

Молекулярная и гистологическая гетерогенность глиобластом

*П.В. Никитин, М.В. Рыжова, А.А. Потапов, С.А. Галстян, Д.С. Ким,
Т.Н. Панина, С.В. Шугай, Д.В. Старовойтов, Е.А. Хохлова, И.В. Зубова*

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Россия

Гетерогенность свойств опухолей представляет собой серьезную диагностическую и лечебную проблему. Она проявляется изменчивостью и вариабельностью генетических, протеомных и эпигенетических параметров как между разными образцами одного и того же гистологического варианта опухоли, так и между различными участками с наличием разнородных клеточных популяций в рамках единого новообразования у конкретного пациента. Глиобластома (ГБ) – одна из самых частых смертельных опухолей центральной нервной системы у человека. Вопросы межопухолевой гетерогенности являются ключом к разработке как новых диагностических подходов, так и инновационных персонализированных методов лечения пациентов. В рамках обзора суммированы основные данные о межопухолевой гетерогенности ГБ. Рассматриваются основные генетические, эпигенетические и протеомные аспекты современного понимания молекулярного профиля ГБ и их межопухолевой гетерогенности.

Ключевые слова: глиобластома, межопухолевая гетерогенность, генетика глиобластом, мутации

Для корреспонденции: Павел Владимирович Никитин. E-mail: nikitinpaulv@yandex.ru

Для цитирования: Никитин П.В., Рыжова М.В., Потапов А.А., Галстян С.А., Ким Д.С., Панина Т.Н., Шугай С.В., Старовойтов Д.В., Хохлова Е.А., Зубова И.В. Молекулярная и гистологическая гетерогенность глиобластом. Клини. эксп. морфология. 2020;9(3):5–11. DOI:10.31088/CEM2020.9.3.5-11

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.03.2020. Получена после рецензирования 29.04.2020. Принята в печать 14.05.2020.

Glioblastoma molecular and histological heterogeneity

*P.V. Nikitin, M.V. Ryzhova, A.A. Potapov, S.A. Galstyan, D.S. Kim,
T.N. Panina, S.V. Shugai, D.V. Starovoitov, E.A. Khokhlova, I.V. Zubova*

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The heterogeneity of tumors properties is a serious diagnostic and therapeutic problem. It is manifested by the variability of genetic, proteomic and epigenetic parameters both between different samples of the same histological variant of the tumor, and between different sites within the same neoplasm with the presence of heterogeneous cell populations in this particular patient. Glioblastoma (GB) is one of the most frequent fatal tumors of the central nervous system in humans. The understanding the intertumor heterogeneity is the key to the development of both new diagnostic approaches and innovative personalized methods of patients' management. In the framework of this review, the main data on intertumor heterogeneity of GB are summarized. The basic genetic, epigenetic and proteomic aspects of the modern understanding of GB molecular profile and intertumor heterogeneity are considered.

Keywords: glioblastoma, intertumor heterogeneity, glioblastoma genetics, mutations

Corresponding author: Pavel V. Nikitin. E-mail: nikitinpaulv@yandex.ru

For citation: Nikitin P.V., Ryzhova M.V., Potapov A.A., Galstyan S.A., Kim D.S., Panina T.N., Shugai S.V., Starovoitov D.V., Khokhlova E.A., Zubova I.V. Glioblastoma molecular and histological heterogeneity. Clin. exp. morphology. 2020;9(3):5–11 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.3.5-11

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25.03.2020. Received in revised form 29.04.2020. Accepted 14.05.2020.

Введение

Гетерогенность свойств опухолей представляет собой серьезную диагностическую и лечебную проблему. Она проявляется изменчивостью и вариабельностью генетических, протеомных и эпигенетических параметров как между разными образцами одного и того же гистологического варианта опухоли, так и между различными участками с наличием разнородных клеточных популяций в рамках единого новообразования у конкретного пациента [1]. В соответствии с этим выделяются межопухолевая и внутриопухолевая молекулярно-генетическая гетерогенность опухолей. Различия молекулярного статуса транслируются в многоликость фенотипических свойств опухолевых клеток и могут быть одной из ключевых причин неэффективности как лекарственных, так и лучевых методов лечения опухолей [2].

