

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., СТЕПАНОВ И.А., БЕЛЫХ Е.Г., КАНЫГИН В.В., КИЧИГИН А.И. – 2015
УДК 616.8-006

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Вадим Анатольевич Бывальцев^{1,2,3,4,5}, Иван Андреевич Степанов¹, Евгений Георгиевич Белых⁴,
Владимир Владимирович Каныгин^{5,6}, Александр Иванович Кичигин⁵

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, зав. – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; ²Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ⁴Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; ⁵Институт ядерной физики СО РАН, и.о. директора – акад. РАН А.Н. Скринский; ⁶Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

Резюме. Злокачественные глиомы являются наиболее распространенной группой опухолей среди взрослого населения. Многие исследования, посвященные данной проблеме, достигли значимых успехов в изучении биологии и патогенеза глиом, а также в разработке новых агентов для таргетной молекулярной терапии. В обзоре представлены современные данные о патогенезе глиом высокой степени злокачественности с позиций молекулярной биологии и возможностях таргетной терапии глиом.

Ключевые слова: глиомы головного мозга, глиомогенез, факторы роста, регуляция клеточного цикла, апоптоз, ангиогенез, клеточная инвазия.

THE MOLECULAR BIOLOGY OF HIGH GRADE GLIOMAS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4,5}, I.A. Stepanov¹, E.G. Belykh⁴, V.V. Kanygin^{5,6}, A.I. Kichigin⁵

(¹Irkutsk State Medical University, ²Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, ⁴Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, ⁵Budker Institute of Nuclear Physics, ⁶Novosibirsk State Medical University, Russia)

Summary. Malignant gliomas are the most common group of tumors in the adult population. Many studies on this issue have achieved significant success in the study of the biology and pathogenesis of gliomas, as well as the development of new agents for targeted molecular therapy. This review summarizes current data on the pathogenesis of high-grade gliomas from the standpoint of molecular biology and the possibilities of targeted therapy of gliomas.

Key words: brain gliomas, gliomogenesis, growth factors, cell cycle regulation, apoptosis, angiogenesis, cell invasion.

Глиомы головного мозга – это широко распространенная и разнообразная по гистологическому типу группа опухолей нейроэктодермального происхождения. Наиболее злокачественной формой глиом является глиобластома, медиана выживаемости при которой, несмотря на комплексные методы лечения, составляет не более 12 месяцев [23]. Неконтролируемая клеточная пролиферация, дисрегуляция апоптоза, выраженная опухолевая инвазия и процессы ангиогенеза являются ведущими биологическими процессами, придающими данной опухоли наиболее агрессивное течение и устойчивость к различным методам лечения [16]. С появлением новых методов исследования в молекулярной биологии становятся более понятными многие клеточные процессы, которые лежат в основе онкогенеза глиальных опухолей головного мозга.

Представленный обзор литературы посвящен важнейшим вопросам молекулярной биологии глиальных опухолей головного мозга, а в частности: молекулярной генетике глиальных опухолей, регуляции клеточного цикла, клеточным сигнальным путям, процессам ангиогенеза, проблеме метастазирования и инвазии опухолевых клеток. Таким образом, подробное изучение данных вопросов позволит в недалеком будущем разработать новые и эффективные методы диагностики и лечения глиальных опухолей головного мозга.

Молекулярно-генетические аномалии глиобластом

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования опухолей головного мозга в последние два десятилетия были акцентированы на глиомы высокой степени злокачественности, а в частности на глиобластомы. Определены два типа глиобластом: первичная и вторичная. Первичная глиобластома или глиобластома

de novo является вполне сформировавшейся обширной опухолью с короткой клинической историей (в большинстве случаев менее 3 месяцев) и отсутствием каких-либо доказательств существования предшествующих изменений. Первичной глиобластомой страдают, как правило, люди пожилого и старческого возраста. Данный субтип глиобластом характеризуется потерей гетерозиготности (LOH) хромосомы 10q (70%), амплификацией рецептора эпидермального фактора роста делецией p16 и мутациями TP53 и PTEN с частотой 24-34% [24]. Вторичная глиобластома последовательно развивается из глиом более низких степеней (диффузная и анапластической астроцитомы) у более молодых пациентов (около 45 лет) и характеризуется высоким уровнем мутаций TP53 (65%) и LOH 10q (63%) [16].

