

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.831-06.328-091

Бывальцев В.А.^{1,2,3,4}, Степанов И.А.¹, Белых Е.Г.¹, Яруллина А.И.¹

Молекулярная биология менингиом головного мозга

¹ ФГБОУ «Иркутский государственный медицинский университет», Курс нейрохирургии,

664003, Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 1

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский», 664082, Иркутск, Россия, ул. Боткина, д. 10

³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», научно-клинический отдел нейрохирургии и травматологии, 664003, Иркутск, Россия, ул. Борцов Революции, д. 1

⁴ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», 604049, Иркутск, Россия, мкр. Юбилейный, д. 100

Цель обзора — анализ современных данных литературы о нарушении внутриклеточных сигнальных путей, играющих ведущую роль в развитии менингиом, генетических и молекулярных профилях данной группы опухолей. К настоящему времени изучено множество aberrантных сигнальных внутриклеточных путей, которые играют важнейшую роль в развитии менингиом головного мозга. Четкое понимание поврежденных внутриклеточных каскадов поможет изучить влияние генетических мутаций и их эффектов на менингиомогенез. Подробное исследование генетического и молекулярного профиля менингиом позволит сделать первый уверенный шаг в разработке более эффективных методов лечения данной группы интракраниальных опухолей. Хромосомы 1, 10, 14, 22 и связанные с ними генные мутации ответственны за рост и прогрессию менингиом. Предполагается, что только через понимание данных генетических повреждений будут реализованы новейшие эффективные методы лечения. Будущая терапия будет включать в себя комбинации таргетных молекулярных агентов, в том числе генную терапию, малые интерферирующие РНК, протонную терапию и другие методы воздействия, как результат дальнейшего изучения генетических и биологических изменений, характерных для менингеальных опухолей.

Ключевые слова: менингиомы головного мозга, туморогенез, молекулярная биология, ген NF2, мерлин.

Для цитирования: Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярная биология менингиом головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(2): 82–91.

Для корреспонденции: Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор мед. наук, проф., зав. курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Иркутского государственного медицинского университета», гл. нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», зав. научно-клиническим отделом нейрохирургии и ортопедии Иркутского научного центра хирургии и травматологии, проф. каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 14-32-00006).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.10.2016

Byvaltsev V.A.^{1,2,3}, Stepanov I.A.¹, Belykh E.G.¹, Yarullina A.I.¹

Molecular biology of brain meningiomas

¹ Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, 1, Krasnoe Vosstanie str., Irkutsk, 664003, Russia

² Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., 10, Botkina str., Irkutsk, 664082, Russia

³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1, Bortsov Revolutsii str., Irkutsk, 664003, Russia

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 100, Yubileyniy Microdistrict, Irkutsk, Russia, 604043

Meningiomas are by far the most common tumors arising from the meninges. A myriad of aberrant signaling pathways involved with meningioma tumorigenesis, have been discovered. Understanding these disrupted pathways will aid in deciphering the relationship between various genetic changes and their downstream effects on meningioma pathogenesis. An understanding of the genetic and molecular profile of meningioma would provide a valuable first step towards developing more effective treatments for this intracranial tumor. Chromosomes 1, 10, 14, 22, their associated genes, have been linked to meningioma proliferation and progression. It is presumed that through an understanding of these genetic factors, more educated meningioma treatment techniques can be implemented. Future therapies will include combinations of targeted molecular agents including gene therapy, si-RNA mediation, proton therapy, and other approaches as a result of continued progress in the understanding of genetic and biological changes associated with meningiomas.

Keywords: brain meningiomas, tumorigenesis, molecular biology, NF2 gene, merlin.

For citation: Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarullina A.I. Molecular biology of brain meningiomas. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(2): 82–91. (in Russian).

For correspondence: Vadim A. Byvaltsev, Doctor of Medical Sciences, The Head of Neurosurgery Course of Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoe Vosstanie str., Irkutsk, 664003, Russian Federation, e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgement. The study was supported by the Russian scientific fund (№ 14-32-00006).

