

Молекулярно-биологические особенности анапластических астроцитом и выделение молекулярных подгрупп их IDH1-мутантных форм с помощью анализа *in silico*

Никитин П.В., Беляев А.Ю., Рыжова М.В.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Россия, 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема анапластических астроцитом достаточно актуальна в наши дни. В классификации Всемирной организации здравоохранения выделяются анапластическая астроцитома с мутацией в генах *IDH1* и *IDH2*, анапластическая астроцитома без мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, анапластическая астроцитома без дополнительного генетического уточнения.

Целью данной работы стало кластерирование анапластических астроцитом с мутацией в гене *IDH1* на основе их цитогенетического профиля для выделения прогностически значимых молекулярных подгрупп, которые могут иметь как клинико-практическое, так и фундаментально-научное значение.

Проведен кластерный анализ анапластических астроцитом по их цитогенетическим профилям на основе доступных генетических баз данных опухолей и крупных когортных исследований, а также сравнение кривых выживаемости Каплана – Мейера для различных молекулярных подгрупп пациентов.

Результаты. Нам удалось изучить основные генетические особенности межопухолевой гетерогенности анапластических астроцитом и выделить на основе цитогенетического профиля семь молекулярных подгрупп – эмбриональноподобную, инфламмподобную, делеционную, матриксную, циклиновую, GATA3-зависимую и тирозинкиназную. При этом каждая из этих подгрупп имеет не только отличительные молекулярные характеристики, но и важные клинические особенности.

Заключение. Детальное изучение молекулярных свойств анапластических астроцитом позволит не только оптимизировать процесс прогнозирования исходов лечения, но и создать инновационные форматы для таргетной терапии в рамках концепции персонализированной медицины.

Ключевые слова: анапластическая астроцитома, мутация гена *IDH1*, межопухолевая гетерогенность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-01034.

Для цитирования: Никитин П.В., Беляев А.Ю., Рыжова М.В. Молекулярно-биологические особенности анапластических астроцитом и выделение молекулярных подгрупп их IDH1-мутантных форм с помощью анализа *in silico*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 177–187. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-177-187>.

Molecular characteristics of anaplastic astrocytomas and isolation of molecular subgroups of their IDH1 mutant forms using *in silico* analysis

Nikitin P.V., Belyaev A.Yu., Ryzhova M.V.

Burdenko Neurosurgical Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya Str., Moscow, 125047, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The problem of anaplastic astrocytomas is quite relevant today. The WHO classification distinguishes *IDH1/IDH2* mutant anaplastic astrocytomas, anaplastic astrocytomas without *IDH1/IDH2* mutations, and anaplastic astrocytomas not otherwise specified. The aim of this work was to cluster *IDH1*-mutant anaplastic astrocytomas based on their cytogenetic profile to select prognostically significant molecular subgroups, which can have both clinical and fundamental scientific value.

Materials and methods. In this work, we performed a cluster analysis of anaplastic astrocytomas according to their cytogenetic profiles based on available genetic databases of tumors and large cohort studies, as well as a comparison of Kaplan – Meyer survival curves for various molecular subgroups of patients.

Results. We studied the main genetic features of the inter-tumor heterogeneity of anaplastic astrocytomas and distinguished seven molecular subgroups based on the cytogenetic profile: embryo-like, inflammatory-like, deletion, matrix, cyclin, *GATA3*-dependent and tyrosine kinase. Moreover, each of these subgroups has not only distinctive molecular characteristics, but also important clinical features.

Conclusion. A detailed study of the molecular properties of anaplastic astrocytomas will not only optimize the process for predicting treatment outcomes, but also create innovative formats for targeted therapy within the framework of the concept of personalized medicine.

Key words: anaplastic astrocytoma, *IDH1* mutation, inter-tumor heterogeneity.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by RFBR according to the research project No. 18-29-01034.

For citation: Nikitin P.V., Belyaev A.Yu., Ryzhova M.V. Molecular characteristics of anaplastic astrocytomas and isolation of molecular subgroups of their IDH1 mutant forms using *in silico* analysis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 177–187. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-177-187>.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема анапластических глиом достаточно актуальна в наши дни. Анапластические глиомы в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей центральной нервной системы (ЦНС) 4-го пересмотра 2016 г. представлены анапластической астроцитомой и анапластической олигодендроглиомой [1]. По данным отечественной и зарубежной статистики, средняя частота встречаемости анапластических астроцитом составляет 1,7% от числа всех опухолей ЦНС, распространенность анапластических астроцитом – 1 307 случаев на 100 тыс. населения [2, 3].

В классификации ВОЗ выделяются анапластическая астроцитома с мутацией в генах *IDH1* и *IDH2*, анапластическая астроцитома без мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, анапластическая астроцитома без до-

полнительного генетического уточнения. Таким образом, ключевыми генетическими классифицирующими показателями являются мутации в генах *IDH1* и *IDH2* [1]. Гены *IDH1* и *IDH2* служат матрицей для продукции двух изоформ фермента изоцитратдегидрогеназы. Ген *IDH1* кодирует цитоплазматическую, а ген *IDH2* – митохондриальную. Оба фермента участвуют в окислительном декарбоксилировании изоцитрата с его превращением в 2-оксоглутарат [4]. Было показано, что мутация генов *IDH1* и *IDH2* служит самым точным прогностическим фактором в отношении прогрессирования астроцитарных опухолей, наличие мутации в данных генах ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов [5].

Также было выявлено, что в клетках, несущих мутацию гена *IDH1* или *IDH2*, возникает гиперпродукция онкометаболита – 2-гидроксиглутарата (2HG), которая

приводит к значительным перестройкам в эпигенетическом ландшафте генома [6]. При этом отсутствие рассматриваемой мутации сказывается на существенном росте пролиферативного потенциала клеток астроцитарной глиомы [7]. В ряде работ было выявлено как активирующее, так и инактивирующее влияние мутации *IDH1* и *IDH2* на различные протоонкогены, такие как *PIK3CA*, *KRAS*, *AKT*, *N-MYC* и др. [8]. Часть эффектов данной мутации реализуется через метаболические молекулярные пути, в первую очередь посредством модификации липидного обмена [9].

В современной онкологии вопросы молекулярно-биологической гетерогенности опухолей играют существенную роль. Генетические, эпигенетические, протеомические особенности патологического процесса могут иметь значительные индивидуальные особенности в каждой конкретной опухоли. Только при учете этих особенностей возможно сформировать по-настоящему персонализированный подход к диагностике и лечению опухолевых заболеваний, в рамках которого современные высокотехнологичные методы диагностики и лечения позволят производить наиболее прецизионную оценку основных свойств и характеристик опухолевого процесса и, основываясь на этом, реализовывать программы эффективной таргетной терапии и индивидуализированного лечебного подхода. Все вышесказанное крайне актуально для анапластических глиом, так как существующие диагностические и лечебные подходы, очевидно, недостаточно эффективны [10].