Различные генетические изменения в первичных и вторичных глиобластомах отражаются в различных экспрессионных профилях. Ярко выраженная гиперэкспрессия VEGF, Fas (APO-1/CD-95), IGFB и MMP-9 встречается значительно чаще в первичных глиобластомах, чем во вторичных [4]. В частности, гиперэкспрессия MMP-9 зафиксирована в 69% первичных и только в 14% вторичных глиобластом. 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 подавляющем большинстве первичных глиобластом (67%) этот уровень совпадает или даже снижен по сравнению с уровнем нормальных клеток мозга [2]. Уникальным для первичных глиобластом является ассоциированный с центросомой белок CEP350 и энлаза 1, а для вторичных – белки ERCC6, DUOX2, HNPPA3, ADAMTS-19 и некоторые другие. Белок EGF-A чаще встречается в

первичных, ростовой фактор АВ – во вторичных глиобластомах. Все эти данные свидетельствуют о том, что первичная и вторичная глиобластомы существенно различающиеся с генетической точки зрения онкологические заболевания [17,20].

Нарушения регуляции клеточного цикла

Генетический анализ первичных глиом головного мозга показал наличие общих мутаций в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла [25]. Так, наличие мутаций в гене белка ретинобластомы (pRb) обнаруживаются в 20% случаев глиом высокой степени злокачественности (grade III-IV WHO) [27]. На первый взгляд может показаться, что это небольшая цифра, однако опухоли, не имеющие мутаций в гене pRb, могут содержать те же нуклеотидные последовательности в генах других молекул, которые опосредованно участвуют в регуляции экспрессии белка Rb (например, ингибитор клеточного цикла p16^{INK4A} или CDK4) [7]. Принято считать, что для образования опухоли головного мозга необходимо сочетание нескольких генетических дефектов, в том числе мутации в гене белка Rb. А потому современные методы лечения в нейроонкологии зачастую направлены на регуляцию синтеза белка Rb [1].

В клетках глиальных опухолей не обнаружено мутаций в транскрипции фактора E2F1, в то же время показано, что гиперэкспрессия E2F1 способна индуцировать гибель глиомы [22,23]. Этот механизм объясняет литическое действие аденовирусов, которые доставляют фактор E2F1 в клетки глиомы *in vitro* и, кроме того, делают опухоль чувствительной к химиотерапевтическому воздействию [15]. При этом аденовирусы избирательно атакуют клетки, в которых нарушен синтез протеина Rb [21].

Исследования показали, что 60-80% глиом высокой степени злокачественности имеют гомозиготные делеции, мутации или промотор с гиперметилированием локуса INK4A/ARF. Кроме того, около 25% анапластических олигодендроглиом (grade III WHO) также имеют гиперметилированный локус INK4A/ARF. Полагают, что потеря этого важного G1/S тормоза клеточного цикла непосредственно способствует переходу глиом от grade II к более высоким степеням злокачественности [5,11]. Многие модели глиальных опухолей на лабораторных животных подтверждают данную теорию: у INK4A/ARF-ноль животных не происходило образования опухоли головного мозга, в то время как у животных с повреждением локуса INK4A/ARF и predisполагающим фоном к экспрессии онкогенного варианта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или K-Ras, с помощью митогенных факторов формировались глиомы [9,14,29]. Несмотря на структурные и функциональные сходства с p16^{INK4A}, мутации в p15^{INK4B} не обнаружены в первичных опухолях головного мозга. Однако, показано *in vitro*, что повышенная экспрессия p15^{INK4B} эффективно ингибирует рост клеток глиом [23].