Глиобластома (ГБ) занимает третье место по частоте встречаемости среди всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС), но при этом лидирует среди первичных злокачественных новообразований данной локализации: на ГБ приходится 15,1% всех первичных опухолей головного мозга и 46,1% первичных злокачественных опухолей головного мозга [3]. Кроме того, ГБ является одной из самых смертельных опухолей среди всех видов новообразований у человека. Так, пятилетняя выживаемость при данном заболевании составляет 5,1% [3]. Высокая смертность и низкая эффективность современных лечебных подходов – и общепринятых, и экспериментальных – во многом обусловлены изменчивостью и гетерогенностью ГБ. Описание и характеристика основных свойств и закономерностей межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенности могут способствовать формированию новых, более глубоких представлений о канцерогенезе глиом и использоваться для практической реализации.

В рамках данного обзора рассматриваются проблемы межопухолевой гетерогенности ГБ.

Изменения и перестройки молекулярно-биологического комплекса ГБ достаточно обширны, и их механизмы разнообразны.

Роль мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* и современная классификация ВОЗ

Одним из последних по времени открытий в области молекулярных свойств диффузных глиальных опухолей стало выявление точковых мутаций генов *IDH1* и *IDH2*, сыгравшее огромную роль в переосмыслении патогенеза и оценки молекулярного статуса глиом в рутинной клинической практике, что нашло непосредственное отражение в классификации ВОЗ опухолей ЦНС 4-го пересмотра [4]. Гены *IDH1* и *IDH2* кодируют две изоформы фермента изоцитратдегидрогеназы: ген *IDH1* – цитоплазматическую, ген *IDH2* – митохондриальную. Данные ферменты катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата и принадлежат двум различным подклассам, один из которых

использует НАД(+) в качестве акцептора электронов, а другой НАДФ(+). Белок, кодируемый геном *IDH1*, является НАДФ(+)-зависимой изоцитратдегидрогеназой, обнаруженной в цитоплазме и пероксисомах. Присутствие этого фермента в пероксисомах предполагает его роль в регенерации НАДФН для осуществления пероксисомальных восстановительных реакций. Цитоплазматический фермент участвует в выработке цитоплазматического НАДФН. Ген *IDH2* кодирует белок, являющийся НАДФ(+)-зависимой изоцитратдегидрогеназой, обнаруженной в митохондриях. Данный фермент вносит вклад в энергетический метаболизм клеток, катализируя самую медленную реакцию в цикле трикарбоновых кислот – превращение изоцитрата в α -кетоглутарат [5].

В последние годы было показано, что мутация генов *IDH1* и *IDH2* служит самым точным фактором прогноза прогрессирования диффузных глиальных опухолей, при этом наличие данной мутации непосредственно ассоциировано с повышенной выживаемостью пациентов [6]. Именно поэтому мутации генов *IDH1* и *IDH2* являются на сегодняшний день одним из главных прогностических факторов в диагностике глиом [4]. В рамках современной классификации ВОЗ 2016 года ГБ, которым присвоен Grade IV, подразделяются на следующие нозологические варианты: ГБ без мутации в гене *IDH1* или *IDH2* (ГБ IDH-дт), эпителиоидная ГБ, гигантоклеточная ГБ, глиосаркома, ГБ с мутацией в гене *IDH1* или *IDH2* (ГБ IDH-мт) [4]. При этом необходимо отметить, что ГБ IDH-дт часто называют первичными ГБ, в силу того, что они предположительно возникают как высокозлокачественная глиальная опухоль *de novo*, и по своим гистологическим и молекулярным признакам новообразование изначально соответствует ГБ. В то же время ГБ IDH-мт называют вторичными, так как, согласно общепринятой точке зрения, они возникают из предсуществующих глиальных опухолей более низкой степени злокачественности, подвергающихся относительно продолжительной (в сравнении с патогенезом первичной ГБ) эволюции с постепенным нарастанием злокачественного потенциала и превращением в ГБ [7].