Information about authors:

Byvaltsev V.A., <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Stepanov I.A., <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Belykh E.G., <http://orcid.org/0000-0003-2060-5739>

Yarullina A.I., <http://orcid.org/0000-0002-2085-5869>

Received 11.10.2016

Введение

Менингиомы — это доброкачественные опухоли, происходящие из клеток менинготелия (арахноэндотелия), который выстилает поверхности твердой и паутинной оболочек мозга, а также участки сосудистых сплетений желудочков [1]. Заболеваемость внутречерепными менингиомами составляет в зависимости от возраста пациента в среднем от 3 до 8 случаев на 100 000 населения в год [2], занимая второе место после глиом по распространенности. Развитие менингиом иногда сопровождается инвазией мозга, твердой мозговой оболочки прилежащей кости с образованием гиперостозов и экстракраниальных узлов, особенно при локализации менингиом в области ольфакторной ямки, крыльев основной кости и основания средней черепной ямки. Из-за частого вовлечения в опухолевый процесс синусов твердой мозговой оболочки и магистральных сосудов мозга частота инвазивного роста менингиом составляет 45% [3, 4].

Цитогенетическим источником менингиом являются трансформированные менинготелиальные клетки паутинной оболочки, среди которых важная роль отводится наследственным факторам. Так мутация, потеря или инактивация супрессора опухолевого роста — гена NF2 наблюдается более чем в половине случаев менингиом у пациентов с нейрофиброматозом II типа [5, 6]. Установлена связь с ионизирующим излучением, в результате дозозависимого воздействия которого менингиомы образуются с латентным периодом в несколько десятков лет [7, 8]. Обсуждается роль гормональных факторов [9], влияние магнитных полей высокой силы (промышленные установки, магнитно-резонансные томографы).

Вероятность рецидива менингиом определяется полнотой резекции опухоли [10] и ее гистологическим вариантом [11] (таблица).

Цель настоящего обзора — анализ современных данных литературы о работе нарушенных внутриклеточных сигнальных путей, играющих ведущую роль в развитии менингиом, а также генетических и молекулярных профилях данной группы опухолей. Подробное изучение этих проблем позволит разработать новые таргетные терапевтические препараты, которые уже в ближайшем будущем могут быть транслированы в нейроонкологическую практику.

Генетика менингиом

Несмотря на открытие различных хромосомных аномалий, aberrантных сигнал-трансдукторных систем и клеточных факторов роста, ассоциированных с развитием менингиом, по-прежнему многое в патогенезе данной группы опухолей остается неясным [12]. Именно активное развитие методов молекулярной генетики позволило максимально приблизиться к ключевым основам менингиомогенеза. Некоторые гены были определены, как мишени для активации или торможения опухолевого роста [13]. Обнаружены дополнительные участки хромосом в клетках менингиом, которые могут подвергаться делеции или амплификации, а следовательно иметь потенциальную туморсупрессорную или, напротив, протоонкогенную функцию [14, 15]. Подробно рассмотрена генетика менингиом различной степени злокачественности (рис. 1).

Молекулярная генетика типичских менингиом (M I). Развитие менингиом является следствием генетических мутаций и aberrаций генома. Так, большинство менингеальных опухолей I степени злокачественности (50—60%) содержат мутацию гена NF2, расположенного на 22 хромосоме (локализация q12.2) [16]. Мутации, локализованные в данном участке хромосомы способны приводить к развитию нейрофибро-

Таблица

Гистологическая классификация менингиом (WHO, 2007)

Тип менингиомы	Степень злокачественности	
Менингиомы с низким риском рецидивирования и агрессивного поведения		
Менинготелиоматозная	G = 1	
Фиброзная		
Переходная		
Псаммоматозная		
Ангиоматозная		
Микрокистозная		
Секреторная		
С обилием лимфоцитов		
Метапластическая	G = 2	
Менингиомы с высокой вероятностью рецидивирования и агрессивного поведения		
Атипическая		
Хордоидная		
Светлоклеточная		G = 3
Анапластическая		
Рабдоидная		
Папиллярная		

матоза II типа, основным проявлением которого является формирование опухолей ЦНС (чаще шванном и менингиом) [17].

Ген NF2 кодирует синтез белка мерлина, который является мощным туморсупрессорным агентом для многих типов клеток. Продукт гена NF2 принадлежит семейству структурных белков 4.1, которые связаны с интегральными мембранными белками клеточного цитоскелета [18]. Свое название белок мерлин получил за поразительное структурное сходство с ERM-протеинами (moesin, ezrin and radixin-like protein). Доказано, что для различных гистологических типов менингиом уровень потери мерлина значительно отличается. Так, для менинготелиоматозных ме-

нингиом характерен низкий уровень утраты белка мерлина, в отличие от опухолей фибробластического и смешанного типов [19].