Клеточные сигнальные пути в глиальных опухолях

В глиомах обнаруживается большое количество митогенных факторов и их специфических мембранных рецепторов. Так, в аутокринной или паракринной сти-

муляции опухолевых клеток, в той или иной степени участвуют несколько белковых агентов: эпидермальный фактор роста (EGF) и его специфический рецептор (EGFR), тромбоцитарные факторы роста A и B с их рецепторами (PDGF-A,B и PDGFR-α,β), а также трансформирующий и инсулиноподобный факторы роста (TGF и IGF) [18]. Многие из вышеперечисленных факторов избыточно синтезируются в клетках глиом вследствие гиперэкспрессии ответственных генов, а их специфические мембранные рецепторы способны изменять свою конформацию и искажать сигналы, поступающие на внутриклеточные структуры [3,23]. Например, известно несколько сигнальных путей с группой родственных тирозинкиназа-содержащих рецепторов, которые регулируют внутриклеточные процессы: PI3K/АКТ-ПКВ (фосфоинозитид-3 киназа/АКТ протеинкиназа В) путь, RAS/MAPK (митогенактивирующая протенкиназа) путь,

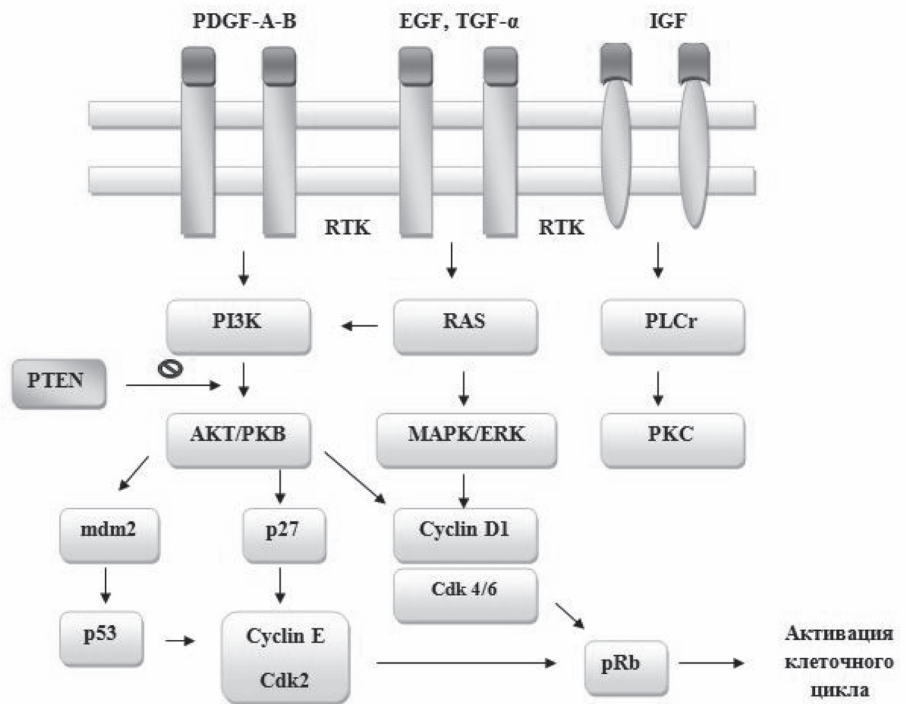


Рис. 1. Внутриклеточные сигнальные пути в глиобластомах.

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) активируются клеточными факторами роста: эпидермальным (EGF), трансформирующим (TGF) и инсулиноподобным (IGF). Активированные тирозинкиназы работают через PI3K-, Ras- и PLCγ-внутриклеточные сигнальные пути. В свою очередь белок PTEN ингибирует PI3K/АКТ-клеточный каскад и тем самым оказывает мощное туморсупрессорное действие. RAS и PI3K-пути через взаимодействие с белками Cyclin D1, mdm2 и p27 участвуют в регуляции процессов пролиферации дифференцировки, антиапоптоза, а так же клеточной миграции.