Было показано, что мутация гена *IDH1* или *IDH2* приводит к масштабным изменениям различных компонентов канцерогенеза. Так, в клетках, несущих данную мутацию, возникает гиперпродукция особого онкометаболита – 2-гидроксиглутарата (2HG), приводящая к существенным перестройкам в эпигенетической регуляции активности генома: исследование эпигенома большого набора глиом промежуточного класса злокачественности продемонстрировало наличие значительного гиперметилирования. Введение мутантного *IDH1* в культуру человеческих астроцитов изменяет специфическое метилирование и ацетилирование гистонов, индуцирует обширное гиперметилирование ДНК и перестраивает метилом пораженных клеток, делая его похожим на метилом клеток глиом с более низкой степенью злокачественности [8]. Кроме того,

эпигеномные изменения, возникающие в результате мутации *IDH1*, приводят к инактивации некоторых протоонкогенов, но в то же время наблюдается и эпигенетическая стимуляция ряда механизмов, способствующих дестабилизации генома клетки [8].

Важную роль играют и генетические изменения, возникающие вследствие мутации генов *IDH1* и *IDH2*. В ряде работ было выявлено как активирующее, так и инактивирующее влияние мутации *IDH* на различные протоонкогены, такие как *PIK3CA*, *KRAS*, *AKT*, *N-MYC*, участвующие в процессах пролиферации, и другие [9]. Также был показан вклад *IDH* генов в активацию процессов ангиогенеза, участвующих в прогрессировании и инвазии опухоли [9].

При этом мутации генов *IDH1* и *IDH2* предполагаются в качестве ранних молекулярных событий в ходе канцерогенеза глиом. В связи с этим ряд исследователей предполагает, что данные мутации являются ключевыми ранними молекулярными изменениями, способствующими возникновению и прогрессированию диффузных глиальных опухолей [10].

Мутация промотора гена *TERT*

Самое частое молекулярное событие в первичных ГБ – мутация промоторной части гена *TERT*, встречающаяся в 72–90% всех случаев данной опухоли [11]. Ген *TERT* кодирует фермент теломеразу, представляющую собой рибонуклеопротеиновую полимеразу, которая поддерживает длину концов теломер путем добавления повторяющихся нуклеотидов TTAGGG [12]. Экспрессия теломеразы играет существенную роль в клеточном старении, так как она обычно репрессируется в постнатальных соматических клетках, что приводит к прогрессирующему укорочению теломер [12].

Промоторная область гена *TERT* содержит две «горячие точки» для возникновения мутаций. Во взрослых диффузных глиомах *IDH*-дикого типа мутации промотора гена *TERT* находятся в обратной корреляции с мутациями гена *TP53* [13]. Они часты в ГБ *IDH*-дт, но редки во вторичных (*IDH1*-мутантных) ГБ и астроцитомах. Мутации промотора гена *TERT* также часто встречаются при олигодендроглиомах. Данные мутации приводят к активации процесса рекрутирования ГА-связывающего белка, представляющего собой фактор транскрипции, стимулирующий aberrантную экспрессию *TERT* [14]. В *IDH1*-мутантных ГБ и астроцитомах для поддержания длины теломер преимущественно используется альтернативный способ их удлинения, реализуемый с помощью активирующих мутаций в гене *ATRX* [14].

Амплификация и мутации гена *EGFR*

Ген *EGFR* кодирует рецептор эпидермального фактора роста (EGF), относящийся к тирозинкиназным рецепторам, связывающим лиганды семейства EGF и активирующим несколько сигнальных каскадов для преобразования внеклеточных сигналов в соот-

ветствующие клеточные ответы [15]. Лигандами данного рецептора являются EGF, трансформирующий фактор роста А (TGFA), амфирегулин, бетацеллюлин и гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста [15]. Связывание с лигандом запускает гомо- и/или гетеродимеризацию рецептора и аутофосфорилирование ключевых цитоплазматических доменов. Фосфорилированный рецептор рекрутирует адаптерные белки и активирует четыре основных нисходящих сигнальных каскада: RAS-RAF-МЕК-ERK каскад, PI3 киназа-AKT каскад, PLCgamma-ПКК каскад и STAT-каскад [16].

