

2. Sato E., Olson S.H., Ahn J., Bundy B., Nishikawa H., Qian F. et al. Intraepithelial CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 18538–18543.

3. Prall F., Duhrkop T., Weirich V., Ostwald C., Lenz P., Nizze H. et al. Prognostic role of CD8 tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol*. 2004; 35: 808–816.

4. Fukunaga A., Miyamoto M., Cho Y., Murakami S., Kawarada Y., Oshikiri T. et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4 tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2004 Jan; 28(1):26–31.

5. Matsuzaki J., Tsuji T., Immanuel F., Hiroshi L., Mineno S.J. et al. Direct tumor recognition by a human CD4+ T-cell subset potently mediates tumor growth inhibition and orchestrates anti-tumor immune responses. *Sci Rep*. 2015; 5: 14896.

6. Hadrup S.R., Marco D., Straten P. Effector CD4 and CD8 T Cells and Their Role in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron*. 2013 Aug; 6(2): 123–133.

7. Riazi F., Ajdari S., Omranipour R., Hossein M., Hassan A. Comparative Analysis of CD4+ and CD8+ T Cells in Tumor Tissues, Lymph Nodes and the Peripheral Blood from Patients with Breast Cancer. *Iranian Biomedical Journal*. 2015;19(1): 35–44.

8. Shah W., Yan X., Li J., Yi Z., Hongwei C. Wang Y. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4+FOXP3+ regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011; 8:59–66.

9. Giușcă S.E., Wierzbicki P.M., Amălinei C., Căruntu I., Avădănei E.R. Comparative analysis of CD4 and CD8 lymphocytes — evidences for different distribution in primary and secondary liver tumors. *Folia histochemica et cytobiologia*. 2015; 53 (3):272–281.

10. Goepfert B., Frauenschuh L., Zucknick M., Stenzinger A., Andrusis M., Klauschen F., Joehrens K., Warth A., Renner M., Mehrabi A., Hafezi M., Thelen A., Schirmacher P., Weichert W. Prognostic impact of tumour-infiltrating immune cells on biliary tract cancer. *Br. J. Cancer*. 2013; 109(10):2665–2674.

11. Liu K., Yang K., Wu B., Chen H., Chen X., XinZu C. et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(39): 1631.

12. Noshu K., Baba Y., Tanaka N., K.i Shima, M. Hayashi, J.A. Meyerhardt, E. Giovannucci, G. Dranoff, C.S. Fuchs, S. Ogino. J. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer and prognosis: cohort study and literature review. *J. Pathol*. Author manuscript; available in PMC. 2011; 222(4): 350–366.

13. Fridman W.H., Galon J, Pages F, Tartour E, Sautes-Fridman C, Krowmer G. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res*. 2011; 71(17):5601–5605.

14. Inge H.G. Bronkhors T.H. Khanh V. Jordanova E.S., Gregorius P.M. et al. Different Subsets of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Correlate with Macrophage Influx and onosomy 3 in Uveal Melanoma. *Anatomy and Pathology/Oncology*. 2012; 53: 5370–5378

15. Neagu M., Constantin C., Zurac S. Immune Parameters in The Prognosis and Therapy Monitoring of Cutaneous Melanoma Patients: Experience, Role, and Limitations. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Volume 2013, Article ID 107940, 13 pages.

16. F.V. Fil'chakov, A.N. Grabovoy, G.D. Lon, S.N. Kukushkina, S.I. Korovin, M.N. Kukushkina, V.N. Vesselskaya, L.N. Taran. Local antitumor immune response in patient with skin melanoma: the relationship with the efficiency of interferonotherapy. *Tumor of skin, soft tissue and bones*. 2014; №4(16): 12–16.

17. Hussein M.R., Elsans D., Fadel S.A., Omar E. Immunohistological characterisation of tumour infiltrating lymphocytes in melanocytic skin lesions. *Clin Pathol*. J. 2006; 59(3):316–324.

Authors

Bozhchenko Yana A.
post-graduate student, pathologist of department of pathological anatomy of human tumors
Laody.1981@mail.ru

Vishnevskaya Yana V.

PhD, senior researcher, pathologist department of pathological anatomy of human tumors, e-mail: yana_vishn@list.ru
Pokataev Ilya A.
PhD doctor chemotherapist Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy pokia@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences
Moscow, Russian Federation, 115478, Kashirskoye road, 23

УДК 616.8 – 006

Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Ярулина А.Д. **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИИ ГЛИБЛАСТОМ**

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»;
НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»;
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»,
г. Иркутск, Российская Федерация

Резюме. Глиобластомы представляют собой гетерогенную группу популяций опухолевых клеток, отличающихся большим количеством генетических повреждений, проявляющихся снижением или повышением функции различных генов, дисрегуляцией клеточных сигнальных путей. Эти особенности глиобластом делают малоэффективными существующие методы лечения, включая современные цитотоксические химиопрепараты и антиангиогенную терапию с помощью моноклональных антител. Известен ряд внутриклеточных сигнальных путей, повреждения которых приводят к инициации опухолевого процесса, клеточной миграции, ангиогенезу и опухолевой инвазии. Прежде всего, для глиобластом характерно нарушение работы pRb- и p53-сигнальных путей, отвечающих за регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Кроме того, в глиомогенез вовлечены каскады, связанные с рецепторами различных факторов роста (VEGF, EGF, SCGF и др.). Они вызывают многочисленные эффекты, направленные на усиление пролиферации, инвазии и неоваскуляризации. Доказана роль аберрантной экспрессии микроРНК в развитии глиобластомы. Изменения профиля посттрансляционных модификаций гистонов так-

же играют важнейшую роль в глиомогенезе. В обзоре представлены современные данные о молекулярно-генетических нарушениях при глиобластоме, подробное изучение которых является основой для поиска новых мишеней индивидуализированной таргетной терапии глиобластом с учетом молекулярно-генетических повреждений.