а также PLC-γ/ПКВ (фосфолипаза C-γ/протеинкиназа C). Эти сигнальные пути отвечают за такие важнейшие биологические процессы, как клеточная пролиферация, антиапоптоз, миграция и метаболизм клеток (рис. 1). Таким образом, многие факторы, участвующие в передаче внутриклеточных активирующих и супрессорных сигналов, могут быть причиной глиомогенеза [3,12,17]. Например, белок PTEN обладает туморсупрессивным действием за счет ингибирования PI3K/АКТ сигнального каскада. Потеря белка PTEN приводит к мощной активации PI3K/АКТ-пути, что проявляется неконтролируемой клеточной пролиферацией и «бессмертием». АКТ сигнальный путь также взаимодействует с белками циклин D1 и mdm2 и тем самым оказывает активизирующее действие на клеточный цикл [6].

Клеточная инвазия при глиомах головного мозга

Инфильтративный рост глиом является общепризнанной гистопатологической особенностью опухолей данной группы. Для того чтобы прорасти прилежащие

структуры головного мозга, клетки глиом должны активно мигрировать из первичного очага и разрушать окружающий внеклеточный матрикс [16]. Миграция опухолевых клеток это сложный процесс, включающий множество молекулярных механизмов в виде изменения адгезивности клеток и экстрацеллюлярного матрикса, секрецией достаточного количества протеаз и модификации актинового цитоскелета. Внутриклеточные механизмы миграции опухолевых клеток зависят от четкого баланса между экзогенными и эндогенными сигналами, которые приводят к динамической регуляции взаимодействия актиновых микрофиламентов, микротрубочек и промежуточных филаментов. Как правило, движение клетки осуществляется за счет периодической перестройки актинового цитоскелета в виде растягивания его передней части и последующего подтягивания остальных частей [27].

Биологические особенности миграции и инвазии опухолевых клеток включают в себя способность к адгезии к внеклеточному веществу, периодическую перестройку цитоскелета клетки, а также создание пространства в межклеточном матриксе и последующей миграции. Таким образом, для инвазии глиомы в прилежащую ткань головного мозга необходимо взаимодействие опухолевых клеток с внеклеточным матриксом, которое заключается в лизисе матричных барьеров с помощью различных ферментов [14]. Бесспорно, межклеточное вещество играет огромную роль в прогрессировании опухолей головного мозга. Различные его составляющие, такие как коллаген, фибронектин, ламинин, витронектин, тенасцин выстилают периваскулярные пространства головного мозга, что позволяет опухоли свободно распространяться вдоль этих пространств. Так, различные исследования показывают влияние внеклеточного вещества на миграцию клеток глиом. Фибронектин, коллаген, витронектин и тенасцин *in vitro* способны стимулировать миграцию опухолевых клеток [12]. Недавние исследования доказали, что нормальные клетки головного мозга в условиях инвазии глиом синтезируют большое количество ламинина, который в свою очередь, служит мощным стимулятором миграции опухолевых клеток. Добавление моноклональных антител к интегринам белкам *in vitro*, заметно снижает ламининстимулированную клеточную миграцию [24].

Матричный белок тенасцин обнаруживается в высоких концентрациях вокруг гиперпластических сосудов глиальных опухолей. Гены, ответственные за синтез кислого протеина, богатого цистеином (SPARC), также играют важную роль в опухолевой инвазии. Хотя данный механизм до конца не изучен, известно, что трансфекция гена, ответственного за синтез SPARC, приводит к увеличению инвазивности глиом [19].

Интегрины выполняют важнейшую роль в процессе клеточной адгезии. Как правило, они представляют собой трансмембранные гликопротеины и на сегодняшний день их насчитывается около 20. Интегрины могут взаимодействовать как с белками внеклеточного матрикса, так и с рецепторами клеточной мембраны и передавать различные сигналы внутрь клетки. Стоит

отметить, что агрессивный инфильтративный рост глиом связан именно с постоянным взаимодействием интегринов и белков внеклеточного вещества. Это подтверждается тем, что введение нейтрализующих антител к интегрину *in vitro* резко снижает миграционную способность опухолевых клеток [15].