EGFR – наиболее часто подвергающийся амплификации ген в ГБ, что приводит к его повышенной экспрессии [17]. Амплификация гена *EGFR* выявляется в 35–45% случаев, причем в 70–90% ГБ с повышенной экспрессией *EGFR* определяется амплификация гена *EGFR* [18, 19]. При этом амплификация *EGFR* редко наблюдается во вторичных ГБ [18]. Амплификация гена *EGFR* часто связана с укорочением различных генов, чаще всего укорочению подвергается сам ген *EGFR* с формированием так называемого варианта рецептора *EGFRvIII*, который присутствует в 20–50% ГБ с амплификацией гена *EGFR* [19]. Этот белок структурно и функционально похож на тирозин-киназный рецептор трансформирующего белка *erbB2* и конститутивно активируется независимо от наличия лиганда. Различные укороченные варианты *EGFR* могут возникать в разных клетках в одной и той же опухоли, что является одним из проявлений внутриопухолевой гетерогенности [18].

Делеция гена *CDKN2A*

Важную роль в развитии опухолевых поражений могут играть регуляторы клеточного цикла, контролирующие переход из одной фазы цикла в другую и ограничивающие избыточную пролиферативную активность клеток. Ключевым элементом в данной системе – ген ингибитора циклинзависимой киназы 2А (*CDKN2A*), который генерирует несколько вариантов транскрипта, отличающихся по своим первым экзонам. Выявлено по меньшей мере три альтернативно сплайсированных варианта, кодирующих отдельные белки, два из которых являются матрицей для структурно родственных изоформ, действующих как ингибиторы циклинзависимой киназы 4 (*CDK4*). Оставшийся транскрипт включает альтернативный первый экзон и содержит альтернативную открытую рамку считывания. Продукт данного транскрипта функционирует в качестве стабилизатора белка-супрессора опухолей p53, поскольку он может взаимодействовать и секвестрировать E3 убиквитин-протеин-лигазу под названием MDM2, ответственную за деградацию белка p53 [20]. Продукты данного гена действуют как негативные регуляторы клеточной пролиферации, взаимодействуя с *CDK4* и циклинзависимой киназой 6 (*CDK6*). Это подавляет их способность взаимодействовать с цикли-

нами класса D и фосфорилировать белок ретинобластомы. *CDKN2A* часто мутирует или подвергается делеции в самых разных новообразованиях и является важным геном-супрессором опухоли [20].

Изменения в сигнальном пути ретинобластомы происходят почти у 80% всех ГБ [18]. В ГБ делеция *CDKN2A* и изменения гена *RB1* являются взаимоисключающими [18]. Инактивация *CDKN2A* распространена как при первичной, так и при вторичной ГБ. Ген *CDK4* амплифицируется приблизительно в 15% всех злокачественных глиом, особенно в тех случаях, когда нет гомозиготной делеции *CDKN2A* [19]. Гомозиготная делеция *CDKN2A* часто также включает соседний ген *CDKN2B*. В целом, делеция *CDKN2A* встречается в 35–50% случаев ГБ [19]. В недавнем исследовании М. Shirahata с коллегами выделили три независимые прогностические группы IDH-мутантных астроцитарных глиом. При этом наиболее значимой для показателей общей выживаемости была гомозиготная делеция *CDKN2A/B*, в наибольшей степени определяющая негативный прогноз течения заболевания [21].

Мутации гена *TP53*

Большое значение для канцерогенеза имеет состояние антионкогенных механизмов, которые обеспечивают противоопухолевую защиту клеток. Одним из самых важных факторов, определяющих антионкогенную защиту и ее характер, является ген *TP53*. Продукт данного гена, так называемый клеточный опухолевый антиген p53, действует как опухолевый супрессор во многих тканях, он вызывает остановку роста или апоптоз в зависимости от физиологических условий и типа клеток [22]. Данный белок вовлечен в регуляцию клеточного цикла в качестве трансактиватора, который ингибирует процессы клеточного деления, контролируя набор генов, необходимых для этого процесса, в частности активированный *MDM2*. Кроме того, p53 предотвращает активацию циклинзависимой киназы 7 (ЦЗК7) в ответ на повреждение ДНК, тем самым останавливая прогрессирование клеточного цикла [23]. Наряду с этим p53 регулирует циркадные ритмы, подавляя CLOCK-ARNTL/BMAL1-опосредованную транскрипционную активацию гена *PER2* [23].