В данной работе мы решили провести анализ и обзор данных нескольких крупных исследований генетических особенностей анапластических астроцитов, в том числе с целью определения различных закономерностей, которые могут иметь как клинико-практическое, так и фундаментально-научное значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналитическое исследование было проведено в соответствии с международными принципами наблюдательных исследований в эпидемиологии (MOOSE) [11]. Для оценки генетической гетерогенности и связанных с ней особенностей клинических аспектов течения анапластических астроцитом проводился анализ данных крупных многоцентровых исследований, в том числе были использованы данные The Cancer Genome Atlas.

Поиск и отбор литературы

Нами был проведен тщательный поиск литературы с использованием баз данных PubMed, Medline, Scopus, Embase и Кокрановской библиотеки. В качестве ключевых слов для поисковых запросов использовались

«astrocytoma ИЛИ anaplastic astrocytoma ИЛИ diffuse anaplastic astrocytoma ИЛИ astrocytoma Grade III» (все поля) И «genomic data ИЛИ genome-wide analysis ИЛИ mutations ИЛИ multi-omics ИЛИ genome sequencing» (все поля). Для того, чтобы не пропустить работы по данной тематике, список ссылок полнотекстовых статей также был полностью проверен.

В качестве критериев включения выступали наличие хотя бы у части или у всей исследованной группы пациентов данных полногеномного секвенирования с определением мутационных событий и цитогенетических перестроек; наличие у тех же пациентов клинических данных, в том числе показателей общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ); наличие у пациентов установленной мутации в гене *IDH1*; достаточный объем данных для оценки отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала. Статьи исключались из анализа в случае, если были представлены обзорами, тезисами докладов, письмами в редакцию или экспериментальными работами на животных. Если в одной и той же группе пациентов проводилось более одного исследования, то в анализ включалось только самое последнее или полное исследование. Полный текст принятых для проведения анализа статей был тщательно изучен для всесторонней оценки.

Извлечение данных и оценка качества

Два автора извлекали данные независимо. Извлекаемая информация включала фамилию первого автора, год публикации, страну происхождения статьи, гистологический тип опухоли, время наблюдения, методологические особенности полногеномного секвенирования, показатели ОВ и БРВ. В исследуемую когорту включались только пациенты с установленным гистологическим диагнозом «анапластическая астроцитома», Grade III по ВОЗ, несущие мутацию гена *IDH1* или *IDH2*. Качество каждого исследования оценивалось независимо двумя исследователями в соответствии со шкалой оценки качества Ньюкасл–Оттава [12]. Данные из когорт пациентов The Cancer Genome Atlas [13, 14], Glioma (MSK) [15], Low-Grade Gliomas (UCSF) [16], а также Merged Cohort of LGG and GBM (TCGA) [17] извлекались с помощью инструмента CBioPortal (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, США). Также в анализ были включены данные еще девять крупных полногеномных исследований глиом различной степени злокачественности [18–26].

Статистический анализ данных

Был проведен кластерный анализ всех включенных в исследование случаев анапластических астроцитов. Для кластерного анализа применялся метод

к-средних. Кластерный анализ проводился на основе данных о цитогенетических перестройках в образцах опухолей. Чтобы определить количество кластеров, первоначально был проведен иерархический анализ, указывающий на возможность разделения с наибольшей достоверностью 6, 7 или 8 кластеров. Кластерный анализ проводился с выделением 5, 6, 7, 8 и 9 кластеров, наибольшая точность наблюдалась при идентификации 7 кластеров (молекулярных подгрупп). В каждом кластере (молекулярной подгруппе) отдельно оценивалась частота цитогенетических модификаций и мутаций. Проводилась оценка ОВ и БРВ отдельно для каждой молекулярной подгруппы с использованием кривых Каплана – Мейера, а также сравнительный анализ показателей выживаемости с помощью логарифмического рангового критерия (ЛР), критерия Кокса – Мантеля (КМ), критерия Гехана – Вилкоксона (ГВ). Применялись скорректированные коэффициенты отношения рисков с 95%-м доверительным интервалом. Уровень p менее 0,05 считался статистически значимым. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика сформированной когорты

В когорте пациентов, включенных в исследование и удовлетворявших всем критериям включения, в том числе критерию наличия мутации в гене *IDH1*, в целом насчитывалось 886 пациентов, что составило 69,66% от всех рассмотренных случаев анапластических астроцитом. Средний возраст пациентов составил ($36,72 \pm 4,58$) года. Мужчины составили 58,24% от всей когорты, женщины – 41,76%. Средний показатель ОВ составил ($9,18 \pm 0,24$) года, средний уровень БРВ – ($2,34 \pm 0,18$) года.

Краткая молекулярная характеристика

В анапластических астроцитомах с мутацией в гене *IDH1* в рамках нашего анализа наиболее частой сопутствующей мутацией была точечная модификация гена *TP53*, выявлявшаяся в 96,15% случаев. Группа опухолей, несущих в себе одновременно мутации в генах *IDH1* и *TP53*, отличалась высокой частотой мутации гена *ATRAX*, встречающейся в 64% случаев. Кроме того, относительно часто выявлялись мутации генов *SMARCA4*, *APOB* и *FLG*, каждая из которых наблюдалась в 10% случаев. Анапластические астроцитомы с мутацией в гене *ATRAX* демонстрировали большую частоту мутаций в гене *CDKN2A* (8,57%) по сравнению с опухолями, не несущими данную мутацию (3,85%). Рецептор эпидер-

мального фактора роста (EGFR) мутировал в 4,26% случаев, однако при этом в сочетании с мутацией *ATRAX* практически не встречался. Среди цитогенетических событий, сопровождавших мутацию гена *ATRAX*, наиболее частым являлась амплификация гена *EXT1*, встречающаяся в 21,43% случаев.

Молекулярные подгруппы анапластических астроцитом с мутацией в гене *IDH1* и их характеристика

Первой подгруппой, которую можно выделить среди анапластических астроцитом с мутацией в гене *IDH1* на основании цитогенетического профиля, стали анапластические астроцитомы, несущие в себе амплификации генов *EXT1* и *MYC*. Ген *EXT1* кодирует белок экзостозин гликозилтрансфераза 1, необходимый для экзосомального высвобождения факторов SDCBP, CD63, синдекана и играющий роль в раннем развитии тканей и прогрессировании опухолей [27]. Участие гена *MYC* в реализации генетических пролиферативных программ широко известно, равно как и его участие в патогенезе опухолевых заболеваний различной локализации [28]. В то же время активация гена *MYC* применительно к опухолям ЦНС встречается наиболее часто в опухолях и отдельных популяциях клеток опухолей, имеющих эмбриональные свойства, в частности медуллобластомах [29, 30]. Причем, как и в случае с анапластическими астроцитомами, активация данного гена происходит наиболее часто именно за счет его амплификации. Таким образом, данную молекулярную подгруппу можно условно назвать подгруппой эмбрионально-подобного типа. Она встречается в 21,67% случаев анапластических астроцитом. Интересно отметить, что в данной подгруппе опухолей в 86,5% случаев встречается амплификация гена *PTK2*, продукт которого протеин-тирозин киназа 2-го типа также связан с клетками, в различной степени проявляющими эмбриональные свойства, и активно вовлекается в процессы пролиферации и стабилизации нейрональных и глиальных элементов на ранних этапах развития ЦНС [31].