Матричные металлопротеиназы (ММР) – это еще один мощный механизм опухолевой прогрессии. Они представляют собой подгруппу протеолитических

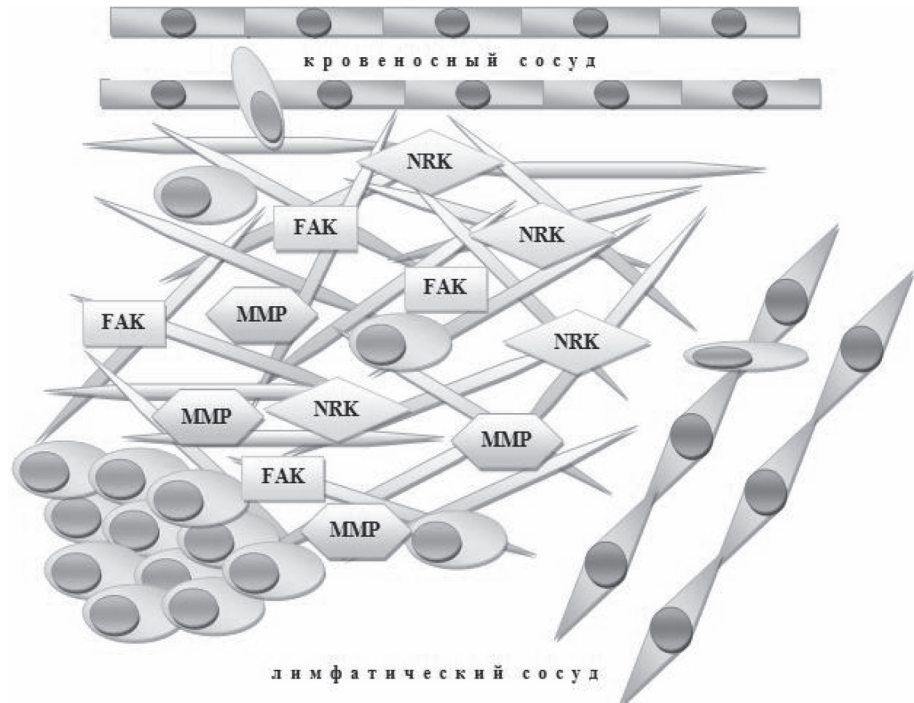


Рис. 2. Механизмы опухолевой инвазии.

Опухолевая инвазия и миграция происходит за счет усиленного синтеза ряда ферментов, которые участвуют в деградации межклеточного матрикса и проникновении в сосудистое русло: ММР-матричная металлопротеиназа (расщепляет IV и V тип коллаген, фибронектин, но не ламинин), NRK-нерцепторная тирозинкиназа (обеспечивает адгезивное взаимодействие клеток) и FAK-киназа фокальных контактов (обеспечивает моделирование цитоскелета, формирование клеточных протрузий и тем самым активирует клеточное движение).

ферментов, которые участвуют в деградации белков межклеточного вещества и тем самым создают пространство для неограниченного роста опухоли (рис. 2). Исследования показали, что опухолевые клетки содержат значительно большее количество ММР, чем здоровые клетки мозга. Показано, что введение в эксперименте ингибиторов ММР, приводит к незначительному снижению роста опухоли [23].

В последнее время особое значение уделяется двум ферментам, которые способствуют клеточной миграции. Речь идет о киназе фокальных контактов (FAK) и богатой пролином нерцепторной тирозинкиназе. Обнаружено, что уменьшение миграционной способности клеток глиом связано с низким уровнем фосфорилирования FAK, а уровень экспрессии этого фермента коррелирует со степенью инвазивности опухолей. Ингибирование этого фермента, ожидаемо снижает прогрессирование опухолевого процесса. Кроме того, уровень экспрессии FAK значимо коррелирует с процентом рецидивов глиом [4,17,21].

Ангиогенез

Общепризнанным является факт, что рост опухоли невозможен без процессов ангиогенеза. Новые сосуды формируются из уже существующих. Стоит сразу разграничить понятия ангиогенез и васкулогенез. Васкулогенез происходит во время эмбрионального развития и представляет собой формирование сосудистого русла из мезенхимы, в то время как ангиогенез – это процесс отпочковывания капилляров от уже сформировавшихся сосудов.