Изменения в сигнальном пути белка p53 происходят почти в 90% ГБ. Мутации *TP53* чаще встречаются во вторичных ГБ, в этих опухолях они наблюдаются практически всегда, причем почти во всех случаях мутации уже присутствуют в предшественниках в виде диффузных или анапластических астроцитов. Они значительно реже встречаются в первичных ГБ (присутствуют в 25% случаев) [19]. Наиболее распространены точечные мутации в области цитозиновых островков гена *TP53* [19]. Амплификация или повышенная экспрессия гена *MDM2* является альтернативным механизмом, позволяющим снижать активность p53-регулируемого контроля пролиферации клеток. Амплификация *MDM2* наблюдается менее чем в 10% случаев ГБ без мутаций

гена *TP53*. Повышенная экспрессия *MDM2* наблюдается более чем в 50% случаев первичных ГБ, но только в 11% случаев вторичных ГБ [18].

Мутации гена *PTEN*

Ген *PTEN* участвует в пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток и мутирует в 15–40% ГБ, при этом мутации наблюдаются почти исключительно в первичных ГБ [18]. Данный ген был идентифицирован как опухолевый супрессор, часто мутирующий при различных опухолевых заболеваниях. Белок PTEN представляет собой фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазу. Он является негативным регулятором внутриклеточных уровней фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата и функционирует как опухолевый супрессор, ингибируя путь передачи сигналов через АКТ/РКВ каскад. Изоформа PTEN помогает регулировать энергетический обмен в митохондриях [24]. Выявлено, что укорочение гена *PTEN* в любом локусе и миссенс-мутации гена *PTEN* в области, гомологичной тензину/ауксилину и фосфатазам двойной специфичности, связаны с более злокачественным течением опухолевого процесса в ГБ [24].

Другие мутационные события

Мутации в гене *NF1* присутствуют примерно в 20% ГБ [18]. Продукт этого гена, белок нейрофибрин, функционирует в качестве ингибитора RAS-каскада [25]. В ГБ мутации гена *NF1* не оказывают значимого влияния на прогноз заболевания для пациентов, в то время как в диффузных и анапластических астроцитомах наличие мутационной инактивации гена *NF1* значимо снижает общую выживаемость пациентов [26].

Мутации и амплификации гена фосфатидилинозитол-3-киназы (*PIK3CA*) относительно редки в глиомах и встречаются в 5–15% случаев [18]. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой каталитическую субъединицу, которая играет ключевую роль в активации сигнальных каскадов, участвующих в клеточном росте, выживании, пролиферации, подвижности и формировании внутренней структуры [27]. Т. Schaefer с коллегами показали, что PIK3CA вместе с белками АКТ1 и SOX2 взаимосвязаны с процессами деления митохондрий, формируя общую сигнальную сеть, регулируемую инвазивность клеток астроцитарных глиом [28]. Кроме того, L.H. Zhang с коллегами выявили, что трехчастный белок-мотив 24 (ТБМ24) связывается с промотором гена *PIK3CA* через его домен PHD-Bromo для активации транскрипции гена *PIK3CA*, таким образом усиливая передачу сигналов по PI3K/АКТ сигнальному пути и регулируя экспрессию фермента репарации ДНК O (6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) [29]. Более того, было показано, что *PIK3CA* является одним из ключевых драйверных генов в астроцитарных глиомах различной степени злокачественности даже в отсутствие его мутационных изменений,

