%		2.5%	Взаимоисключающая с <i>IDH</i> и <i>EGFR</i> . Уровень экспрессии снижается по мере увеличения степени злокачественности.
PDGFRA	-	3–69%	12–33%	31% (в основном втор.)	
PTEN	Крайне редко	Редко	18%	40% (в основном перв.)	Более агрессивное течение в случае анапластической астроцитомы.
NF1	15–20%	+	+	15–18% (перв.)	Ассоциирована в основном с астроцитомами.
CDKN2A	+		+	+	

Примечание. Мутации, обнаруженные в астроцитомах не только головного, но и спинного мозга, выделены жирным шрифтом. Знаки + и – выявление или отсутствие мутации в данном типе астроцитомы; пустая клетка – отсутствие информации. Приведенные данные основаны на рассмотренной в обзоре информации.

изученные, так и находящиеся пока в процессе оценки перспективности. Общая информация о частоте выявления рассмотренных 16 маркеров в различных типах астроцитом, их особенностях и прогностическом значении представлена в таблице.

Накопленная на сегодняшний день информация позволяет сделать определенные выводы и предположения об ассоциации конкретных мутаций с типами астроцитом (рис. 4), возрастом пациента, другими мутациями, а также с возможным прогнозом развития болезни. Так, например:

– пилоидные астроцитомы содержат в основном мутации в генах *BRAF*, *NF1* и *CDKN2A*;

– мутации *IDH1*, *ATRX* и *TP53* связаны преимущественно со вторичными глиобластомами и астроцитомами II–III степени (довольно часто встречаются в комбинации);

– мутации *H3F3A* встречаются преимущественно в астроцитомах III–IV степени злокачественности и, возможно (в случае мутации K27M), патогномичны для первичных глиобластом спинного мозга;

– мутации в *EGFR* и *PTEN* ассоциированы, прежде всего, с первичной глиобластомой, а также с анапластическими астроцитомами;

– мутация *PDGFRA* чаще встречается во вторичных, а не в первичных глиобластомах.

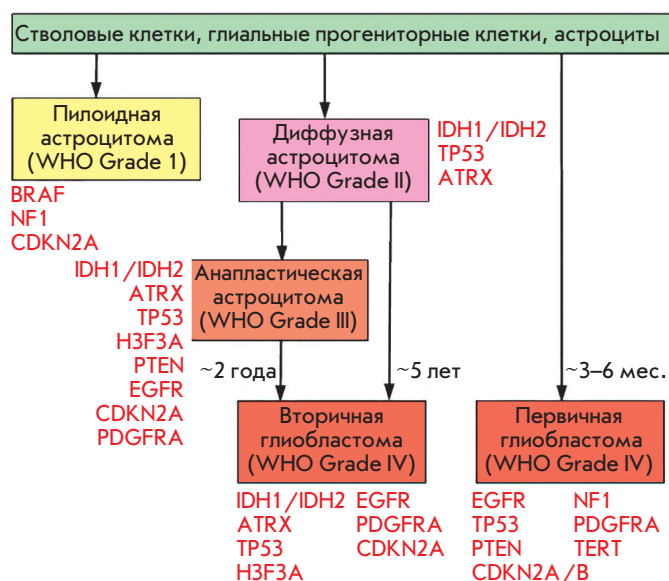


Рис. 4. Наиболее частые генетические изменения, ассоциированные с развитием астроцитом различной степени злокачественности. Адаптировано из [100] с изменениями

Положительным прогностическим маркером астроцитом I и II степени является мутация *BRAF* V600E (у детей и молодых пациентов) [98]. К мутациям, ухудшающим течение болезни и общий прогноз, относятся *H3F3A* K27M, *TP53*, *EGFR* и *PTEN*.

Мутации в гене *IDH* – важный прогностический признак, который позволяет разделить диффузные инфильтративные глиомы на три группы [99]. Наилучший прогноз обеспечивает комбинация мутантного *IDH* (*mutIDH*) и коделеции 1p/19q. Наихудшим течением отличаются опухоли с *IDH* дикого типа (*wtIDH*); такие опухоли обычно агрессивны и по своим молекулярным характеристикам (нарушения генов *EGFR*, *PTEN*, *NF1*, *CDKN2A/B*) сходны с первичными глиобластомами. Третья группа, прогноз которой оказывается промежуточным между двумя указанными, содержит *mutIDH* при отсутствии коделеции 1p/19q. В подавляющем большинстве случаев этот вариант ассоциирован с мутациями *TP53* и *ATRX*. Независимо от степени злокачественности и гистологических характеристик опухоли прогноз при этом варианте всегда более благоприятный, чем в случае *wtIDH*.