При этом клинически данная группа, как и в случае с медуллобластомами, характеризуется худшим прогнозом в отношении ОВ и БРВ. Так, ОВ (ЛР: $p = 0,0086$; КМ: $p = 0,00051$; ГВ: $p = 0,00038$) наравне с БРВ (ЛР: $p = 0,00776$; КМ: $p = 0,00138$; ГВ: $p = 0,00368$) статистически значимо ниже в эмбрионально-подобной подгруппе по сравнению с аналогичными показателями в остальной части проанализированной когорты (рис. 1).

Вторая подгруппа включает в себя опухоли, несущие амплификацию гена *ERC1*.

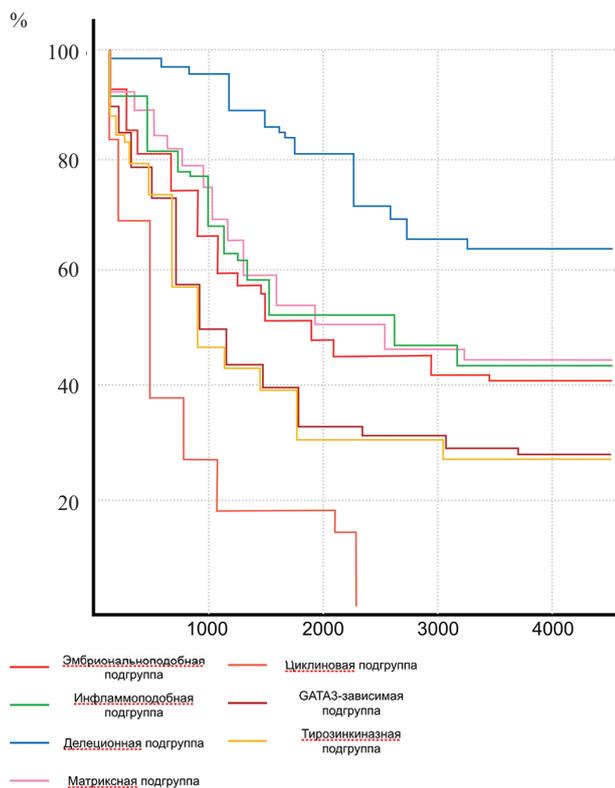


Рис. 1. Кривые Каплана – Мейера для общей выживаемости пациентов отдельно в каждой молекулярной подгруппе: время общей выживаемости, сут (ось абсцисс). В правом верхнем углу цветовые обозначения различных подгрупп

В аспекте канцерогенеза крайне важным является участие белка *ERC1* в активации транскрипционного фактора *NF-κB*, повышенная активность этого механизма была выявлена в качестве одного из ключевых молекулярных событий в опухолях молочной железы [33]. В физиологических условиях *NF-κB* является ключевым фактором реализации воспалительных программ и стрессового ответа клетки [34].

Впоследствии была показана роль данного транскрипционного фактора в канцерогенезе ряда опухолей [35]. Поэтому данную молекулярную подгруппу можно назвать инфламмо-подобной или воспалительно-подобной, выявляющейся в 18,51% случаев опухоли. Для данной группы характерна высокая частота амплификации гена циклина D2 (*CCND2*) – в 94,36% случаев, представляющего собой регуляторный компонент комплекса циклина D2-CDK4, ингибирующего компоненты семейства белка ретинобластомы (РБ), включая белок *RB1*, обуславливая переход клетки в S-фазу клеточного цикла. Это повышает пролиферативную активность клеток [36].

Кроме того, высока частота амплификаций генов, относящихся к семейству факторов роста фибробластов – фактора роста фибробластов 6 (*FGF6*) и

23 (*FGF23*) типов. Данные факторы приводят к активации тирозинкиназного каскада с существенным повышением митотической активности и выживания клеток [37]. Клинические особенности данной подгруппы заключаются в аналогичном уровне ОВ и БРВ в сравнении с эмбрионально-подобной подгруппой (см. рис. 1). Данные наблюдения подтверждаются и статистическими критериями, которые не выявляют значимых различий как в отношении БРВ (ЛР: $p = 0,0878$; КМ: $p = 0,0615$; ГВ: $p = 0,5895$), так и ОВ (ЛР: $p = 0,0781$; КМ: $p = 0,05845$; ГВ: $p = 0,0568$).

В третью подгруппу входят опухоли, несущие делеции генов *BRSK1*, *ZNF331*, *TFPT* и *U2AF2*. Ген *BRSK1* кодирует мозг-специфичную серин/треонин протеинкиназу 1, фосфорилирующую и активирующую ряд вторичных посредников и выступающую в качестве ключевого регулятора поляризации корковых нейронов, а также формирования цитоскелета глиоцитов. Кроме того, он участвует в реализации целого ряда других функций, в частности, может играть роль негативного регулятора протекания клеточного цикла, тормозя его развитие при возникновении повреждений в цепи ДНК и параллельно способствуя ее быстрой репарации [38].

Ген *TFPT* обеспечивает развитие апоптоза в независимости от мутационного статуса гена *TP53*, что крайне актуально для анапластических астроцитом, несущих мутацию *TP53* в 96,15% случаев [39]. Ген *U2AF2* кодирует вспомогательный фактор малой ядерной РНК 2-го типа, играющий существенную роль в процессах сплайсинга ряда генов, в том числе связанных с пролиферативным потенциалом клеток [40]. Поскольку наиболее характерным с генетических позиций для данного типа является целый комплекс сочетанных делеций, рассматриваемую подгруппу можно условно назвать делеционной. Она выявляется в 17,49% случаев.

Подобная картина цитогенетических изменений приводит к лучшим клиническим последствиям (см. рис. 1). ОВ в данной подгруппе не только выше среднего уровня для всех молекулярных подгрупп, но и значимо выше как эмбрионально-подобной (ЛР: $p = 0,00864$; КМ: $p = 0,00546$; ГВ: $p = 0,000324$), так и инфламмо-подобной подгрупп (ЛР: $p = 0,00953$; КМ: $p = 0,00486$; ГВ: $p = 0,000472$). БРВ также существенно выше в сравнении с эмбрионально-подобной (ЛР: $p = 0,00623$; КМ: $p = 0,00399$; ГВ: $p = 0,000285$) и инфламмо-подобной (ЛР: $p = 0,00694$; КМ: $p = 0,00512$; ГВ: $p = 0,000421$) подгруппами.