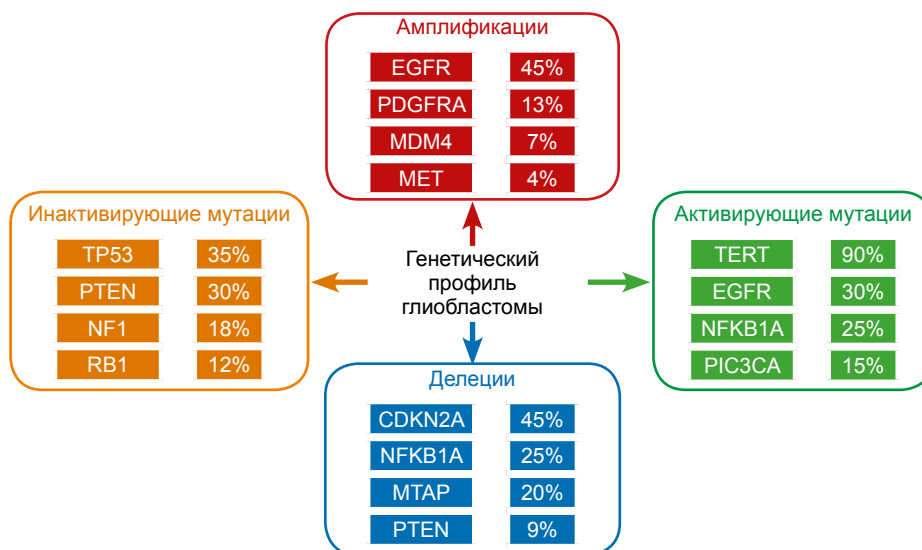


Рис. 1. Генетический профиль глиобластомы. Красным цветом выделены наиболее частые амплификации, синим обозначены делеции, оранжевым определены инактивирующие мутации и зеленым цветом выделены активирующие мутации.

Рядом с каждым видом мутационных изменений приведена его частота в процентах

Fig. 1. Glioblastoma genetic profile. The most frequent amplifications are highlighted in red, deletions – in blue, inactivating mutations – in orange, and activating mutations are highlighted in green. Mutation frequency in percents is stated next to each type of mutational alteration

будучи активированным за счет эпигенетических и протеомических факторов [30, 31].

Ген рецептора тромбоцитарного фактора роста типа A (*PDGFRA*) кодирует тирозинкиназный рецептор на клеточной поверхности для членов семейства тромбоцитарных факторов роста и играет важную роль в регуляции эмбрионального развития, пролиферации клеток, выживания клеток и хемотаксиса [32]. В зависимости от контекста *PDGFRA* может активировать или ингибировать пролиферацию и миграцию клеток [33]. Кроме того, он принимает участие в процессе активации протеинкиназы C. Наряду с этим *PDGFRA* фосфорилирует PIK3R1, регуляторную субъединицу PIK3CA, и тем самым опосредует активацию PI3K/AKT сигнального пути [33]. Он также способствует активации MAP-киназ MAPK1/ERK2 и MAPK3/ERK1 [33]. Амплификация гена *PDGFRA* встречается в 13% случаев ГБ. При этом проведенные исследования не обнаружили влияния амплификаций и мутаций гена на прогноз общей выживаемости пациентов [34].

На приведенном выше рисунке суммированы основные мутационные и цитогенетические события в ГБ (рис. 1).

Заключение

Представленный и структурированный в рамках данного обзора литературный опыт в отношении молекулярно-генетических характеристик глиобластом демонстрирует, что их межопухолевая гетерогенность, в целом, достаточно разнообразна. Степень этого разнообразия по сути является отражением опухолевой изменчивости и способности в силу своих молекулярных и гистогенетических особенностей клеток

конкретного вида опухолей к генетическим, а вслед за ними и фенотипическим модификациям. В этом отношении глиобластома стоит далеко не на первом месте: разнообразие мутационных изменений и степень мутационной нагрузки в таких опухолях, как карциномы легкого [35], кишечника [36] или желудка [37], существенно выше. Тем не менее таргетная терапия, ингибирующая наиболее заметные элементы этого богатого генетического ландшафта, оказывается весьма эффективной в лечении соматических карцином. В то же время при наличии более узкого мутационного профиля глиобластомы аналогичной таргетной терапии практически не поддаются. Одной из основных причин подобных результатов является уже не межопухолевая, а внутриопухолевая гетерогенность, которая станет предметом следующего обзора.