Следует отметить, что молекулярные профили детских астроцитом существенно отличаются от взрослых вариантов и содержат преимущественно мутации в генах *BRAF*, *H3F3A* и *ATRX* [99].

В настоящее время отсутствует какая-либо информация о выявлении в АСМ таких маркеров,

как *IDH1/2*, *H3F3A* G34R/V и *FGFR2*. Пилоидные астроцитомы спинного мозга, как показано, ассоциированы с мутациями в генах *BRAF*, *CDKN2*, *NF1* и *PTEN*, а злокачественные АСМ III–IV степени ассоциированы прежде всего с *H3F3A* K27M (преимущественно молодые пациенты и дети), *TP53* и *PTEN* [32]. Остальные включенные в обзор мутации описаны в основном в единичных случаях и не могут использоваться для статистических обобщений.

Помимо прогностического и диагностического значения, биомаркеры могут использоваться и в случае разработки препаратов для таргетной терапии астроцитом. Так, например, показана частичная эффективность селективных ингибиторов изоцитратдегидрогеназ с мутацией *IDH1* R132H как *in vitro*, так и на моделях глиом [100]. Предварительные испытания препарата JNJ-42756493 *in vitro* и *in vivo* подтвердили ингибирование роста опухоли с рекомбинантным геном *FGFR-TACC* у двух пациентов, стандартная терапия у которых оказалась нерезультативной [101]. Некоторые таргетные препараты, такие, как MAb-425 и нимотузумаб (направленные на *EGFR*), а также креноланиб и нилотиниб (действующие на *PDGFR*), уже проходят II–III фазы клинических испытаний [102]. В то же время необходимо понимать, что препараты, показавшие хорошие результаты в терапии интракраниальных астроцитом, могут оказаться неэффективными в отношении АСМ из-за возможных различий их генетических профилей.

К настоящему времени далеко не все молекулярные маркеры, ассоциированные с астроцитомами (особенно с более редкими АСМ), имеют перспективы клинического применения, учитывая их прогностическую, диагностическую или терапевтическую пригодность. В ряде случаев это объясняется недостаточным объемом информации по выявляемым генетическим aberrациям. В последнее время проводятся ретроспективные исследования клинических образцов тканей, направленные на выявление целевых молекулярных маркеров. Такие исследования позволяют охватывать до нескольких сотен образцов и получать статистически значимые генетические ландшафты целевых типов опухолей. Работа в этом направлении способна обеспечить намного более высокую детализацию генетических и эпигенетических изменений, происходящих в опухолевых клетках, выявить новые перспективные биомаркеры и разработать инновационные стратегии диагностики и лечения астроцитом. ●