Следующая группа содержит случаи с амплификацией гена *MSN* и сочетающейся с ней в 83,33% случаев амплификацией гена *AMER1*. Ген *MSN* кодирует белок моззин, вовлеченный в обеспечение

соединения между компонентами цитоскелета клетки и цитоплазматической мембраной. При этом он может участвовать в регуляции процессов контактного торможения пролиферации некоторых клеток и их подвижности [41]. Белок, кодируемый геном *AMER1*, является одним из ключевых регуляторов Wnt/бета-катенинового каскада, способным как повышать, так и снижать его активность. Элементы данного каскада так же, как и продукт гена *MSN*, вовлечены в контакты клеток с межклеточным матриксом и другими клетками, данный каскад аналогично принимает участие в процессах контактной матриксной и межклеточной регуляции пролиферации клеток [42]. В связи с описанными особенностями данную подгруппу можно обозначить как матриксную. Встречается она в 14,79% случаев анапластических астроцитом. Клинические особенности этой подгруппы близки к эмбрионально- и инфламмо-подобной – ОВ была аналогична как эмбрионально-подобной (ЛР: $p = 0,84651$; КМ: $p = 0,8245$; ГВ: $p = 0,6278$), так и инфламмо-подобной подгруппам (ЛР: $p = 0,8231$; КМ: $p = 0,6731$; ГВ: $p = 0,7392$), БРВ также была аналогична эмбрионально-подобной (ЛР: $p = 0,09284$; КМ: $p = 0,07645$; ГВ: $p = 0,06245$) и инфламмо-подобной подгруппам (ЛР: $p = 0,06127$; КМ: $p = 0,06045$; ГВ: $p = 0,06012$).

Также выявляется подгруппа анапластических астроцитом, в которых сочетаются делеции генов *MTAP*, *CDKN2A* и *CDKN2B*. Ген *CDKN2A* кодирует несколько вариантов транскрипта, отличающихся по составу своих первых экзонов и действующих как регуляторы протекания клеточного цикла, ингибирующие переход клетки к митозу. Кроме того, под влиянием белков, кодируемых геном *CDKN2A*, стабилизируется и активируется белок p53 [43]. Продукт гена *CDKN2B* ингибитор циклин-зависимой киназы образует комплекс с CDK4 или CDK6 и предотвращает их активацию, поэтому кодируемый белок также функционирует как регулятор роста клеток, замедляющий прогрессию G1-фазы клеточного цикла [44]. Ген *MTAP* кодирует белок метилтимодин-фосфорилазу, играющий важную роль в метаболизме полиаминов. Снижение активности данного гена наблюдается при многих опухолевых заболеваниях вследствие частой ко-делеции с генами *CDKN2A* и *CDKN2B*. В связи с тем, что существенную роль в патогенезе данной подгруппы опухолей играют белки-регуляторы циклиновой системы, наиболее подходящим вариантом названия выглядит циклиновая подгруппа. Данная подгруппа встречается в 14,33% случаев. Примечательно, что мутация гена *ATR*X встречается в 100% случаев опухолей рассматриваемой подгруппы.

ОВ у пациентов данной подгруппы крайне низкая, при этом рассматриваемая подгруппа достоверно отличается в негативную сторону как по уровню ОВ, так и БРВ от всех обозначенных выше подгрупп: эмбрионально-подобной (ЛР: $p = 0,00852$; КМ: $p = 0,00712$; ГВ: $p = 0,00556$ и ЛР: $p = 0,00973$; КМ: $p = 0,00848$; ГВ: $p = 0,00468$ соответственно), инфламмо-подобной (ЛР: $p = 0,00751$; КМ: $p = 0,00706$; ГВ: $p = 0,00513$ и ЛР: $p = 0,00957$; КМ: $p = 0,00759$; ГВ: $p = 0,00365$ соответственно), матриксной (ЛР: $p = 0,00725$; КМ: $p = 0,00606$; ГВ: $p = 0,00472$ и ЛР: $p = 0,00908$; КМ: $p = 0,00704$; ГВ: $p = 0,003145355$ соответственно) и делеционной (ЛР: $p = 0,00453$; КМ: $p = 0,00317$; ГВ: $p = 0,00159$ и ЛР: $p = 0,00509$; КМ: $p = 0,00251$; ГВ: $p = 0,00084$ соответственно). Таким образом, принадлежность к циклиновой подгруппе является крайне неблагоприятным фактором в отношении прогноза пациентов (см. рис. 1). Эти выводы согласуются с данными недавнего исследования М. Shirahata с коллегами, показавшего, что делеция *CDKN2A* и *CDKN2B* является неблагоприятным прогностическим молекулярным событием для анапластических астроцитом [45].

Небольшая подгруппа пациентов имела амплификацию гена *GATA3*. Продукт данного гена представляет собой транскрипционный активатор, который связывается с энхансером генов Т-клеточного рецептора. Проканцерогенные эффекты *GATA3* могут быть связаны с дерегулированием трех генов – *BCL2*, *DACHI1*, *THSD4*, участвующих в процессах дифференцировки клеток [46]. *GATA3*-зависимая подгруппа немногочисленная, встречается в 11,63% случаев анапластических астроцитом, но так же, как и циклиновая, характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, тем не менее прогноз ОВ несколько лучше, нежели в циклиновой подгруппе (ЛР: $p = 0,03499$; КМ: $p = 0,03207$; ГВ: $p = 0,03168$), а вот БРВ достоверно не различается в данных подгруппах (ЛР: $p = 0,07207$; КМ: $p = 0,06628$; ГВ: $p = 0,06266$). При этом ОВ и БРВ были достоверно ниже в сравнении с эмбрионально-подобной (ЛР: $p = 0,00824$; КМ: $p = 0,00723$; ГВ: $p = 0,00649$ и ЛР: $p = 0,00948$; КМ: $p = 0,00813$; ГВ: $p = 0,00689$ соответственно), инфламмо-подобной (ЛР: $p = 0,00809$; КМ: $p = 0,00749$; ГВ: $p = 0,00582$ и ЛР: $p = 0,00942$; КМ: $p = 0,00765$; ГВ: $p = 0,00667$ соответственно), матриксной подгруппами (ЛР: $p = 0,00784$; КМ: $p = 0,00689$; ГВ: $p = 0,00381$ и ЛР: $p = 0,00935$; КМ: $p = 0,00749$; ГВ: $p = 0,00648$ соответственно).