Литература/References

1. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*. 2014;344(6190):1396–401. DOI: 10.1126/science.1254257.
2. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*. 2013;501(7467):355–64. DOI: 10.1038/nature12627.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol*. 2016;18(suppl_5):v1–v75. DOI: 10.1093/neuonc/now207.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous

- System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
5. *Geisbrecht BV, Gould SJ.* The human PICD gene encodes a cytoplasmic and peroxisomal NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1999;274(43):30527–33. DOI: 10.1074/jbc.274.43.30527.
 6. *Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC et al.* Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):5146–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0017.
 7. *Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A.* Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):829–48. DOI: 10.1007/s00401-015-1432-1.
 8. *Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E et al.* IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012;483(7390):479–83. DOI: 10.1038/nature10866.
 9. *Wakimoto H, Tanaka S, Curry WT, Loebel F, Zhao D, Tateishi K et al.* Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH-mutant gliomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2898–909. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3052.
 10. *Демьяшкин Г.А., Никитин П.В.* IDH1 и IDH2 мутации в глиальных опухолях головного мозга – новый антионкогенный механизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4):134–139. DOI: 10.17116/jnevro201811841134-139
 11. *Demyashkin GA, Nikitin PV.* IDH1- and IDH2-mutations in brain glial tumors – the new antioncogenic mechanism. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry.* 2018;118(4):134–139 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811841134-139.
 11. *Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H et al.* Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2499–508. DOI: 10.1056/NEJMoa1407279.
 12. *Moriarty TJ, Ward RJ, Taboski MA, Autexier C.* An anchor site-type defect in human telomerase that disrupts telomere length maintenance and cellular immortalization. *Mol Biol Cell.* 2005;16(7):3152–61. DOI: 10.1091/mbc.e05-02-0148.
 13. *Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H.* TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):931–7. DOI: 10.1007/s00401-013-1163-0.
 14. *Bell RJ, Rube HT, Kreig A, Mancini A, Fouse SD, Nagarajan RP et al.* Cancer. The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer. *Science.* 2015;348(6238):1036–9. DOI: 10.1126/science.aab0015.
 15. *Arcaro A, Zvebil MJ, Wallasch C, Ullrich A, Waterfield MD, Domin J.* Class II phosphoinositide 3-kinases are downstream targets of activated polypeptide growth factor receptors. *Mol Cell Biol.* 2000;20(11):3817–30. DOI: 10.1128/mcb.20.11.3817-3830.2000.
 16. *Runkle KB, Kharbanda A, Stypulkowski E, Cao XJ, Wang W, Garcia BA et al.* Inhibition of DHHC20-Mediated EGFR Palmitoylation Creates a Dependence on EGFR Signaling. *Mol Cell.* 2016;62(3):385–96. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.04.003.
 17. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Cancer Genome Atlas Research Network.* *Nature.* 2008;455(7216):1061–8. DOI: 10.1038/nature07385.
 18. *Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL et al.* Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004;64(19):6892–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1337.
 19. *Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR et al.* The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.034.
 20. *Bockstaele L, Kooken H, Libert F, Paternot S, Dumont JE, de Launoit Y et al.* Regulated activating Thr172 phosphorylation of cyclin-dependent kinase 4(CDK4): its relationship with cyclins and CDK ‘inhibitors’. *Mol Cell Biol.* 2006;26(13):5070–85. DOI: 10.1128/MCB.02006-05.
 21. *Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F et al.* Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018;136(1):153–66. DOI: 10.1007/s00401-018-1849-4.
 22. *Schneider E, Montenarh M, Wagner P.* Regulation of CAK kinase activity by p53. *Oncogene.* 1998;17(21):2733–41. DOI: 10.1038/sj.onc.1202504.
 23. *Vaseva AV, Marchenko ND, Ji K, Tsirka SE, Holzmann S, Moll UM.* p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis. *Cell.* 2012;149(7):1536–48. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.014.
 24. *Costa HA, Leitner MG, Sos ML, Mavrantoni A, Rychkova A, Johnson JR et al.* Discovery and functional characterization of a neomorphic PTEN mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(45):13976–81. DOI: 10.1073/pnas.1422504112.
 25. *Xu W, Yang X, Hu X, Li S.* Fifty-four novel mutations in the NF1 gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing. *Int J Mol Med.* 2014;34(1):53–60. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1756.
 26. *Vizcaino MA, Shah S, Eberhart CG, Rodriguez FJ.* Clinicopathologic implications of NF1 gene alterations in diffuse gliomas. *Hum Pathol.* 2015;46(9):1323–30. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.05.014.
 27. *Burke JE.* Structural Basis for Regulation of Phosphoinositide Kinases and Their Involvement in Human Disease. *Mol Cell.* 2018;71(5):653–73. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.005.
 28. *Schaefer T, Ramadoss A, Leu S, Tintignac L, Tostado C, Bink A et al.* Regulation of glioma cell invasion by 3q26 gene products PIK3CA, SOX2 and OPA1. *Brain Pathol.* 2019;29(3):336–50. DOI: 10.1111/bpa.12670.
 29. *Zhang LH, Yin AA, Cheng JX, Huang HY, Li XM, Zhang YQ et al.* TRIM24 promotes glioma progression and enhances chemoresistance through activation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncogene.* 2015;34(5):600–10. DOI: 10.1038/onc.2013.593.
 30. *Liang A, Zhou B, Sun W.* Integrated genomic characterization of cancer genes in glioma. *Cancer Cell Int.* 2017;17:90. DOI: 10.1186/s12935-017-0458-y.
 31. *Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ.* PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):7–24. DOI: 10.1038/nrc3860.
 32. *Kelly JD, Haldeman BA, Grant FJ, Murray MJ, Seifert RA, Bowen-Pope DF et al.* Platelet-derived growth factor (PDGF)