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (номер проекта 18-29-01042).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Samartzis D., Gillis C.C., Shih P., O'Toole J.E., Fessler R.G. // *Global Spine J.* 2015. V. 5. № 5. P. 425–435.
2. Kaprelian T. / *Astrocytic Tumors of the Spinal Cord. In: Adult CNS Radiation Oncology. Principles and Practice* // Eds Chang E., Brown P., Lo S., Sahgal A., Suh J. Cham: Springer, 2018. P. 129–145.
3. Zadnik P.L., Gokaslan Z.L., Burger P.C., Bettgowda C. // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. V. 9. № 5. P. 257–266.
4. Mechtler L.L., Nandigam K. // *Neurol. Clin.* 2013. V. 31. P. 241–268.
5. Chamberlain M.C., Tredway T.L. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011. V. 11. P. 320–328.
6. Duong L.M., McCarthy B.J., McLendon R.E., Dolecek T.A., Kruchko C., Douglas L.L., Ajani U.A. // *Cancer.* 2012. V. 118. P. 4220–4227.
7. Lonser R.R., Weil R.J., Wanebo J.E., DeVroom H.L., Oldfield E.H. // *J. Neurosurg.* 2003. V. 98. P. 106–116.
8. Chamberlain M.C., Tredway T.L. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011. V. 11. P. 320–328.
9. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. // *Acta Neuropathol.* 2007. V. 114. P. 97–109.
10. Teng Y.D., Abd-El-Barr M., Wang L., Hajiali H., Wu L., Zafonte R.D. // *Exp. Neurol.* 2019. V. 311. P. 135–147.
11. Collins V.P., Jones D.T., Giannini C. // *Acta Neuropathol.* 2015. V. 129. № 6. P. 775–788.
12. Smith J.S., Jenkins R.B. // *Front. Biosci.* 2000. V. 5. P. 213–231.
13. Raco A., Esposito V., Lenzi J., Piccirilli M., Delfini R., Cantore G. // *Neurosurgery.* 2005. V. 56. P. 972–981.
14. Abd-El-Barr M.M., Huang K.T., Moses Z.B., Iorgulescu J.B., Chi J.H. // *Neuro-Oncol.* 2018. V. 20. № 6. P. 729–742.
15. Karsy M., Neil J.A., Guan J., Mark M.A., Colman H., Jensen R.L. // *Neurosurg. Focus.* 2015. V. 38. № 3. Article ID E4.
16. Harrop J.S., Ganju A., Groff M., Bilsky M. // *Spine.* 2009. V. 34(Suppl). P. 69–77.
17. Ohgaki H., Kleihues P. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. V. 64. № 6. P. 479–489.
18. Ohgaki H. // *Neuropathol.* 2005. V. 25. № 1. P. 1–7.
19. Kanu O.O., Hughes B., Di C., Lin N., Fu J., Bigner D.D., Yan H., Adamson C. // *Clin. Med. Oncol.* 2009. V. 3. P. 39–52.
20. Jones T.S., Holland E.C. // *Toxicol. Pathol.* 2011. V. 39. № 1. P. 158–166.
21. Penman C.L., Faulkner C., Lowis S.P., Kurian K.M. // *Front. Oncol.* 2015. V. 5. Article ID 54.
22. Jacob K., Albrecht S., Sollier C., Faury D., Sader E., Montpetit A., Serre D., Hauser P., Garami M., Bogner L., et al. // *Br. J. Cancer.* 2009. V. 101. № 4. P. 722–733.
23. Jeuken J.W., Wesseling P. // *J. Pathol.* 2010. V. 222. P. 324–328.
24. Hawkins C., Walker E., Mohamed N., Zhang C., Jacob K., Shirinian M., Alon N., Kahn D., Fried I., Scheinemann K., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2011. V. 17. P. 4790–4798.
25. Ida C.M., Lambert S.R., Rodriguez F.J., Voss J.S., McCann B.E., Seys A.R., Halling K.C., Collins V.P., Giannini C. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2012. V. 71. P. 631–639.
26. Jones D.T., Hutter B., Jager N., Korshunov A., Kool M., Warnatz H.J., Zichner T., Lambert S.R., Ryzhova M., Quang D.A.K., et al. // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. P. 927–932.
27. Jones D.T., Kocialkowski S., Liu L., Pearson D.M., Ichimura K., Collins V.P. // *Oncogene.* 2009. V. 28. P. 2119–2123.
28. Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., Schmieder K., Wesseling P., Mawrin C., Hasselblatt M., et al. // *Acta Neuropathol.* 2011. V. 121. № 3. P. 397–405.