Последняя подгруппа характеризовалась сочетанной амплификацией генов *FIP1L1*, *CHIC2*, *PDGFRA*, *KIT* и *KDR*. Ген *FIP1L1* кодирует белок, осуществляющей полиаденилирование 3'-конца пре-мРНК

[47]. *PDGFRA* кодирует рецептор тромбоцитарного фактора роста типа А, тирозинкиназный рецептор клеточной мембраны, обладающий выраженными митогенными эффектами, реализуемыми за счет активации RAS/RAF/MAPK каскада [48]. Продукт гена *KIT* – белок c-kit – представляет собой тирозин-протеинкиназу, которая действует как рецептор клеточной поверхности для цитокинов KITLG/SCF и играет существенную роль в регуляции процессов выживания и пролиферации клеток, гемопоэза, поддержания стволовых свойств клеток, а также их миграции. При этом, как и *PDGFRA*, c-kit реализует значительную часть своих эффектов посредством активации RAS/RAF/MAPK тирозинкиназного каскада [49]. В связи с этим условно данную подгруппу можно назвать тирозинкиназной. Принадлежность к ней выявляется в 1,58% случаев.

Тирозинкиназная подгруппа характеризуется сходством как в ОВ, так и БРВ с GATA3-зависимой подгруппой, при этом статистические критерии не обнаруживают значимых различий между подгруппами в данных показателях (ЛР: $p = 0,37488$; КМ: $p = 0,28652$; ГВ: $p = 0,25913$ и ЛР: $p = 0,34975$; КМ: $p = 0,27728$; ГВ: $p = 0,25105$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашего анализа были выявлены семь молекулярных подгрупп анапластических астроцитов, различающихся по своему цитогенетическому профилю, а также имеющих различный прогноз и особенности мутационных изменений. Эмбриональная и инфламмо-подобная подгруппы являются самыми частыми и встречаются в 21,67 и 18,51% случаев соответственно. Делеционная подгруппа составляет в общей сложности 17,49% случаев, матриксная – 14,79%, недалеко расположились циклиновая подгруппа – 14,33% случаев и GATA3-зависимая подгруппа, которая встречается в 11,63%.

Самой редкой является тирозинкиназная подгруппа, она выявляется всего в 1,58% случаев. Самый худший прогноз наблюдается в циклиновой подгруппе, относительно неблагоприятный прогноз выявляется в GATA3-зависимой и тирозинкиназной подгруппах, средний прогноз в эмбриональной, инфламмо-подобной и матриксной подгруппах, наилучший прогноз обнаруживается в делеционной подгруппе (рис. 2).

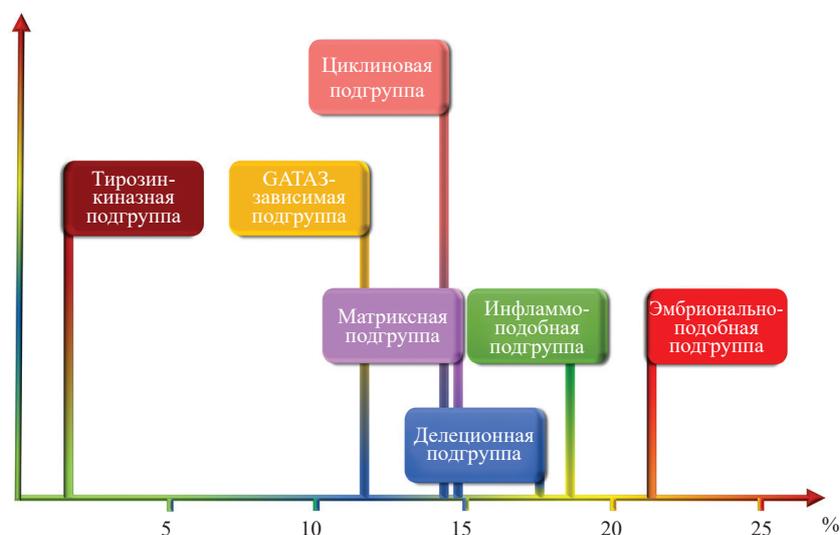


Рис. 2. Соотношение различных подгрупп по степени агрессивности опухолей и частоте встречаемости. Повышение степени агрессивности опухолей в каждой подгруппе тем выше, чем выше данная подгруппа расположена по отношению к оси ординат. Распространенность молекулярных подгрупп приведена по оси абсцисс в процентах от общего числа проанализированных случаев

Чем же может быть обусловлена подобная межопухолевая гетерогенность в рамках одной нозологической единицы? Попробуем проследить потенциальные пути возникновения генетической многоликости анапластических астроцитов, изучив доступные на сегодняшний день литературные данные в отношении канцерогенеза глиом и схематично

начертив возможную траекторию прогрессирования данных опухолей.

Самым ранним и важным мутационным событием в анапластических астроцитах считается мутация гена *IDH1* [50]. Это событие затрагивает в первую очередь нейрональные стволовые клетки, которые и могут быть первичным клеточным

субстратом опухоли [51]. Однако далее, по-видимому, опухолевые клетки могут следовать различными путями под влиянием множества факторов, в том числе генетических и эпигенетических конституциональных особенностей и стохастических эффектов в экспрессии генов, приводящих к возникновению не только межопухолевой, но и внутриопухолевой гетерогенности. Возникают различные типы клеток, в частности, в составе анапластической астроцитомы появляются три принципиальные клеточные популяции: астроцитоподобные клетки, олигодендроподобные клетки и прогениторные клетки со стволовыми свойствами [18].

Любопытно, что маркерным генетическим событием для олигодендроподобных клеток, содержание которых является крайне низким в анапластических астроцитомах, выступает амплификация гена *PDGFRA*. В проанализированной когорте в рамках данного исследования тирозинкиназная подгруппа, для которой это также служит одним из маркерных событий, встречается крайне редко. В рамках нашего исследования самый худший прогноз наблюдался у пациентов, чьи опухоли относятся к циклиновой подгруппе, характеризующейся в первую очередь дерегуляцией белков клеточного цикла. Примечательно, что похожие изменения при применении технологий *single-cell* обнаруживаются в опухолевых глиомных клетках, получивших название мезенхимально-подобных. Данный тип клеток практически не встречается в классических анапластических астроцитомах и характерен в большей степени для глиобластом, для которых типична большая степень злокачественности.