Ключевые слова: глиобластома, молекулярно-генетические повреждения, биология, гистоновый код, микроРНК

Известно, что глиобластома является самой распространенной (65% всех глиальных опухолей) и в то же время агрессивной первичной опухолью головного мозга у взрослых, имеющей наиболее неблагоприятный прогноз [1, 2]. Заболеваемость в среднем составляет 4–10 случаев на 100 тысяч населения в год. Стандартом лечения глиобластом является комбинация хирургического воздействия на опухоль с последующим применением адьювантной лучевой и химиотерапии [1, 3]. Несмотря на значительные успехи фундаментальных наук в области нейробиологии, нейроонкогенеза за последние десятилетия, серьезные достижения в области ми-

кронейрохирургии, совершенствование аппаратного обеспечения для проведения радиотерапии и радиохирургии, а также внедрение новых химиотерапевтических препаратов, более 75% пациентов умирают через 18 месяцев после постановки диагноза [4].

С точки зрения молекулярной биологии глиобластома представляет собой постоянно эволюционирующую, поликлональную, генетически и фенотипически гетерогенную популяцию клеток с множественными генными и геномными изменениями, дисрегулируемыми внутриклеточными сигнальными путями, пластично реорганизующаяся в процессе терапии. Эти особенности глиобластом делают малоэффективными существующие методы лечения, включая существующие современные противоопухолевые препараты, а также ангиогенные моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназ. В связи с этим поиск новых эффективных методов противоопухолевой терапии является крайне актуальным [5–8].

Цель настоящего обзора — анализ основных механизмов патогенеза глиобластом с позиций молекулярной биологии, которые имеют важное значение в разработке таргетных терапевтических препаратов, которые уже в ближайшем будущем могут быть транслированы в нейроонкологическую практику.

В настоящее время накоплено множество доказательств ведущей роли генетических повреждений в инициации и прогрессировании глиобластом. Цитогенетические исследования показали, что утрата определенных локусов может наблюдаться практически в любой хромосоме с частотой 2–80% [9, 10]. При этом потеря генетической информации приводит к утрате функции антионкогенов с последующим развитием опухоли [11]. Наиболее частые генетические повреждения, связанные с утратой функции генов, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Генные нарушения, связанные с утратой функции генов и ассоциированные с развитием глиобластомы

Авторы	Хромосома	Ген	Продукт гена и его функция	Механизм повреждения
Farias-Eisner G. и соавт., 2012	17p13	<i>TP53</i>	P53, опухолевый супрессор	Инактивирующая мутация
	13q14	<i>RB1</i>	Retinoblastoma protein, ингибитор фактора E2F1	Инактивирующая мутация
Masui K. и соавт., 2012	10q23	<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog, негативный регулятор PI3K-Акт/PKB — сигнального пути	Инактивирующая мутация
Jansen M. и соавт., 2010	10q26	<i>MGMT</i>	Метилгуанинметилтрансфераза, репарация ДНК	Метилирование
Beroukchim R. и соавт., 2007	2q33	<i>CASP8</i>	Каспаза 8, апоптоз	Метилирование
Louis D. и соавт., 2007	9p21	<i>CDKN2A</i>	P16INK4a, ингибитор cdk4 и cdk6	Гомозиготная делеция, делеция, метилирование
	9p21	<i>CDKN2A (ARF)</i>	P14ARF, ингибитор mdm2	Гомозиготная делеция, делеция, метилирование
	14q13	<i>NFKBIA</i>	NFKBIA, опухолевый супрессор	Делеция

Потеря гетерозиготности хромосомы 10

Потеря гетерозиготности хромосомы 10 (LOH-loss of heterozygosity) является наиболее частой генетической аномалией при глиобластоме и встречается у 60–80% больных [11]. Утрата генетического материала происходит преимущественно в участках 10p14-p15, 10q23-24 и 10q25-pter, которые содержат опухолевые супрессорные гены *PTEN*, *LGII*, *LIMAB1*, *KLF6*, *DMBT1*, а также ген *MGMT* [12]. Ген *MGMT* кодирует синтез белка *MGMT* (O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы), который участвует в репарации ДНК путем специфического удаления промутагенной алкильной группы из O⁶-позиции гуанина и тем самым защищает клетки от трансформации [13]. Важно отметить, что частота де-

лации значимо коррелирует со степенью злокачественности опухоли и прогнозом для пациента: при глиобластоме делеция 10q встречается в 60–80% случаев, а 3-х летняя общая выживаемость составляет чуть больше 1% [14].

В некоторых случаях утрата генетического материала может сопровождаться потерей части онкогенов, что благоприятно сказывается на прогнозе заболевания. Копирование 1p19q, характерная для олигодендроглиом, может указывать на более благоприятный прогноз и ответ на терапию как при олигодендроглиоме, так и при глиобластоме [14, 15]. Так, при олигодендроглиоме с копированием 1p19q ответ на терапию составляет 92,3%, при отсутствии каких-либо дефектов хромосом — 83,3%, при делеции 10q — 14%. Однако, при сочетании делеций 10q1p19q ответ на лечение возрастает до 50%. До настоящего времени точно не установлено, потеря каких именно онкогенов на 1p или 19q приводит к улучшению прогноза. В то же время, некоторые хромосомы (1q, 2q, 4p, 4q, 7p и др.) способны приобретать генетический материал путем интра- и экстрахромосомной амплификации определенных аллелей (табл. 2), а также активирующих мутаций [16]. Определение вариантов утраты гетерозиготности имеет важнейшее значение при определении подтипов глиобластом.

Первичная и вторичная глиобластомы

Определены два типа глиобластом: первичная и вторичная (рис. 1). Первичная глиобластома или глиобластома de novo — самостоятельная злокачественная опухоль без признаков предшествующих изменений, с коротким прогнозом для жизни, который в большинстве случаев не превышает 9–12 месяцев. Первичной глиобластомой страдают, как правило, люди старше 45 лет, пожилого и старческого возраста [17]. Данный субтип глиобластом характеризуется наличием LOH 10q (70%), амплификацией *EGFR*, делецией *p16* и мутациями *TP53* и *PTEN* с частотой 24–34% [18, 19]. Вторичная глиобластома последовательно развивается из глиом более низких степеней (диффузной и анапластической астроцитомы), чаще у более молодых пациентов (менее 45 лет) и характеризуется высоким уровнем мутаций *TP53* (65%) и LOH 10q (63%) [19].