- stimulates PDGF receptor subunit dimerization and intersubunit trans-phosphorylation. *J Biol Chem.* 1991;266(14):8987–92.
33. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299(5607):708–10. DOI: 10.1126/science.1079666.
34. Chakravarty D, Pedraza AM, Cotari J, Liu AH, Punko D, Kokoro A et al. EGFR and PDGFRA co-expression and heterodimerization in glioblastoma tumor sphere lines. *Sci Rep.* 2017;7(1):9043. DOI: 10.1038/s41598-017-08940-9.
35. Oberndorfer F, Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(2):69–76. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000429.
36. Wolff RK, Hoffman MD, Wolff EC, Herrick JS, Sakoda LC, Samowitz WS et al. Mutation analysis of adenomas and carcinomas of the colon: Early and late drivers. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018;57(7):366–76. DOI: 10.1002/gcc.22539.
37. Ansari S, Gantuya B, Tuan VP, Yamaoka Y. Diffuse Gastric Cancer: A Summary of Analogous Contributing Factors for Its Molecular Pathogenicity. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8).pii:E2424. DOI: 10.3390/ijms19082424.

Информация об авторах

Павел Владимирович Никитин – научный сотрудник лаборатории нейроморфологии и молекулярной диагностики НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Марина Владимировна Рыжова – доктор медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Александр Александрович Потапов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Сюзанна Андраниковна Галстян – ординатор патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Дарья Сергеевна Ким – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Татьяна Николаевна Панина – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Светлана Викторовна Шугай – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Дмитрий Валерьевич Старовойтов – биолог патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Екатерина Андреевна Хохлова – ординатор патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Ирина Васильевна Зубова – медицинский лабораторный техник патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Author information

Pavel V. Nikitin – Researcher, Laboratory of Neuromorphology and Molecular Diagnostics, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0003-3223-4584>

Marina V. Ryzhova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Alexander A. Potapov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0001-8343-3511>

Suzanna A. Galstyan – Resident, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>

Daria S. Kim – Pathologist, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0003-2354-6930>

Tatyana N. Panina – Pathologist, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0001-6156-0085>

Svetlana V. Shugay – Pathologist, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0001-8079-8523>

Dmitry V. Starovoitov – Biologist, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0002-1879-393X>

Ekaterina A. Khokhlova – Resident, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0003-3330-9779>

Irina V. Zubova – Laboratory Technician, Pathology Department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0003-4210-0360>