Таким образом, опухолевые клеточные субклоны в рамках одной опухоли создают ту самую мозаичную картину, собирающуюся в единый молекулярный опухолевый рисунок, который и послужил основанием для выделения подгрупп в нашем исследовании. Различия в деталях этой мозаики могут давать разные молекулярные подтипы анапластических астроцитом. Каждый подтип, соответственно, будет обладать различными биологическими свойствами и различной агрессивностью, что и находит свое отражение в прогностических аспектах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузные глиальные опухоли представляют собой непростую проблему как в фундаментальном, так и в клиническом плане. Существенная гетерогенность молекулярных свойств анапластических астроцитом отражается не только на скорости прогрессирования патологического процесса, но и на эффективности различных видов лечения. При

этом подобная разнородность является отражением индивидуальных особенностей опухолей у каждого конкретного пациента. Учет подобных особенностей крайне важен для разработки по-настоящему эффективных персонализированных подходов к диагностике и лечению у таких больных. Молекулярное кластерирование опухолей позволит не только оптимизировать процесс прогнозирования исходов лечения, но и создать инновационные форматы для таргетной, прецизионной терапии в рамках концепции персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (6): 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
2. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neur. Oncol.* 2017; 19 (1–5): v1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
3. Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потапов А.А., Рзаев Д.А., Рыжова М.В., Смолин А.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю. *Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли.* 2017; 7 (3): 77–92.
4. Geisbrecht B.V., Gould S.J. The human PICD gene encodes a cytoplasmic and peroxisomal NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (43): 30527–30533.
5. Hartmann C., Hentschel B., Simon M., Westphal M., Schackert G., Tonn J.C., Loeffler M., Reifenberger G., Pietsch T., von Deimling A., Weller M.; German Glioma Network. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (18): 5146–5157. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0017.
6. Turcan S., Rohle D., Goenka A., Walsh L.A., Fang F., Yilmaz E., Campos C., Fabius A.W., Lu C., Ward P.S., Thompson C.B., Kaufman A., Guryanova O., Levine R., Heguy A., Viale A., Morris L.G., Huse J.T., Mellinghoff I.K., Chan T.A. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012; 483 (7390): 479–483.
7. Демяшкин Г.А., Никитин П.В., Чмутин Е.Г., Дшилкашиев Б.С. Роль мутации гена IDH-1 в развитии астроцитом головного мозга и моделирование антионкогенной внутриклеточной защиты. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2017; 9: 34–42.
8. Wakimoto H., Tanaka S., Curry W.T., Loebel F., Zhao D., Tateishi K., Chen J., Klotas L.K., Lelic N., Kim J.C., Dias-Santagata D., Ellisen L.W., Borger D.R., Fendt S.M., Vander Heiden M.G., Batchelor T.T., Iafrate A.J., Cahill D.P., Chi A.S. Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH-mutant gliomas. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (11): 2898–2909.

9. Никитин П.В., Потапов А.А., Рыжова М.В., Шурхай В.А., Куликов Е.Е., Жванский Е.С., Попов И.А., Николаев Е.Н. Роль нарушений липидного обмена, атипических изоформ протеинкиназы С и мутационного статуса цитозольной и митохондриальной форм изоцитратдегидрогеназы в канцерогенезе глиальных опухолей. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 82 (3):112–120. DOI: 10.17116/neiro2018823112.
10. Bush N.A., Chang S.M., Berger M.S. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg. Rev.* 2017; 40 (1): 1–14. DOI: 10.1007/s10143-016-0709-8.
11. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., Olkin I., Williamson G.D., Rennie D., Moher D., Becker B.J., Sipe T.A., Thacker S.B. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000; 283 (15): 2008–2012.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 2010; 25 (9): 603–605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
13. The Cancer Genome Atlas, National Institutes of Health, USA. <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2481–2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
15. Cheng D.T., Mitchell T.N., Zehir A., Shah R.H., Benayed R., Syed A., Chandramohan R., Liu Z.Y., Won H.H., Scott S.N., Brannon A.R., O'Reilly C., Sadowska J., Casanova J., Yannes A., Hechtman J.F., Yao J., Song W., Ross D.S., Oultache A., Dogan S., Borsu L., Hameed M., Nafa K., Arcila M.E., Ladanyi M., Berger M.F. Memorial sloan kettering-integrated mutation profiling of actionable cancer targets (MSK-IMPACT): A hybridization capture-based next-generation sequencing clinical assay for solid tumor molecular oncology. *J. Mol. Diagn.* 2015; 17 (3): 251–264. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2014.12.006.
16. Johnson B.E., Mazor T., Hong C., Barnes M., Aihara K., McLean C.Y., Fouse S.D., Yamamoto S., Ueda H., Tatsuno K., Asthana S., Jalbert L.E., Nelson S.J., Bollen A.W., Gustafson W.C., Charron E., Weiss W.A., Smirnov I.V., Song J.S., Olshen A.B., Cha S., Zhao Y., Moore R.A., Mungall A.J., Jones S.J.M., Hirst M., Marra M.A., Saito N., Aburatani H., Mukasa A., Berger M.S., Chang S.M., Taylor B.S., Costello J.F. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science*. 2014; 343 (6167): 189–193. DOI: 10.1126/science.1239947.
17. Ceccarelli M., Barthel F.P., Malta T.M., Sabedot T.S., Salama S.R., Murray B.A., Morozova O., Newton Y., Radenbaugh A., Pagnotta S.M., Anjum S., Wang J., Manyam G., Zoppoli P., Ling S., Rao A.A., Grifford M., Cherniack A.D., Zhang H., Poisson L., Carlotti C.G. Jr., Tirapelli D.P., Rao A., Mikkelsen T., Lau C.C., Yung W.K., Rabadan R., Huse J., Brat D.J., Lehman N.L., Barnholtz-Sloan J.S., Zheng S., Hess K., Rao G., Meyerson M., Beroukhi R., Cooper L., Akbani R., Wrensch M., Haussler D., Aldape K.D., Laird P.W., Gutmann D.H.; TCGA Research Network, Noushmehr H., Iavarone A., Verhaak R.G. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell*. 2016; 164 (3): 550–563. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.028.
18. Venteicher A.S., Tirosh I., Hebert C., Yizhak K., Neftel C., Filbin M.G., Hovestadt V., Escalante L.E., Shaw M.L., Rodman C., Gillespie S.M., Dionne D., Luo C.C., Ravichandran H., Mylvaganam R., Mount C., Onozato M.L., Nahed B.V., Wakimoto H., Curry W.T., Iafrate A.J., Rivera M.N., Frosch M.P., Golub T.R., Brastianos P.K., Getz G., Patel A.P., Monje M., Cahill D.P., Rozenblatt-Rosen O., Louis D.N., Bernstein B.E., Regev A., Suvà M.L. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq. *Science*. 2017; 355 (6332). DOI: 10.1126/science.aai8478.
19. Amirian E.S., Armstrong G.N., Zhou R., Lau C.C., Claus E.B., Barnholtz-Sloan J.S., Il'yasova D., Schildkraut J., Ali-Osman F., Sadetzki S., Johansen C., Houlston R.S., Jenkins R.B., Lachance D., Olson S.H., Bernstein J.L., Merrell R.T., Wrensch M.R., Davis F.G., Lai R., Shete S., Amos C.I., Scheurer M.E., Aldape K., Alafuzoff I., Brännström T., Broholm H., Collins P., Giannini C., Rosenblum M., Tihan T., Melin B.S., Bondy M.L. The Glioma International Case-Control Study: A Report from the Genetic Epidemiology of Glioma International Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 183 (2): 85–91. DOI: 10.1093/aje/kwv235.
20. Shete S., Hosking F.J., Robertson L.B., Dobbins S.E., Sanson M., Malmer B., Simon M., Marie Y., Boisselier B., Delattre J.Y., Hoang-Xuan K., El Hallani S., Idhah A., Zelenika D., Andersson U., Henriksson R., Bergenheim A.T., Feychting M., Lönn S., Ahlbom A., Schramm J., Linnebank M., Hemminki K., Kumar R., Hepworth S.J., Price A., Armstrong G., Liu Y., Gu X., Yu R., Lau C., Schoemaker M., Muir K., Swerdlow A., Lathrop M., Bondy M., Houlston R.S. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat. Genet.* 2009; 41 (8): 899–904. DOI: 10.1038/ng.407.
21. Kinnersley B., Labussière M., Holroyd A., Di Stefano A.L., Broderick P., Vijayakrishnan J., Mokhtari K., Delattre J.Y., Gousias K., Schramm J., Schoemaker M.J., Fleming S.J., Herms S., Heilmann S., Schreiber S., Wichmann H.E., Nöthen M.M., Swerdlow A., Lathrop M., Simon M., Bondy M., Sanson M., Houlston R.S. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for glioma. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8559. DOI: 10.1038/ncomms9559.
22. Rajaraman P., Melin B.S., Wang Z., McKean-Cowdin R., Michaud D.S., Wang S.S., Bondy M., Houlston R., Jenkins R.B., Wrensch M., Yeager M., Ahlbom A., Albanes D., Andersson U., Freeman L.E., Buring J.E., Butler M.A., Braganza M., Carreon T., Feychting M., Fleming S.J., Gapstur S.M., Gaziano J.M., Giles G.G., Hallmans G., Henriksson R., Hoffman-Bolton J., Inskip P.D., Johansen C., Kitahara C.M., Lathrop M., Liu C., Le Marchand L., Linet M.S., Lonn S., Peters U., Purdue M.P., Rothman N., Ruder A.M., Sanson M., Sesso H.D., Severi G., Shu X.O., Simon M., Stampfer M., Stevens V.L., Visvanathan K., White E., Wolk A., Zeleniuch-Jacquotte A., Zheng W., Decker P., Enciso-Mora V., Fridley B., Gao Y.T., Kosel M., Lachance D.H., Lau C., Rice T., Swerdlow A., Wiemels J.L., Wiencke J.K., Shete S., Xiang Y.B., Xiao Y., Hoover R.N.,