29. Badiali M., Gleize V., Paris S., Moi L., Elhouadani S., Arcella A., Morace R., Antonelli M., Buttarelli F.R., Figarella-Branger D., et al. // *Brain Pathol.* 2012. V. 22. P. 841–847.
30. Huillard E., Hashizume R., Phillips J.J., Griveau A., Thrie R.A., Aoki Y., Nicolaidis T., Perry A., Waldman T., McMahon M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. P. 8710–8715.
31. Horbinski C., Nikiforova M.N., Hagenkord J.M., Hamilton R.L., Pollack I.F. // *Neuro-Oncology.* 2012. V. 14. P. 777–789.
32. Shankar G.M., Lelic N., Gill C.M., Thorner A.R., van Hummelen P., Wisoff J.H., Loeffler J.S., Brastianos P.K., Shin J.H., Borges L.F., et al. // *Acta Neuropathol.* 2016. V. 131. P. 147–150.
33. Horbinski C., Hamilton R.L., Nikiforov Y., Pollack I.F. // *Acta Neuropathol.* 2010. V. 119. № 5. P. 641–649.
34. Cancer Genome Atlas Research Network // *Nature.* 2008. V. 455. P. 1061–1068.
35. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C.-H., Leary R.J., Angenendt P., Mankoo P., Carter H., Siu I.-M., Gallia G.L., et al. // *Science.* 2008. V. 321. № 5897. P. 1807–1812.
36. Johnson A., Severson E., Gay L., Vergilio J.A., Elvin J., Suh J., Daniel S., Covert M., Frampton G.M., Hsu S., et al. // *Oncologist.* 2017. V. 22. № 12. P. 1478–1490.
37. Yang H., Ye D., Guan K.L., Xiong Y. // *Clin. Cancer Res.* 2012. V. 18. P. 5562–5571.
38. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W., Kos I., Batinic-Haberle I., Jones S., Riggins G.J., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 360. № 8. P. 765–773.
39. Huse J.T., Aldape K.D. // *Clin. Cancer Res.* 2014. V. 20. № 22. P. 5601–5611.
40. Dang L., White D.W., Gross S., Bennett B.D., Bittinger M.A., Driggers E.M., Fantin V.R., Jang H.G., Jin S., Keenan M.C., et al. // *Nature.* 2009. V. 462. № 7274. P. 739–744.
41. Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P., Pan F., Pelloski C.E., Sulman E.P., Bhat K.P., et al. // *Cancer Cell.* 2010. V. 17. № 5. P. 510–522.
42. Lu C., Ward P.S., Kapoor G.S., Rohle D., Turcan S., Abdel-Wahab O., Edwards C.R., Khanin R., Figueroa M.E., Melnick A., et al. // *Nature.* 2012. V. 483. № 7390. P. 474–478.
43. Fu Y., Zheng S., Zheng Y., Huang R., An N., Liang A., Hu C. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2012. V. 44. № 5. P. 770–775.
44. Watanabe T., Nobusawa S., Kleihues P., Ohgaki H. // *Am. J. Pathol.* 2009. V. 174. № 4. P. 1149–1153.
45. Ellezam B., Theeler B.J., Walbert T., Mammoser A.G., Horbinski C., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Perry A., Puduvalli V., Fuller G.N., Bruner J.M., et al. // *Acta Neuropathol.* 2012. V. 124. № 3. P. 449–451.
46. Anderson M.D., Gilbert M.R. // *J. Nat. Comp. Canc. Netw.* 2014. V. 12. № 5. P. 665–672.
47. Jiao Y., Killela P.J., Reitman Z.J., Rasheed A.B., Heaphy C.M., de Wilde R.F., Rodriguez F.G., Rosenberg S., Oba-Shinjo S.M., Nagahashi M.S.K., et al. // *Oncotarget.* 2012. V. 3. P. 709–722.
48. Karsy M., Guan J., Cohen A.L., Jensen R.L., Colman H. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017. V. 17. Article ID 19.
49. Kannan K., Inagaki A., Silber J., Gorovets D., Zhang J., Kastenhuber E.R., Hequy A., Petrini J.H., Chan T.A., Huse J.T. // *Oncotarget.* 2012. V. 3. P. 1194–1203.
50. Clynes D., Jelinska C., Xella B., Ayyub H., Scott C., Mitson M., Taylor S., Higgs D.R., Gibbons R.J. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 1–11.
51. Clynes D., Gibbons R.J. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2013. V. 23. P. 289–294.
52. Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.-Y., Jones D.T.W., Pfaff E., Jacob K., Sturm D., Fontebasso A.M., Quang D.-A.K., Tonjes M., et al. // *Nature.* 2012. V. 482. P. 226–231.