Мерлин через процессы фосфорилирования взаимодействует с концевыми аминовыми и карбоксильными доменами его эффекторных белков. Мерлин располагается в тех участках цитоплазматической мембраны, которые ответственны за обеспечение клеточных контактов и миграцию. К настоящему времени обнаружены несколько классов мерлинзависимых белков [20]. Класс 1-й представлен белками клеточной мембраны, которые взаимодействуют с FERM-протеинами (CD44 и β1-интегрин). Белки, участвующие в перестройке клеточного цитоскелета (β2-спектрин, актин, паксиллин, синтенин) — относятся ко 2-му классу мерлинзависимых белков. И, наконец, последней группой мерлинопосредованных белков являются протеиновые комплексы, обеспечивающие ионный транспорт и эндоцитоз [21].

Мутация в гене NF2 приводит к снижению синтеза белка мерлина. В ответ на это менинготелиоциты начинают активно продуцировать YAP-протеин (yes-associated protein), что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. Доказано, что в клетках менингеальных опухолей гиперэкспрессия YAP ассоциирована с потерей мерлина (мутация NF2). Мерлин контролирует уровень экспрессии YAP-протеина и тем самым регулирует пролиферацию и непреднамеренный вход клетки в S-фазу клеточного цикла. В недавнем исследовании показано,



Рис. 1. Ключевые механизмы патогенеза различных типов менингиом [по Winwand C. et al. 2011].

что в развитии менингиом головного мозга играют роль и другие белки семейства 4.1 [22]. К примеру, утрата белка 4.1В (DAL-1) является еще одним важным признаком типических менингиом. Утрата как DAL-1, так и мерлина обнаруживается в 50% случаев доброкачественных менингиом. Делеция гена TSLC-1 (ген супрессор опухоли рака легких-1), ответственный за синтез белка, который взаимодействует с DAL-1 обнаруживается в 30-85% случаев спорадических менингиом. Кроме того, в патогенезе менингиом отводится особая роль клеточным факторам роста (эпидермальный, инсулиноподобный, фибробластический и β -тромбоцитарный факторы) [23], которые избыточно синтезируются в опухолевых клетках и способствуют активному росту менингиом за счет неоваскуляризации и развитию перифокального отека.

Молекулярная генетика злокачественных менингиом (М II/III)

Около 60% менингиом II степени злокачественности имеют точечные хромосомные мутации (чаще делеции). Более того, 75-90% менингиом III степени злокачественности также имеют схожие точечные хромосомные aberrации [24]. Мутации в 1p и 14q участках хромосом (где расположены туморсупрессорные гены) ассоциируются с неблагоприятным клиническим прогнозом [25]. Повреждения хромосомы 1 не являются общим генетическим признаком для всех типических менингиом, они могут играть определенную роль в прогрессировании злокачественных форм менингеальных опухолей [25].

Ген PTEN, расположенный рядом с участком p23.3 хромосомы 10 оказывает мощный антионкогенный эффект [26, 27]. Продуктом гена PTEN является белок фосфотидилинозитолфосфат. В нормальных клетках данный белок тормозит АКТ/РКВ-внутриклеточный сигнальный путь, который имеет ключевое значение в развитии не только менингиом, но и других первичных опухолей ЦНС [28]. АКТ/РКВ-путь активизирует пролиферацию клеток в ЦНС, особенно глиальных клеток, эпендимы и клеток менинготелия [29]. Несмотря на то, что ген PTEN играет роль в патогенезе многих опухолей ЦНС, его влияние на опухолевый рост менингиом сильно отличается. Так, для доброкачественных менингиом (М I) ген PTEN имеет лишь второстепенное значение, однако, в развитии и прогрессировании злокачественных форм менингеальных опухолей он играет первоочередную роль. Делеции в хромосомах 10 и 14 характерны для менингиом высокой степени злокачественности. Делеции в указанных хромосомах приводят к экспрессии генов, активирующих онкоген-

ные внутриклеточные каскады, такие как Wnt-путь (CTNNB1, CDK5R1, ENC1, CCND1) и IGF-опосредованные пути (IGF2, IGFBP3, АКТ3) [30]. Кроме того, мутации гена SUFU, расположенного на 10 хромосоме (локус 10q24) также присущи атипическим менингиомам [31]