- Fraumeni J.F. Jr., Chatterjee N., Hartge P., Chanock S.J. Genome-wide Association Study of Glioma and Meta-analysis. *Hum. Genet.* 2012; 131 (12): 1877–1888. DOI: 10.1007/s00439-012-1212-0.
23. Wrensch M., Jenkins R.B., Chang J.S., Yeh R.F., Xiao Y., Decker P.A., Ballman K.V., Berger M., Buckner J.C., Chang S., Giannini C., Halder C., Kollmeyer T.M., Kosel M.L., LaChance D.H., McCoy L., O'Neill B.P., Patoka J., Pico A.R., Prados M., Quesenberry C., Rice T., Rynearson A.L., Smirnov I., Tihan T., Wiemels J., Yang P., Wiencke J.K. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nat. Genet.* 2009; 41 (8): 905–908. DOI: 10.1038/ng.408.
24. Jenkins R.B., Wrensch M.R., Johnson D., Fridley B.L., Decker P.A., Xiao Y., Kollmeyer T.M., Rynearson A.L., Fink S., Rice T., McCoy L.S., Halder C., Kosel M.L., Giannini C., Tihan T., O'Neill B.P., Lachance D.H., Yang P., Wiemels J., Wiencke J.K. Distinct germ line polymorphisms underlie glioma morphologic heterogeneity. *Cancer Genet.* 2011; 204 (1): 13–18. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.10.002.
25. Song X., Zhou K., Zhao Y., Huai C., Zhao Y., Yu H., Chen Y., Chen G., Chen H., Fan W., Mao Y., Lu D. Fine mapping analysis of a region of 20q13.33 identified five independent susceptibility loci for glioma in a Chinese Han population. *Carcinogenesis.* 2012; 33 (5): 1065–1071. DOI: 10.1093/carcin/bgs117.
26. Richardson T.E., Snuderl M., Serrano J., Karajannis M.A., Heguy A., Oliver D., Raisanen J.M., Maher E.A., Pan E., Barnett S., Cai C., Habib A.A., Bachoo R.M., Hatanpaa K.J. Rapid progression to glioblastoma in a subset of IDH-mutated astrocytomas: a genome-wide analysis. *J. Neurooncol.* 2017; 133 (1): 183–192. DOI: 10.1007/s11060-017-2431-y.
27. Baietti M.F., Zhang Z., Mortier E., Melchior A., Degeest G., Geeraerts A., Ivarsson Y., Depoortere F., Coomans C., Vermeiren E., Zimmermann P., David G. Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes. *Nat. Cell Biol.* 2012; 14 (7): 677–685. DOI: 10.1038/ncb2502.
28. Conacci-Sorrell M., McFerrin L., Eisenman R.N. An overview of MYC and its interactome. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4 (1): a014357. DOI: 10.1101/cshperspect.a014357.
29. Hill R.M., Kuijper S., Lindsey J.C., Petrie K., Schwalbe E.C., Barker K., Boulton J.K., Williamson D., Ahmad Z., Halls-worth A., Ryan S.L., Poon E., Robinson S.P., Ruddle R., Raynaud F.I., Howell L., Kwok C., Joshi A., Nicholson S.L., Crosier S., Ellison D.W., Wharton S.B., Robson K., Michalski A., Hargrave D., Jacques T.S., Pizer B., Bailey S., Swartling F.J., Weiss W.A., Chesler L., Clifford S.C. Combined MYC and P53 defects emerge at medulloblastoma relapse and define rapidly progressive, therapeutically targetable disease. *Cancer Cell.* 2015; 27 (1): 72–84. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.002.
30. Ryzhova M.V., Zheludkova O.G., Kumirova É.V., Shishkina L.V., Panina T.N., Gorelyshev S.K., Khukhlaeva E.A., Mazerkina N.A., Matuev K.B., Medvedeva O.A. Characteristics of medulloblastoma in children under age of three years. *Zh. Vopr. Neirokhir. im. N.N. Burdenko.* 2013; 77 (1): 3–10; discussion 11.
31. Chen R., Kim O., Li M., Xiong X., Guan J.L., Kung H.J., Chen H., Shimizu Y., Qiu Y. Regulation of the PH-domain-containing tyrosine kinase Etk by focal adhesion kinase through the FERM domain. *Nat. Cell Biol.* 2001; 3 (5): 439–444.
32. Ducut Sigala J.L., Bottero V., Young D.B., Shevchenko A., Mercurio F., Verma I.M. Activation of transcription factor NF-kappaB requires ELKS, an IkappaB kinase regulatory subunit. *Science.* 2004; 304 (5679): 1963–1967.
33. Alpay M., Backman L.R., Cheng X., Dukel M., Kim W.J., Ai L., Brown K.D. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 151 (1): 75–87. DOI: 10.1007/s10549-015-3368-5.
34. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009; 1 (6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.
35. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature.* 2006; 441 (7092): 431–436.
36. Chan S.W., Hong W. Retinoblastoma-binding protein 2 (Rbp2) potentiates nuclear hormone receptor-mediated transcription. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (30): 28402–28412.
37. Ornitz D.M., Xu J., Colvin J.S., McEwen D.G., MacArthur C.A., Coulier F., Gao G., Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (25): 15292–15297.
38. Lu R., Niida H., Nakanishi M. Human SAD1 kinase is involved in UV-induced DNA damage checkpoint function. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (30): 31164–31170.
39. Franchini C., Fontana F., Minuzzo M., Babbio F., Privitera E. Apoptosis promoted by up-regulation of TFPT (TCF3 fusion partner) appears p53 independent, cell type restricted and cell density influenced. *Apoptosis.* 2006; 11 (12): 2217–2224.
40. Millevoi S., Loulergue C., Dettwiler S., Karaa S.Z., Keller W., Antoniou M., Vagner S. An interaction between U2AF 65 and CF I(m) links the splicing and 3' end processing machineries. *EMBO J.* 2006; 25 (20): 4854–4864.
41. Lagresle-Peyrou C., Luce S., Ouchani F., Soheili T.S., Sadek H., Chouteau M., Durand A., Pic I., Majewski J., Brouzes C., Lambert N., Bohineust A., Verhoeven E., Cosset F.L., Magerus-Chatinet A., Rieux-Laucat F., Gandemer V., Monnier D., Heijmans C., van Gijn M., Dalm V.A., Mahlaoui N., Stephan J.L., Picard C., Durandy A., Kracker S., Hivroz C., Jabado N., de Saint Basile G., Fischer A., Cavazzana M., André-Schmutz I. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (6): 1681–1689.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.032.
42. Major M.B., Camp N.D., Berndt J.D., Yi X., Goldenberg S.J., Hubbert C., Biechele T.L., Gingras A.-C., Zheng N., MacCoss M.J., Angers S., Moon R.T. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/beta-catenin signaling. *Science.* 2007; 316 (5827): 1043–1046.
43. Stott F.J., Bates S., James M.C., McConnell B.B., Starborg M., Brookes S., Palmero I., Ryan K., Hara E., Vousden K.H., Peters G. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. *EMBO J.* 1998; 17 (17): 5001–5014.