Таблица 2
Генные aberrации, связанные с повышением активности генов и ассоциированные с развитием глиобластомы

Авторы	Хромосома	Ген	Продукт гена и его функция	Механизм повреждения
Mizoguchi M. и соавт., 2007	7p21	<i>EGFR</i>	Рецептор EGF	Амплификация
Dunn G. и соавт., 2012	12q15	<i>MDM2</i>	Murine double minute 2, негативный регулятор p53	Амплификация
Tomlinson I. и соавт., 2002	12q14	<i>CDK4</i>	Циклинзависимая киназа 4	Амплификация
Ohgaki H, Kleihues P., 2009	7p21	<i>EGFRvIII</i>	Конститутивно активный вариант рецептора EGF	Амплификация
	7q21	<i>CDK6</i>	Циклинзависимая киназа 6	Амплификация
Louis D. и соавт., 2007	4q12	<i>c-KIT</i>	Рецептор фактора роста стволовых клеток	Амплификация, мутация
	4q12	<i>PDGFRA</i>	Рецептор PDGFR α	Амплификация
	3q26	<i>PIK3CA</i>	P110 α , каталитическая субъединица PI3K	Активирующая мутация

Генетические изменения при первичных и вторичных глиобластомах отражаются в различных экспрессионных профилях. Гиперэкспрессия *VEGF*, *Fas* (APO-1/CD-95), *IGFB* и *MMP-9* встречается значительно чаще в первичных, чем во вторичных глиобластомах. В частности, гиперэкспрессия *MMP-9* зафиксирована в 69% первичных и только в 14% вторичных глиобластом [20]. Гиперэкспрессия *EGFR* и *mdm2* также более типична для первичных глиобластом. С другой стороны, уровень экспрессии *ASCL1* существенно повышен в 86% диффузных астроцитом и 88% вторичных глиобластом, в то время как в большинстве первичных

глиобластом (67%) уровень экспрессии совпадает, или даже ниже, чем в нормальных глиальных клетках [21]. Уникальными для первичных глиобластом являются ассоциированный с centrosомой белок CEP350 и энлаза 1, а для вторичных- ERCC6, DUOX2, HNPPA3, ADAMTS-19 и некоторые другие [22]. Белок EGF-A чаще встречается в первичных, ростовой фактор АВ — во вторичных глиобластомах [22, 23]. Уникальными для первичных глиобластом являются ассоциированный с centrosомой белок CEP350 и энлаза 1, а для вторичных- ERCC6, DUOX2, HNPPA3, ADAMTS-19 и некоторые другие [22].

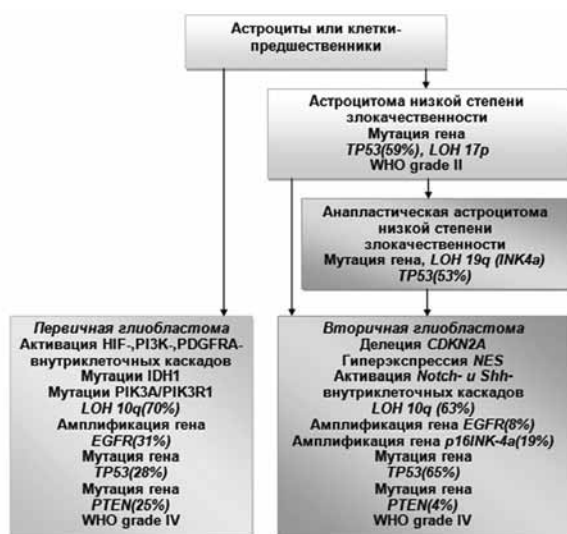


Рисунок 1. Пути патогенеза первичной и вторичной глиобластом

Белок EGF-A чаще встречается в первичных, ростовой фактор АВ — во вторичных глиобластомах [22, 23]. Все эти данные свидетельствуют о том, что первичная и вторичная глиобластомы являются существенно различающимися с генетической точки зрения онкологическими заболеваниями. Несмотря на обилие генетических повреждений при глиобластоме, число внутриклеточных сигнальных путей, которые приводят к инициации опухолевого процесса, клеточной миграции, ангиогенезу и опухолевой инвазии ограничено.

Пути, регулирующие клеточную пролиферацию, миграцию и ангиогенез

Чаще всего данные пути связаны с рецепторами факторов клеточного роста: сосудистого (VEGFR), эпидермального (EGFR), тромбоцитарного (PDGFR), инсулиноподобного (ILGFR), фибробластического (FGFR), а также стволовых клеток (SCGFR). При этом, как сами рецепторы, так и звенья внутриклеточного каскада часто бывают изменены при глиобластоме.

Рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)

Фактор роста эндотелия сосудов является основным стимулятором процессов ангиогенеза [23]. VEGF оказывает свое действие на эндотелиоциты путем связывания со специфическими тирозинкиназными рецепторами (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) [24-26]. Важно отметить, что частота амплификации гена VEGFR2 при глиобластоме составляет 39%. Прогностической значимости уровень амплификации данного гена не имеет, так как отсутствует прямая зависимость между уровнем амплификации и экспрессии его продуктов [27]. Учитывая близкое расположение генов VEGFR2 и PDGFR на одном локусе хромосомы 4q12, часто наблюдается одновременная амплификация указанных генов [28].

Рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)

Известно 2 типа рецепторов к PDGF: PDGFR α и PDGFR β [29, 31]. При взаимодействии PDGF с указанными рецепторами, внутриклеточный каскад развивается по нескольким направлениям: фосфолипаза C- γ (PLC- γ), тирозинфосфатаза (SHP-2), GTP-

активирующий протеин (GAP), фосфотидилинозитол-3-киназа (PI3K) и киназы семейства SRC (SFK) [30]. Более выраженная активация нисходящих регуляторных путей возникает при активации PDGFR α , нежели PDGFR β [31]. Показано, что гиперэкспрессия гена белка PDGFR α встречается при глиобластоме с частотой 29–33% [32–36]. Прогностическая значимость амплификации гена PDGFR α имеет множество противоречий и пока не внедрена в нейроонкологическую практику.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)

При злокачественных глиомах нарушения регуляции внутриклеточных путей, ассоциированных с EGFR, отмечаются у 40–50% больных [37]. Примерно 50% опухолей с амплификацией гена EGFR и гиперэкспрессией «чужеродного» типа EGFR экспрессируют активный аутофосфорилированный вариант EGFRvIII с постоянной тирозинкиназной активностью и делецией 2–7 экзонов [38–40]. Принято считать, что экспрессия EGFRvIII связана с агрессивным течением и устойчивостью к терапевтическим воздействиям. В то же время, по некоторым данным, экспрессия EGFR ассоциируется с благоприятным прогнозом у больных с глиобластомой [41]. Кроме того, показано влияние возрастного фактора на выживаемость пациентов с глиобластомой, имеющих различный уровень экспрессии EGFR. У пациентов пожилого и старческого возраста экспрессия EGFR увеличивает выживаемость, а у молодых — уменьшает [42]. Гиперэкспрессия EGFR в большей мере коррелирует с выживаемостью больных, чем амплификация гена EGFR [42, 43]. Прогностическое значение EGFRvIII при глиобластоме также остается неясным. Считается, что экспрессия EGFRvIII ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у молодых пациентов [44].

Рецепторы фактора роста стволовых клеток (SCGF)

SCGF — это цитокин, необходимый для пролиферации и выживания различных типов клеток, в том числе и стволовых. При мутации гена рецептора SCGF (C-KIT) образуется протеин, характеризующийся повышенной тирозинкиназной активностью вне зависимости от связывания лиганда с рецептором [45]. Ген C-KIT локализуется в локусе хромосомы 4q12p. C-KIT экспрессируется в 59% первичных и 36% вторичных глиобластом, причем как в самих клетках опухоли, так и в эндотелиоцитах [46].

Пути регуляции клеточного цикла и апоптоза

За регуляцию жизненного цикла клетки ответственны два основных внутриклеточных сигнальных пути: pRb- и p53- сигнальные пути. Их нарушения присущи многим злокачественным глиомам головного мозга [47]. Белок p53 участвует в регуляции транскрипции более двух тысяч генов, которые прежде всего отвечают за клеточный цикл и апоптоз [47]. Необратимое повреждение ДНК индуцирует связывание p53 со специфической последовательностью ДНК, что вызывает транскрипцию генов, ответственных за приостановку клеточного цикла — «чекпойнты», тем самым тормозя клеточный цикл и, если репарация ДНК невозможна — индуцируют апоптоз [48, 49]. Протеин p14ARF обеспечивает стабилизацию и активацию p53, освобождая его от связи с ферментом mdm2. Утрата p14^{ARF} приводит к снижению активности p53. Таким образом, нарушение регуляции p53-внутриклеточного пути может происходить из-за мутаций гена TP53, кодирующего белок p53, снижения активности протеина p14^{ARF} или повышения активности тирозинкиназы mdm2 [50]. Мутации гена INK4/ARF на хромосоме 9p21, кодирующего белки p14^{ARF} и p16^{INK4}, обнаруживаются в 60–70% глиобластом [83].

Белок ретинобластомы (pRb) синтезируется в большинстве типов клеток и осуществляет негативную регуляцию входа клетки в S-фазу путем связывания факторов транскрипции семейства E2F. После митогенной стимуляции активируется комплекс циклина D1 с циклинзависимыми киназами (CDK) 4 и 6, который фосфорилирует белок pRb, что приводит к отсоединению E2F1 от pRb [51]. Свободный E2F1 активирует транскрипцию генов, продукты которых обеспечивают репликацию ДНК. Этот процесс ингибируется белком p16^{INK4a} [52]. Таким образом, нарушение регуляции Rb-пути может наблюдаться при утрате функции pRb и/или p16^{INK4a}, а также при повышении активности циклина D и/

или CDK4 и CDK6. При этом происходит усиление экспрессии S-фазных генов и прекращение контроля над клеточным циклом [53, 54]. Кроме того, повышается экспрессия антиапоптотических генов, в частности BCL-2, что также ведет к неконтролируемой клеточной пролиферации [54].

Изменения «гистонового кода»

Изменения профиля посттрансляционных модификаций гистонов являются важным аспектом в развитии злокачественных глиом. Установлено, что в глиобlastомах повышен общий уровень ацетилирования гистона H3 [56]. В первую очередь, это связано с aberrантным уровнем экспрессии некоторых гистоновых деацетилаз. В частности, показано, что количество иРНК гистоновых деацетилаз II (HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 и HDAC10) и IV (HDAC11) классов существенно снижено в глиобlastомах по сравнению с диффузными астроцитомами и нормальными клетками мозга [55, 56]. В злокачественных глиомах зафиксировано заметное снижение экспрессии гистоновой деацетилазы III SIRT2. Кроме того, в глиобlastомах обнаружены мутации генов гистоновой деацетилазы I (HDAC2) и II (HDAC9) классов 57–59]. Зафиксировано несколько случаев aberrантной экспрессии и (или) мутаций генов, кодирующих другие гистон-модифицирующие белки в глиобlastомах, в том числе гистоновых деметилаз (JMJD1A и JMJD1B) и гистоновых метилтрансфераз SET7, SETD7, MLL и MLL4 [61]. Выявлено, что в глиобlastомах и анапластических астроцитомах изменено число копий гена BMI1, белковый продукт которого является членом комплекса, регулирующего метилирование гистона H3K27. При этом делеция BMI1 ассоциируется с плохим прогнозом в пациентов с глиобlastомами [60].

Аберрантная экспрессия микроРНК в глиобlastоме

Исследования последних лет показывают, что некодирующие молекулы РНК (микроРНК или miR) осуществляют регуляцию структуры хроматина и генную экспрессию как в нормальных, так и в опухолевых клетках. Тем самым микроРНК координируют важнейшие клеточные процессы, такие как дифференцировка, пролиферация и апоптоз [61, 62, 65]. Имеются многочисленные доказательства нарушения экспрессии микроРНК при злокачественной трансформации [64]. В злокачественных глиомах определено несколько aberrантно экспрессирующихся микроРНК. В частности, для первичных глиобlastом характерна гиперэкспрессия miR-221, в то время как уровень микроРНК, активно экспрессирующихся в нормальных клетках мозга: miR-128, miR-181a, miR-181b и miR-181c, — существенно снижен [63]. Уровень miR-124 и miR-137 снижен не только в первичных глиобlastомах, но и в анапластических астроцитомах, что указывает на их опухолевую супрессорную роль в глиальных опухолях [66]. Принято считать, что данные микроРНК ингибируют клеточную пролиферацию в глиобlastомах [67].