рованных сосудов. Для прорастания новых капилляров, опухолевые клетки синтезируют различные химические агенты, которые паракринно активируют эндотелиоциты [27]. Эндотелиальные клетки – это основной строительный материал для сосудов (рис. 3). В настоящее время количество ангиогенных факторов точно не извест-

коркового белого вещества мозга. В субветрикулярной зоне была обнаружена популяция астроцитов, которые могут функционировать как стволовые клетки. Стоит отметить, что эти клетки регулируются практически такими же сигнальными путями, что и большинство опухолей головного мозга. Таким образом, эти клетки способны отображать те биологические процессы, которые присущи глиомам мозга: высокая миграционная способность клеток, ангиогенез, инвазия белого вещества и т.д. [8,29].

Современные возможности в терапии глиальных опухолей

Безусловно, современные терапевтические возможности нейроонкологии связаны именно с воздействием на специфические молекулярные нарушения, присущие опухолям мозга. Система рецепторных тирозинкиназ и других сигнальных путей, являются весьма перспективными мишенями в терапии глиом. Так, проведены клинические испытания с ингибиторами регуляции клеточного цикла. Это так называемые белки «nutlins», они предотвращают взаимодействие mdm2 и p53, в результате чего p53 освобождается от «негативного» влияния и оказывает свое выраженное туморосупрессивное действие. Идея использования «nutlins» в терапии глиобластом является наиболее перспективной, так



Рис. 3. Регуляция процессов ангиогенеза в опухоли.

но. Наиболее изученными являются следующие факторы: фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный (PDGF) и трансформирующий факторы роста (TGF), пролиферин, ангиогенин, ингибиторы MMP, интерлейкин-8, а также ФНО-α [14,30].

Циклооксигеназа-2 и NO-синтаза способны изменять количество синтезируемого VEGF и, следовательно, регулировать процессы ангиогенеза. Показано, что увеличение количества ЦОГ-2 и NO-синтазы в опухолевых клетках, приводит к увеличению продукции VEGF и переходу глиом из низкой в высокую степень злокачественности [27]. Кроме того, синтез VEGF может быть индуцирован активацией таких сигнальных клеточных путей, как EGFR, Ras, и PI-3 киназа. Доказано, что сверхэкспрессия ангиопоэтина также приводит к увеличению степени злокачественности глиомы [18].

Активность процессов ангиогенеза можно измерить количественно, при помощи расчета плотности микрососудов в опухолевой ткани. При этом показатель плотности микрососудов в глиомах является важнейшим прогностическим фактором. Кроме того, показатель микрососудистой плотности значимо коррелирует с концентрацией FGF в опухоли головного мозга [19].

Безусловно, воздействие на процессы ангиогенеза, путем его ингибирования – это еще одна возможность ограничить опухолевую прогрессию. В настоящее время известно несколько ингибиторов ангиогенеза: интерферон-α, талидомид, тромбоспондин, интерлейкин-12, ангиогенез-ингибирующий фактор, ангиостатин и эндостатин. Причем многие из них проходят завершающие этапы клинических испытаний в терапии глиом головного мозга [2, 16,19,27].

Роль стволовых клеток в глиомогенезе

Доказано существование стволовых нервных и глиальных клеток-предшественников в различных областях головного мозга [10]. Стволовые клетки выделены из субветрикулярных зон, подкладки боковых желудочков, зубчатой извилины, гиппокампа, а также из под-

как именно данный тип опухолей содержит огромное количество белка mdm2 [1,5,13,27,30].

В терапии опухолей головного мозга придается большое значение рецепторам EGF. К примеру, блокаторы EGFR (эрлотиниб или gefитиниб) способны значимо уменьшить опухолевый процесс в головном мозге [10]. В то же время, значимое снижение опухолевой инвазии было достигнуто подавлением экспрессии генов катепсина В и MMP-9 путем РНК-интерференции [19]. Комплексное введение «прямых» (эндостатин) и «непрямых» ингибиторов ангиогенеза (SU5416, VEGFR2) в эксперименте позволяет получить выраженный противоопухолевый эффект [15,23].