44. Tsubari M., Tiihonen E., Laiho M. Cloning and characterization of p10, an alternatively spliced form of p15 cyclin-dependent kinase inhibitor. *Cancer Res.* 1997; 57 (14): 2966–2973.
45. Shirahata M., Ono T., Stichel D., Schrimpf D., Reuss D.E., Sahm F., Koelsche C., Wefers A., Reinhardt A., Huang K., Sievers P., Shimizu H., Nanjo H., Kobayashi Y., Miyake Y., Suzuki T., Adachi J.I., Mishima K., Sasaki A., Nishikawa R., Bewerunge-Hudler M., Ryzhova M., Absalyamova O., Golonov A., Sinn P., Platten M., Jungk C., Winkler F., Wick A., Hänggi D., Unterberg A., Pfister S.M., Jones D.T.W., van den Bent M., Hegi M., French P., Baumert B.G., Stupp R., Gorlia T.,eller M., Capper D., Korshunov A., Herold-Mende C., Wick W., Louis D.N., von Deimling A. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018; 136 (1): 153–166. DOI: 10.1007/s00401-018-1849-4.
46. Cohen H., Ben-Hamo R., Gidoni M., Yitzhaki I., Kozol R., Zilberberg A., Efroni S. Shift in GATA3 functions, and GATA3 mutations, control progression and clinical presentation in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (6): 464. DOI: 10.1186/s13058-014-0464-0.
47. Kaufmann I., Martin G., Friedlein A., Langen H., Keller W. Human Fip1 is a subunit of CPSF that binds to U-rich RNA elements and stimulates poly(A) polymerase. *EMBO J.* 2004; 23 (3): 616–626.
48. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., McGreevey L., Chen C.J., Joseph N., Singer S., Griffith D.J., Haley A., Town A., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003; 299 (5607): 708–710. DOI: 10.1126/science.1079666.
49. Sun J., Pedersen M., Rönnstrand L. The D816V mutation of c-Kit circumvents a requirement for Src family kinases in c-Kit signal transduction. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(17): 11039–11047. DOI: 10.1074/jbc.M808058200.
50. Watanabe T., Nobusawa S., Kleihues P., Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am. J. Pathol.* 2009; 174 (4) : 1149–1153. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080958.
51. Pathania M., De Jay N., Maestro N., Harutyunyan A.S., Nirtarska J., Pahlavan P., Henderson S., Mikael L.G., Richard-Londt A., Zhang Y., Costa J.R., Hébert S., Khazaei S., Ibrahim N.S., Herrero J., Riccio A., Albrecht S., Kettler R., Brandner S., Kleinman C.L., Jabado N., Salomoni P. H3.3K27M Cooperates with Trp53 Loss and PDGFRA gain in mouse embryonic neural progenitor cells to induce invasive high-grade gliomas. *Cancer Cell.* 2017; 32 (5): 684–700.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.09.014.

Сведения об авторах

Никитин Павел Владимирович, науч. сотрудник, лаборатория нейроморфологии и молекулярных методов исследования, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, г. Москва. ORCID 0000-0003-3223-4584.

Беляев Артём Юрьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, лаборатория нейроморфологии и молекулярных методов исследования, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, г. Москва. ORCID 0000-0002-2337-6495.

Рыжова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией нейроморфологии и молекулярных методов исследования, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, г. Москва. ORCID 0000-0001-7206-6365.

(✉) **Никитин Павел Владимирович**, e-mail: nikitinpaulv@yandex.com.

Поступила в редакцию 25.09.2019

Подписана в печать 25.12.2019