Уровень miR-128 значительно снижен в первичных глиобlastомах. Недостаток miR-128 отрицательно сказывается на контроле клеточного деления. Предполагается, что в этих опухолях miR-128 выполняет роль мощного онкосупрессора за счет репрессии онкогена BMI-1 [69, 71].

Еще одна некодирующая РНК, miR-21, имеет антиапоптотическую и проинвазивную функцию в биологии глиомогенеза [69]. MiR-21 регулирует гены RECK и TIMP3, являющиеся ингибиторами MMP вовлеченных в процессы миграции клеток [68]. Уровень miR-21 в глиобlastомах существенно превышает таковой в нормальных клетках мозга. В ряде исследований показано, что ингибирование miR-21 снижает инвазивность опухоли в клеточных линиях глиобlastом, вызывает активацию каспаз и, как следствие, индукцию апоптоза [70].

Заключение

Таким образом, для глиобlastом присущ широкий спектр генетических повреждений, которые проявляются потерей или приобретением генетического материала с последующим развитием опухолевого процесса. В процессе опухолевой прогрессии активируются различные клеточные сигнальные пути. Прежде всего, для глиобlastом характерно нарушение работы Rb- и p53-сигнальных путей, отвечающих за регуляцию клеточного цикла

и апоптоз. Кроме того, в глиомогенез вовлечены каскады, связанные с рецепторами различных факторов роста (VEGF, EGF, SCGF и др.). Они вызывают многочисленные эффекты, направленные на усиление пролиферации, инвазии и неоваскуляризации. Аберрантная экспрессия определенных типов микроРНК является важным аспектом в биологии глиобlastом. Ингибирование гиперэкспрессированных микроРНК является еще одним потенциальным терапевтическим подходом в лечении глиобlastом. Генотипирование пациентов с глиобlastомами может также иметь значение в дифференцированном подборе пациентов для участия в клинических испытаниях таргетных препаратов. Биологические аспекты развития глиобlastомы являются приоритетным направлением в изучении механизмов глиомогенеза и поиске мишеней для таргетной терапии глиобlastом с учетом молекулярно-генетических повреждений. Значительный прогресс в данном направлении приближает нас ко времени, когда таргетное воздействие на молекулярные звенья развития глиобlastомы позволит добиться значительного увеличения выживаемости при этом смертельном заболевании.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-0006).

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов А.Н. Хирургия опухолей основания черепа. М.: Медицина, 2004. 371 с.
2. Byvaltsev V., Kanygin V., Belykh E., Taskaev S. Prospects in boron neutron capture therapy of brain tumors. *World Neurosurg.* 2012; 149(1):8–9.
3. Farias-Eisner G, Bank AM, Hwang BY, et al. Glioblastoma biomarkers from bench to bedside: advances and challenges. *Br J Neurosurg.* 2012; 26(2):189–194.
4. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007; 21(21): 2683–2710.
5. Hofer S, Lassman AB. Molecular markers in gliomas: impact for the clinician. *Target Oncol.* 2010;5(3):201–210.
6. Huang TT, Sarkaria SM, Cloughesy TF, Mischel PS. Targeted therapy for malignant glioma patients: lessons learned and the road ahead. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):500–512.
7. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7):717–726.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97–109.
9. Balesaria S, Brock C, Bower M, et al. Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *Br J Cancer.* 1999;81(8):1371–1377.
10. Fanelli M, Caprodossi S, Ricci-Vitiani L, et al. Loss of pericentromeric DNA methylation pattern in human glioblastoma is associated with altered DNA methyltransferases expression and involves the stem cell compartment. *Oncogene.* 2008;27(3):358–365.
11. Fujisawa H, Kurrer M, Reis RM, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am J Pathol.* 1999;155(2):387–394.
12. Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas. *Lab Invest.* 2000;80(1):65–72.
13. Hata N, Yoshimoto K, Yokoyama N, et al. Allelic losses of chromosome 10 in glioma tissues detected by quantitative single-strand conformation polymorphism analysis. *Clin Chem.* 2006;52(3):370–378.
14. Mizoguchi M, Kuga D, Guan Y, et al. Loss of heterozygosity analysis in malignant gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(3):191–196.
15. Tada K, Shiraiishi S, Kamiryo T, et al. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 10 in patients with malignant astrocytic tumors: correlation with patient age and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(4):651–659.
16. Tomlinson IP, Lambros MB, Roylance RR. Loss of

heterozygosity analysis: practically and conceptually flawed? *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;34(4):349–353.

17. Farias-Eisner G, Bank AM, Hwang BY, et al. Glioblastoma biomarkers from bench to bedside: advances and challenges. *Br J Neurosurg*. 2012;26(2):189–194.

18. Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38(3):271–291.

19. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1445–1453.

20. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4722–4729.

21. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature*. 2008;452(7187): 548–552.

22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–466.

23. Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, et al. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(7):2965–2969.

24. Bonavia R, Inda MM, Vandenberg S, et al. EGFRvIII promotes glioma angiogenesis and growth through the NF-kappaB, interleukin-8 pathway. *Oncogene*. Epub December 5, 2011.

25. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Hegi ME, Stupp R. Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin Cancer Res*. 2008;14(4):957–960.

26. Choi BD, Archer GE, Mitchell DA, et al. EGFRvIII-targeted vaccination therapy of malignant glioma. *Brain Pathol*. 2009;19(4):713–723.

27. Ekstrand AJ, James CD, Cavenee WK, Seliger B, Pettersson RF, Collins VP. Genes for epidermal growth factor receptor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo. *Cancer Res*. 1991;51(8):2164–2172.