53. Rodriguez F.J., Brosnan-Cashman J.A., Allen S.J., Vizcaino M.A., Giannini C., Camelo-Piragua S., Webb M., Matsushita M., Wadhvani N., Tabbarah A., et al. // *Brain Path.* 2019. V. 29. № 1. P. 126–140.
54. Wiestler B., Capper D., Holland-Letz T., Korshunov A., von Deimling A., Pfister S.M., Platten M., Weller M., Wick W. // *Acta Neuropathol.* 2013. V. 126. № 3. P. 443–451.
55. Takai K., Tanaka S., Sota T., Mukasa A., Komori T., Taniguchi M. // *World Neurosurg.* 2017. V. 108. P. 991.e13–991.e16.
56. Shows J., Marshall C., Perry A., Kleinschmidt-DeMasters B.K. // *Brain Pathol.* 2016. V. 26. № 1. P. 120–123.
57. Nagaishi M., Nobusawa S., Yokoo H., Sugiura Y., Tsuda K., Tanaka Y., Suzuki K., Hyodo A. // *Brain Tumor Pathol.* 2016. V. 33. P. 267–269.
58. Talbert P.B., Henikoff S. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010. V. 11. P. 264–275.
59. Wu G., Broniscer A., McEachron T.A., Lu C., Paugh B.S., Becksfort J., Qu C., Ding L., Huether R., Parker M., et al. // *Nat. Genet.* 2012. V. 44. P. 251–253.
60. Caren H., Pollard S.M., Beck S. // *Mol. Aspects Med.* 2013. V. 34. P. 849–862.
61. Lewis P.W., Muller M.M., Koletsky M.S., Cordero F., Lin S., Banaszynski L.A., Garcia B.A., Muir T.W., Becher O.J., Allis C.D. // *Science.* 2013. V. 340. P. 857–861.
62. Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T.W., Konermann C., Pfaff E., Tonjes M., Sill M., Bender S., et al. // *Cancer Cell.* 2012. V. 22. P. 425–437.
63. Lee J., Solomon D.A., Tihan T. // *J. Neurooncol.* 2017. V. 132. P. 1–11.
64. Solomon D.A., Wood M.D., Tihan T., Bollen A.W., Gupta N., Phillips J.J., Perry A. // *Brain Pathol.* 2016. V. 26. P. 569–580.
65. Aihara K., Mukasa A., Gotoh K., Saito K., Nagae G., Tsuji S., Tatsuno K., Yamamoto S., Takayanagi S., Narita Y., et al. // *Neuro-Oncol.* 2014. V. 16. P. 140–146.
66. Feng J., Hao S., Pan C., Wang Y., Wu Z., Zhang J., Yan H., Zhang L., Wan H. // *Hum. Pathol.* 2015. V. 46. P. 1626–1632.
67. Nguyen A.T., Colin C., Nanni-Metellus I., Padovani L., Mourage C.A., Varlet P., Miguel C., Uro-Coste E., Godfraind C., Lechapt-Zalcman E., et al. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2015. V. 41. P. 403–408.
68. Khuong-Quang D.A., Buczkowicz P., Rakopoulos P., Liu X.-Y., Fontebasso A.M., Bouffet E., Bartels U., Albrecht S., Schwartzentruber J., Letourneau L., et al. // *Acta Neuropathol.* 2012. V. 124. P. 439–447.
69. Tanaka S., Otani R., Hongo H., Matsuda H., Ikemura M., Nomura M., Takayanagi S., Nejo T., Takahashi S., Kitagawa Y., et al. // *Neuro-Oncol.* 2017. V. 19(suppl. 6). P. vi176.
70. Gessi M., Gielen G.H., Dreschmann V., Waha A., Pietsch T. // *Acta Neuropathol.* 2015. V. 130. P. 435–437.
71. Je E.M., Yoo N.J., Lee S.H. // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 2014. V. 122. № 1. P. 81–82.
72. Khani P., Nasri F., Chamani F.K., Saeidi F., Nahand J.S., Tabibkhouei A., Mirzaei H. // *J. Neurochem.* 2019. V. 148. № 2. P. 188–203.
73. Kanu O.O., Hughes B., Di C., Lin N., Fu J., Bigner D.D., Yan H., Adamson C. // *Clin. Med. Oncol.* 2009. V. 3. P. 39–52.
74. England B., Huang T., Karsy M. // *Tumor Biol.* 2013. V. 34. P. 2063–2074.
75. Lipp E.S., McLendon R.E. // *Semin. Oncol. Nurs.* 2018. V. 34. № 5. P. 430–442.
76. Govindan A., Chakraborti S., Mahadevan A., Chickabasa-vaiah Y.T., Santosh V., Shankar S.K. // *Brain Tumor Pathol.* 2011. V. 28. P. 297–303.
77. Walker C., Baborie A., Crooks D., Wilkins S., Jenkinson M.D. // *Br. J. Radiol.* 2011. V. 84. № S2. P. S90–S106.
78. Sami A., Karsy M. // *Tumor Biol.* 2013. V. 34. № 4. P. 1991–2002.