Таким образом, в последнее десятилетие достигнуты большие успехи в области молекулярной диагностики глиальных опухолей головного мозга. Каждый пациент с глиобластомой в будущем сможет пройти подробное молекулярно-генетическое исследование, в том числе и биопсийного материала, которое позволит выявить специфические генетические нарушения и дефекты сигнальных путей, послужившие причиной глиомогенеза. Индивидуализированная терапия фармакологическими препаратами будет проводиться именно с учетом этих дефектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

Работа поступила в редакцию: 18.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Assanah M.C., Bruce J.N., Suzuki S.O., et al. PDGF stimulates the massive expansion of glial progenitors in the neonatal forebrain // *Glia*. – 2011. – Vol. 57. – P.1835-1847.
2. Al-Saleem T., Wessner L.L., Scheithauer B.W., et al. Malignant Tumors of the Kidney, Brain, and Soft Tissues in Children and Young Adults with the Tuberous Sclerosis Complex // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83. – P.2208-2216.
3. Bajenaru M.L., Hernandez M.R., Perry A., et al. Optic Nerve Glioma in Mice Requires Astrocyte Nf1 Gene Inactivation and Nf1 Brain Heterozygosity // *Cancer Res*. – 2003. – Vol. 63. – P.8573-8577.
4. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary Brain Tumors in Adults // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P.323-331.
5. Begemann M., Fuller G.N., Holland E.C. Genetic Modeling of Glioma Formation in Mice // *Brain Pathol*. – 2002. – Vol. 12. – P.117-132.
6. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat Rev Cancer*. – 2010. – Vol. 3. – P.401-410.
7. Bock N.A., Zadeh G., Davidson L.M., et al. High-resolution Longitudinal Screening with Magnetic Resonance Imaging in a Murine Brain Cancer Model // *Neoplasia*. – 2012. – Vol. 5. – P.546-554.
8. Carmeliet P., Jain R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases // *Nat Rev Drug Discov*. – 2011. – Vol. 10. – P.417-427.
9. Dai C., Holland E.C. Glioma Models. *Biochim. Biophys // Acta*. – 2001. – Vol. 1551. – P.M19-27.
10. Chen R., Nishimura M.C., Bumbaca S.M., et al. A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma // *Cancer Cell*. – 2010. – Vol. 17. – P.362-375.
11. Eng C., Parsons R. Cowden Syndrome // In *The Genetic Basis of Cancer* / Eds. Vogelstein B., Kinzler K.W. – McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, London, 1998. – P.519-526.
12. Giese A., Westphal M. Glioma invasion in the central nervous system // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 39. – P.235-252.
13. Guha A., Mukherjee J. Advances in the Biology of Astrocytomas // *Curr. Opin. Neurol*. – 2009. – Vol. 17. – P.655-662.
14. Gutmann D.H., Collins F.S. Neurofibromatosis Type 1 // In *The Genetic Basis of Cancer* / Eds. Vogelstein B., Kinzler K. W. – McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, London, 2008. – P.423-442.
15. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., et al. The Molecular Basis of Turcot's Syndrome // *New Engl. J. Med*. – 1995. – Vol. 332. – P.839-847.
16. Hesselager G., Holland E.C. Using Mice to Decipher the Molecular Genetics of Brain Tumors // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53. – P.685-694.
17. Holland E.C. Mouse Models of Human Cancer as Tools in Drug Development // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 6. – P.197-198.
18. Holland E.C. Gliomagenesis: Genetic Alterations and Mouse Models // *Nat. Rev. Genet*. – 2009. – Vol. 2. – P.120-129.
19. Hu X., Holland E.C. Applications of Mouse Glioma Models in Preclinical Trials // *Mutat Res*. – 2012. – Vol. 576. – P.54-65.
20. Ichimura K., Bolin M.B., Goike H.M., et al. Deregulation of the p14ARF/Mdm2/p53 Pathway is a Prerequisite for Human Astrocytic Gliomas with G1-S Transition Control Gene Abnormalities // *Cancer Res*. – 2000. – Vol. 60. – P.417-424.
21. Iwamoto F.M., Abrey L.E., Beal K., et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P.1200-1206.
22. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A., et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis // *Neuro Oncol*. – 2007. – Vol. 7. – P.134-153.
23. Kleihues P., Davis R.L., Ohgaki H., et al. Diffuse Astrocytoma. In *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System* // World Health Organization Classification of Tumors / Eds. P. Kleihues, W.K. Cavenee. – IARC, Lyon, 2008. – P.22-26.
24. Kleihues P., Ohgaki H. Primary and Secondary Glioblastomas: From Concept to Clinical Diagnosis // *Neuro-Oncol*. – 1999. – Vol. 1. – P.44-51.
25. Laigle-Donadey F., Benouaich-Amiel A., Hoang-Xuan K., Sanson M. Molecular Biology of Oligodendroglial Tumors // *Neurochirurgie*. – 2005. – Vol. 51. – P.260-268.
26. Listernick R., Charrow J., Gutmann D.H. Intracranial Gliomas in Neurofibromatosis Type 1 // *Am. J. Med. Genet*. – 1999. – Vol. 89. – P.38-44.
27. Maher E.A., Furnari F.B., Bachoo R.M., et al. Malignant Glioma: Genetics and Biology of a Grave Matter // *Genes Dev*. – 2011. – Vol. 15. – P.1311-1333.
28. Nakamura M., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter Hypermethylation of the RB1 Gene in Glioblastomas // *Lab. Invest*. – 2001. – Vol. 81. – P.77-82.
29. Reis R.M., Konu-Lebleblicioglu D., Lopes J.M., et al. Genetic Profile of Gliosarcomas // *Am. J. Pathol*. – 2000. – Vol. 156. – P.425-432.
30. Weissenberger J., Loeffler S., Kappeler A., et al. IL-6 is Required for Glioma Development in a Mouse Model // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 23. – P.3308-3316.

Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, ведущий научный сотрудник ИНЦХТ, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, д.м.н., 664082 г. Иркутск, ул. Боткина 10. Тел. 8 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; Степанов Иван Андреевич – студент 5 курса лечебного факультета ИГМУ. E-mail: edmoilers@mail.ru; Бelykh Евгений Георгиевич – аспирант, младший научный сотрудник ИНЦХТ, e-mail: e.belykh@yandex.ru; Каныгин Владимир Владимирович – доцент кафедры нейрохирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, нейрохирург, онколог, к.м.н., Красный проспект, 52, 30091, г. Новосибирск, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», E-mail: kanigin@mail.ru; Кичигин Александр Иванович – стажёр-исследователь лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, нейрохирург НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», e-mail: sam@211.ru

Information About the Authors:

Byvaltsev Vadim – Professor of Surgery with the course of hospital neurosurgery ISMU, chief neurosurgeon of Health Department JSC «Russian Railways», MD, PhD, DSc, Irkutsk, st. Botkin 10, 664082, leading researcher of BNCT BINP; Stepanov Ivan – 5th year student of the medical faculty, e-mail: edmoilers@mail.ru; Belykh Evgeniy – a graduate student, junior researcher of the ISCST, e-mail: e.belykh@yandex.ru; Kanygin Vladimir – Ph.D., Associate Professor, Department of Neurosurgery NSMU, st. Krasny Prospekt 52, 30091, Novosibirsk, neurosurgery, oncology, MSH «Road Clinical Hospital Art. Novosibirsk-Chief of «Russian Railways», leading researcher of BNCT BINP, E-mail: kanigin@mail.ru; Kichigin Alexander – Trainee Research Laboratory of BNCT BINP, neurosurgeon MSH «Road Clinical Hospital Art. Novosibirsk-Chief of «Russian Railways», e-mail: sam@211.ru