28. Holland EC, Hively WP, DePinho RA, Varmus HE. A constitutively active epidermal growth factor receptor cooperates with disruption of G1 cell-cycle arrest pathways to induce glioma-like lesions in mice. *Genes Dev*. 1998;12(23):3675–3685.

29. Cadieux B, Ching TT, Vandenberg SR, Costello JF. Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methylenetetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation. *Cancer Res*. 2006;66(17):8469–8476.

30. Choe G, Horvath S, Cloughesy TF, et al. Analysis of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo. *Cancer Res*. 2003;63(11):2742–2746.

31. Beroukhi R, Getz G, Nghiemphu L, et al. Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):20007–20012.

32. Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK, et al. NFkBIA deletion in glioblastomas. *N Engl J Med*. 2011;364(7):627–637.

33. Beroukhi R, Getz G, Nghiemphu L, et al. Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):20007–20012.

34. Endersby R, Baker SJ. PTEN signaling in brain: neuropathology and tumorigenesis. *Oncogene*. 2008;27(41):5416–5430.

35. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(8):550–562.

36. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*. 2009;100(12):2235–2241.

37. Bleeker FE, Lamba S, Zanon C, et al. Absence of AKT1 mutations in glioblastoma. *PLoS One*. 2009;4(5):e5638.

38. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1462–1466.

39. Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia*. 2011;13(12): 1113–1121.

40. Nagane M, Coufal F, Lin H, Bogler O, Cavenee WK, Huang HJ. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res*. 1996;56(21):5079–5086.

41. Nishikawa R, Ji XD, Harmon RC, et al. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(16):7727–7731.

42. Huang HS, Nagane M, Klingbeil CK, et al. The enhanced tumorigenic activity of a mutant epidermal growth factor receptor common in human cancers is mediated by threshold levels of constitutive tyrosine phosphorylation and unattenuated signaling. *J Biol Chem*. 1997;272(5): 2927–2935.

43. Huang PH, Mukasa A, Bonavia R, et al. Quantitative analysis of EGFRvIII cellular signaling networks reveals a combinatorial therapeutic strategy for glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(31):12867–12872.

44. Prigent SA, Nagane M, Lin H, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem*. 1996;271(41):25639–25645.

45. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4722–4729.

46. Dunn GP, Rinne ML, Wykosky J, et al. Emerging insights into the molecular and cellular basis of glioblastoma. *Genes Dev*. 2012;26(8): 756–784.

47. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997; 275(5308):1943–1947.

48. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(8):627–644.

49. Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(9):1321–1325.

50. Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia*. 2011;13(12): 1113–1121.

51. Prigent SA, Nagane M, Lin H, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem*. 1996;271(41):25639–25645.

52. Schlegel J, Merdes A, Stumm G, et al. Amplification of the epidermal-growth-factor-receptor gene correlates with different growth behaviour in human glioblastoma. *Int J Cancer*. 1994;56(1):72–77.

53. Tanaka K, Babic I, Nathanson D, et al. Oncogenic EGFR signaling activates an mTORC2-NF-kappaB pathway that promotes chemotherapy resistance. *Cancer Discov*. 2011;1(6):524–538.

54. Vivanco I, Robins HI, Rohle D, et al. Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov*. 2012;2(5):458–471.

55. Colman H, Zhang L, Sulman EP, et al. A multigene predictor of outcome in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2010;12(1):49–57.

56. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010; 18(6):553–567.

57. Jin G, Reitman ZJ, Spasojevic I, et al. 2-hydroxyglutarate production, but not dominant negative function, is conferred by glioma-derived NADP-dependent isocitrate dehydrogenase mutations. *PLoS One*. 2011;6(2):e16812.

58. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol*. 2010;28(10):1069–1078.

59. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2012–2024.

60. Nagarajan RP, Costello JF. Molecular epigenetics and genetics in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*. 2009;6(3):436–446.

61. Pedersen MW, Meltorn M, Damstrup L, Poulsen HS. The type III epidermal growth factor receptor mutation. Biological significance and potential target for anti-cancer therapy. *Ann Oncol*. 2001;12(6):745–760.

62. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med.* 2012;18(4):624–629.

63. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):143–153.

64. Devilee P, Cleton-Jansen AM, Cornelisse CJ. Ever since Knudson. *Trends Genet.* 2001;17(10):569–573.

65. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148–1159.

66. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010;120(6):707–718.

67. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1253–1265.

68. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing paradigms – an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist.* 2006;11(2):165–180.

69. Prigent SA, Nagane M, Lin H, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem.* 1996;271(41):25639–25645.

70. von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol.* 2011;21(1):74–87.

71. Wick W, Weller M, Weiler M, Batchelor T, Yung AW, Platten M. Pathway inhibition: emerging molecular targets for treating glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2011;13(6):566–579.

Авторская справка

Бывальцев Вадим Анатольевич

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»
Главный нейрохирург департамента здравоохранения ОАО «РЖД», руководитель
Центра нейрохирургии, д.м.н., профессор
Российская Федерация, 664082, Иркутск, ул. Боткина, 10
byval75vadim@yandex.ru

Степанов Иван Андреевич

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии
Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
edmoilers@mail.ru

Бельх Евгений Георгиевич

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
аспирант
Российская Федерация, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1
e.belykh@yandex.ru

Ярулина Анна Дмитриевна

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии
Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
yarullinaai@yahoo.com

Byvaltsev V. A., Stepanov I. A.,

Belykh E. G., Yarulina A. D.

SOME ASPECTS OF THE GLIOBLASTOMA TUMOR BIOLOGY

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology;
Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy
of Russian Railways Ltd.;
Irkutsk State Medical University,
Irkutsk, Russian Federation

Abstract. Glioblastomas are group of heterogenic tumor cells, characterized by a number of genetic alterations, manifesting by decrease or increase of function of various genes and cellular pathways dysregulation. These features make the glioblastomas ineffective existing treatments, including chemotherapy and modern anti-angiogenic therapy with monoclonal antibodies. A number of intracellular signaling pathways are known to cause tumor development, cell migration, angiogenesis and tumor invasion. First of all, for glioblastoma characterized by disruption of pRb- and p53-signaling pathways responsible for cell cycle regulation and apoptosis. Furthermore, cascades involved gliomogenesis associated with different receptors of growth factors (VEGF, EGF, SCGF et al.). They cause numerous effects aimed at increasing the proliferation, invasion and neovascularization. Proved the role of aberrant expression of miRNAs in the development of glioblastoma. Changes to the profile of post-translational histone modifications also play a major role in gliomogenesis. This review summarizes current data on the molecular genetic alterations in glioblastoma, which further investigation serves as a basis of search for new targets individualized targeted therapy of glioblastomas with the molecular and genetic damage.