79. Groszer M., Erickson R., Scripture-Adams D.D., Lesche R., Trumpp A., Zack J.A., Kornblum H.I., Liu X., Wu H. // *Science.* 2001. V. 294. P. 2186–2189.
80. Marino S., Krimpenfort P., Leung C., van der Korput H.A., Trapman J., Camenisch I., Berns A., Brandner S. // *Development.* 2002. V. 129. P. 3513–3522.
81. Ohgaki H., Dessen P., Jourde B., Horstmann S., Nishikawa T., Di Patre P.L., Burkhard C., Schüler D., Probst-Hensch N.M., Maiorka P.C., et al. // *Cancer Res.* 2004. V. 64. P. 6892–6899.
82. Ohgaki H., Kleihues P. // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 170. № 5. P. 1445–1453.
83. Smith J.S., Tachibana I., Passe S.M., Huntley B.K., Borell T. J., Iturria N., O'Fallon J.R., Schaefer P.L., Scheithauer B.W., James C.D., et al. // *J. Nat. Canc. Inst.* 2001. V. 93. № 16. P. 1246–1256.
84. Wiencke J.K., Zheng S., Jelluma N., Tihan T., Vandenberg S., Tamgüney T., Baumber R., Parsons R., Lamborn K.R., Berger M.S., et al. // *Neuro-Oncol.* 2007. V. 9. P. 271–279.
85. Ekstrand A., James C., Cavenee W., Seliger B., Pettersson R.F., Collins V.P. // *Canc. Res.* 1991. V. 8. P. 2164–2172.
86. Janne P.A., Engelman J.A., Johnson B.E. // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. P. 3227–3234.
87. Lee J.C., Vivanco I., Beroukhi R., Huang J.H., Feng W.L., DeBiasi R.M., Yoshimoto K., King J.C., Nghiemphu P., Yuza Y., et al. // *PLoS Med.* 2006. V. 3. Article ID: e485.
88. Katanasaka Y., Kodera Y., Kitamura Y., Morimoto T., Tamura T., Koixumi F. // *Mol. Cancer.* 2013. V. 12. Article ID: 31.
89. Inda M.M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D.W., Vandenberg S., Brennan C., Johns T.G., Bachoo R., Hadwiger P., et al. // *Genes Dev.* 2010. V. 24. P. 1731–1745.
90. McNamara M.G., Sahebjam S., Mason W.P. // *Cancers (Basel).* 2013. V. 5. № 3. P. 1103–1119.
91. Rasheed B.K., Wiltshire R.N., Bigner S.H., Bigner D.D. // *Curr. Opin. Oncol.* 1999. V. 11. P. 162–167.
92. Ryu S.J., Kim J.Y., Kim K.H., Park J.Y., Kuh S.U., Chin D.K., Kim L.S., Chi Y.E., Kim S.H. // *Eur. Spine J.* 2016. V. 25. P. 4067–4079.
93. Jeong S.M., Chung Y.G., Lee J.B., Shin I.Y. // *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2010. V. 47. № 1. P. 68–70.
94. Shinojima N., Tada K., Shiraishi S., Kamiryo T., Kochi M., Nakamura H., Makino K., Saya H., Hirano H., Kuratsu J., et al. // *Cancer Res.* 2003. V. 63. P. 6962–6970.
95. Aldape K., Zadeh G., Mansouri S., Reifenberger G., von Deimling A. // *Acta Neuropathol.* 2015. V. 129. P. 829–848.
96. Wrensch M., Wiencke J., Wiemels J., Miike R., Patoka J., Moghadassi M., McMillan A., Kelsey K.T., Aldape K., Lamborn K.R., et al. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 4531–4541.
97. Batchelor T., Betensky R., Esposito J.M., Pham L.D., Dorfman M.V., Piscatelli N., Jhung D., Rhee D., Louis D.N. // *Clin. Cancer Res.* 2004. V. 10. P. 228–233.
98. Aquilanti E., Miller J., Santagata S., Cahill D.P., Brastianos P.K. // *Neuro-Oncol.* 2018. V. 20(S7). P. 17–26.
99. Camelo-Piragua S., Kesari S. // *Exp. Rev. Neurotherapeut.* 2016. V. 16. № 9. P. 1055–1065.
100. Rohle D., Popovici-Muller J., Palaskas N., Turcan S., Grommes C., Campos C., Tsoi J., Clark O., Oldrini B., Komisopoulou E., et al. // *Science.* 2013. V. 340. P. 626–630.
101. Di Stefano A.L., Fucci A., Frattini V., Labussiere M., Mokhtari K., Zoppoli P., Marie Y., Bruno A., Boisselier B., Giry M., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21. № 14. P. 3307–3317.
102. Liang S., Shen G. *Molecular Targets of CNS Tumors.* Rijeka: InTech Press, 2011. P. 325–342.