Keywords: glioblastoma, molecular and genetic alterations, biology, histone code, microRNA

REFERENCES

1. Konovalov A.N. Surgery of skull base tumors. M.: Meditsina, 2004. 371 с.
2. Byvaltsev V., Kanygin V., Belykh E., Taskaev S. Prospects in boron neutron capture therapy of brain tumors. *World Neurosurg.* 2012;149(1):8–9.
3. Farias-Eisner G, Bank AM, Hwang BY, et al. Glioblastoma biomarkers from bench to bedside: advances and challenges. *Br J Neurosurg.* 2012;26(2):189–194.
4. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21(21):2683–2710.
5. Hofer S, Lassman AB. Molecular markers in gliomas: impact for the clinician. *Target Oncol.* 2010;5(3):201–210.
6. Huang TT, Sarkaria SM, Cloughesy TF, Mischel PS. Targeted therapy for malignant glioma patients: lessons learned and the road ahead. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):500–512.
7. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):717–726.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
9. Balesaria S, Brock C, Bower M, et al. Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *Br J Cancer.* 1999;81(8):1371–1377.
10. Fanelli M, Caprodossi S, Ricci-Vitiani L, et al. Loss of pericentromeric DNA methylation pattern in human glioblastoma is associated with altered DNA methyltransferases expression and involves the stem cell compartment. *Oncogene.* 2008;27(3):358–365.
11. Fujisawa H, Kurrer M, Reis RM, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am J Pathol.* 1999;155(2):387–394.
12. Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, et al. Loss of

heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas. *Lab Invest.* 2000;80(1):65–72.

13. Hata N, Yoshimoto K, Yokoyama N, et al. Allelic losses of chromosome 10 in glioma tissues detected by quantitative single-strand conformation polymorphism analysis. *Clin Chem.* 2006;52(3):370–378.

14. Mizoguchi M, Kuga D, Guan Y, et al. Loss of heterozygosity analysis in malignant gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(3):191–196.

15. Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, et al. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 10 in patients with malignant astrocytic tumors: correlation with patient age and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(4):651–659.

16. Tomlinson IP, Lambros MB, Roylance RR. Loss of heterozygosity analysis: practically and conceptually flawed? *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;34(4):349–353.

17. Farias-Eisner G, Bank AM, Hwang BY, et al. Glioblastoma biomarkers from bench to bedside: advances and challenges. *Br J Neurosurg.* 2012;26(2):189–194.

18. Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012;38(3):271–291.

19. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445–1453.

20. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4722–4729.

21. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature.* 2008;452(7187): 548–552.

22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459–466.

23. Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, et al. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(7):2965–2969.

24. Bonavia R, Inda MM, Vandenberg S, et al. EGFRvIII promotes glioma angiogenesis and growth through the NF-kappaB, interleukin-8 pathway. *Oncogene.* Epub December 5, 2011.

25. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Hegi ME, Stupp R. Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):957–960.

26. Choi BD, Archer GE, Mitchell DA, et al. EGFRvIII-targeted vaccination therapy of malignant glioma. *Brain Pathol.* 2009;19(4):713–723.

27. Ekstrand AJ, James CD, Cavenee WK, Seliger B, Pettersson RF, Collins VP. Genes for epidermal growth factor receptor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo. *Cancer Res.* 1991;51(8):2164–2172.

28. Holland EC, Hively WP, DePinho RA, Varmus HE. A constitutively active epidermal growth factor receptor cooperates with disruption of G1 cell-cycle arrest pathways to induce glioma-like lesions in mice. *Genes Dev.* 1998;12(23):3675–3685.

29. Cadieux B, Ching TT, Vandenberg SR, Costello JF. Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methylenetetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation. *Cancer Res.* 2006;66(17):8469–8476.

30. Choe G, Horvath S, Cloughesy TF, et al. Analysis of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo. *Cancer Res.* 2003;63(11):2742–2746.

31. Beroukhi R, Getz G, Nghiemphu L, et al. Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(50):20007–20012.

32. Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK, et al. NF-kBIA deletion in glioblastomas. *N Engl J Med.* 2011;364(7):627–637.

33. Beroukhi R, Getz G, Nghiemphu L, et al. Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(50):20007–20012.

34. Endersby R, Baker SJ. PTEN signaling in brain: neuropathology and tumorigenesis. *Oncogene.* 2008;27(41):5416–5430.

35. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(8):550–562.

36. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci.* 2009;100(12):2235–2241.

37. Bleeker FE, Lamba S, Zanoni C, et al. Absence of AKT1 mutations in glioblastoma. *PLoS One.* 2009;4(5):e5638.

38. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res.* 2005;11(4):1462–1466.

39. Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia.* 2011;13(12): 1113–1121.

40. Nagane M, Coufal F, Lin H, Bogler O, Cavenee WK, Huang HJ. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res.* 1996;56(21):5079–5086.

41. Nishikawa R, Ji XD, Harmon RC, et al. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(16):7727–7731.

42. Huang HS, Nagane M, Klingbeil CK, et al. The enhanced tumorigenic activity of a mutant epidermal growth factor receptor common in human cancers is mediated by threshold levels of constitutive tyrosine phosphorylation and unattenuated signaling. *J Biol Chem.* 1997;272(5): 2927–2935.

43. Huang PH, Mukasa A, Bonavia R, et al. Quantitative analysis of EGFRvIII cellular signaling networks reveals a combinatorial therapeutic strategy for glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(31):12867–12872.

44. Prigent SA, Nagane M, Lin H, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem.* 1996;271(41):25639–25645.

45. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4722–4729.

46. Dunn GP, Rinne ML, Wykosky J, et al. Emerging insights into the molecular and cellular basis of glioblastoma. *Genes Dev.* 2012;26(8): 756–784.

47. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997; 275(5308):1943–1947.

48. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):627–644.

49. Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(9):1321–1325.

50. Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia.* 2011;13(12): 1113–1121.

51. Prigent SA, Nagane M, Lin H, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem.* 1996;271(41):25639–25645.

52. Schlegel J, Merdes A, Stumm G, et al. Amplification of the epidermal-growth-factor-receptor gene correlates with different growth behaviour in human glioblastoma. *Int J Cancer.* 1994;56(1):72–77.

53. Tanaka K, Babic I, Nathanson D, et al. Oncogenic EGFR signaling activates an mTORC2-NF-kappaB pathway that promotes chemotherapy resistance. *Cancer Discov.* 2011;1(6):524–538.

54. Vivanco I, Robins HI, Rohle D, et al. Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2012;2(5):458–471.

55. Colman H, Zhang L, Sulman EP, et al. A multigene predictor of outcome in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(1):49–57.

56. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell.* 2010; 18(6):553–567.

57. Jin G, Reitman ZJ, Spasojevic I, et al. 2-hydroxyglutarate production, but not dominant negative function, is conferred by

glioma-derived NADP-dependent isocitrate dehydrogenase mutations. PLoS One. 2011;6(2):e16812.

58. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. Nat Biotechnol. 2010;28(10):1069–1078.

59. Mellingshoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med. 2005;353(19):2012–2024.

60. Nagarajan RP, Costello JF. Molecular epigenetics and genetics in neuro-oncology. Neurotherapeutics. 2009;6(3):436–446.

61. Pedersen MW, Melton M, Damstrup L, Poulsen HS. The type III epidermal growth factor receptor mutation. Biological significance and potential target for anti-cancer therapy. Ann Oncol. 2001;12(6):745–760.

62. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. Nat Med. 2012;18(4):624–629.

63. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. J Natl Cancer Inst. 2011;103(2):143–153.

64. Devilee P, Cleton-Jansen AM, Cornelisse CJ. Ever since Knudson. Trends Genet. 2001;17(10):569–573.

65. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. 2008;358(11):1148–1159.

66. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. Acta Neuropathol. 2010;120(6):707–718.

67. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. J Clin Oncol. 2006;24(8):1253–1265.

68. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing paradigms – an update on the multidisciplinary management of malignant glioma.

Oncologist. 2006;11(2):165–180.

69. Prigent SA, Nagane M, Lin H, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. J Biol Chem. 1996;271(41):25639–25645.

70. von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. Brain Pathol. 2011;21(1):74–87.

71. Wick W, Weller M, Weiler M, Batchelor T, Yung AW, Platten M. Pathway inhibition: emerging molecular targets for treating glioblastoma. Neuro Oncol. 2011;13(6):566–579.

Authors

Byvaltsev Vadim A.

Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd.

Professor, MD

byval75vadim@yandex.ru

Stepanov Ivan A.

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, Irkutsk, Russia

Postgraduate

edmoilers@mail.ru

Belykh Evgenii G.

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

Postgraduate

e.belykh@yandex.ru

Yarulina Anna D.

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, Irkutsk, Russia

Postgraduate

yarulinaai@yahoo.com

Russian Federation, Irkutsk, Red Rebellion str. 1

УДК 618.15

Зорников Д.Л., Тумбинская Л.В., Ворошилина Е.С.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ЛАКТОБАЦИЛЛ С СУММАРНОЙ ДОЛЕЙ ЛАКТОФЛОРЫ В ВАГИНАЛЬНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ И ГРУППАМИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ДИСБИОЗОМ ВЛАГАЛИЩА

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии;

Медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, Российская Федерация

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Российская Федерация

Резюме. Целью настоящего исследования было изучить особенности вагинального микробиоценоза при доминировании отдельных видов лактобацилл и оценить прогностическую значимость выявления отдельных видов лактобацилл в качестве доминирующих у женщин репродуктивного возраста.

Обследовали 608 женщин репродуктивного возраста. Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора. Исследование состояния микробиоценоза влагалища и генотипирование шести видов лактобацилл (*L. actobacillus* (*L. crispatus*), *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*) у всех пациенток проводили с помощью метода ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. В зависимости от количества лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) выделяли четыре группы вагинального микробиоценоза — абсолютный нормоценоз, условный нормоценоз, умеренный дисбиоз и выраженный дисбиоз.

Отдельные виды лактобацилл с различной частотой обнаруживались и доминировали у пациенток с абсолютным нормоценозом, умеренным и выраженным дисбиозами. Вагинальная лактофлора чаще была представлена преимущественно *L. iners* (48,5% случаев) и *L. crispatus* (30,3% случаев), реже — *L. gasseri* и *L. jensenii* (12,3% и 7,1% случаев, соответственно).

Наивысшую вероятность доминирования для *L. crispatus* отме-

чали при абсолютном нормоценозе (85%), *L. gasseri* и *L. jensenii* — при умеренном дисбиозе (74% и 52%, соответственно), а *L. iners* — при выраженном дисбиозе (96%). На фоне доминирования *L. crispatus* и *L. gasseri* отмечали меньшие количества условно-патогенных микроорганизмов, чем при доминировании *L. jensenii* и *L. iners*.

Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют утверждать, что прогностически наиболее благоприятным вариантом микробиоценоза влагалища является абсолютный нормоценоз с доминированием *L. crispatus*. Нормоценоз с доминированием *L. iners*, *L. gasseri* или *L. jensenii* следует расценивать как менее благоприятный и стабильный вариант биоценоза, который потенциально может трансформироваться в дисбиоз. Роль *L. iners* в формировании различных видов биоценоза влагалища нуждается в дальнейшем осмыслении.

Ключевые слова: вагинальный микробиоценоз, вагинальный лактобациллы, дисбиоз влагалища, полимеразная цепная реакция, *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*

Введение

Микроорганизмы, населяющие влагалище, находятся в сложных и тесных взаимоотношениях, как между собой, так и с макроорганизмом. Качественный и количественный состав вагинальных микроорганизмов различается среди индивидуумов [1, 2, 3],