He-NF2 мутации онкогенов также обнаружены в менингиомах различных степеней злокачественности [31]. Мутация Glu17Lys в домене гена АКТ-1 (локализация 14q32.32) является единственной в популяции опухолевых клеток, не имеющих генетических повреждений в гене NF2. Такая мутация приводит к активации протеинкиназы В (АКТ-киназы), которая чрезмерно фосфорилирует факторы АКТ/РКВ-пути и включает его в работу. Следствием этого является усиленный синтез YAP, который подавляет активность проапоптотических генов, активируемых после повреждения клеточной ДНК [31]. Повреждения гена GADD45A когда-то считались важным этапом патогенеза менингиом и других опухолей ЦНС. Однако, в настоящее время никаких убедительных доказательств этого не обнаружено. Особое внимание уделяется гену IMP3, белковый продукт которого является биомаркером агрессивности опухоли [32]. Мутации хромосомы 9 главным образом связаны с инвазивным ростом менингиом высокой степени злокачественности (М III) [33, 34]. Утрата короткого плеча 9-й хромосомы обнаруживается в 5% типических менингиом, в 18% атипических и в 38% случаев анапластических менингиом [35]. Потери CDKN2A (p16), p14 (ARF), и CDKN2B (p15) представляют собой основные повреждения короткого плеча 9-й хромосомы (локус 9p21), которые характерны для анапластических менингиом [36-39]. Гены p16, p14 и p15, регулируют апоптоз через модуляцию (p14) и прогрессию клеточного цикла через G1 к S фазе (p15 и p16) [40, 41], p14 регулирует активность опухолевого белка-супрессора p53 путем связывания с MDM2 и его ингибирования. Роль регуляторов G1/S-фазового перехода выполняют p53, p15 и p16, путем ингибирования активности циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6 [41]. Говоря об активности теломеразы, стоит отметить, что в 95% случаев атипических и анапластических форм менингиом отмечается ее активность, но механизмы активации последней до сих пор не известны [42].

Внутриклеточные сигнальные пути в менингиомах

К настоящему времени изучено большое количество внутриклеточных сигнал-трансдукторных систем (рис. 2), которые активируются различными генетическими факторами и приводят к развитию первич-

ных опухолей ЦНС, в том числе и менингиом. Например, $pRb/p53$ -сигнальный путь отвечает за рост опухолевого узла и переход доброкачественных форм менингиом в атипические и/или анапластические. Гены $p16$ (INK4a), $p15$ (INK4b), и $p14$ (ARF), как уже было сказано, являются модуляторами сигнальных путей и обеспечивают прочную связь белка Rb (pRb) с транскрипционным фактором E2F [43]. При мутациях в указанных генах, фактор E2F освобождается от ингибирующего влияния pRb , что сопровождается переходом клеточного цикла в G1/S-фазу [44]. Ген $p53$ обладает выраженной антионкогенной активностью за счет нескольких механизмов: торможения клеточного цикла, репарации клеточной ДНК, индукции апоптоза, а также за счет ингибирующего влияния на $pRb/p53$ -сигнальный путь. После того, как повышается регуляция экспрессии циклина D (например, при митогенной стимуляции) он связывается с CDK4 или CDK6 и фосфорилирует pRb , что индуцирует высвобождение активного E2F фактора, и в конечном итоге приводит к транскрипции генов, которые имеют решающее значение для перехода из G1/S-фазу. Гены $p16$ и $p15$ предотвращают переход в S-фазу путем ингибирования CDK4/циклин D комплекса [45]. В свою очередь, $p53$ путь действует как ингибитор обратной связи $pRb/p53$ -пути, индуцируя торможение клеточного цикла, восстановление ДНК и апоптоз в случае аномальной активации $pRb/p53$ -пути. Путь $pRb/p53$ работает через $p14$. Высвобождение фактора транскрипции E2F, следующего за pRb фосфорилированием, также индуцирует транскрипцию $p14$, что способствует активности $p53$ за счет отрицательной регуляции MDM2 (murine double minute 2 protein) протоонкогенов. Дисрегуляция этих двух путей в менингиомах высокой степени злокачественности часто ассоциируется с потерей $p16$, $p15$ и $p14$, усилением пролиферации клеток и прогрессирования опухоли [46].

Немаловажным клеточным сигнальным путем является Hh-путь (hedgehog), имеющий в своем арсенале большое количество генов. Гены Hh-пути отвечают за такие важнейшие клеточные процессы, как рост и пролиферация, ангиогенез, матричное ремоделирование и поддержание гомеостаза. Работа Hh-пути выглядит следующим образом. Hh-гены экспрессируют белки, подавляющие активность гена PTCH. В свою очередь ген PTCH активизирует работу трансмембранного SMO-белка, что приводит к реализации клеточного сигнала и синтезу GLI-транскрипционных факторов (GLI1, GLI2 и GLI3) [47]. Notch-внутриклеточный каскад представляет собой основной путь передачи сигналов от цитоплазматической мембраны к клеточному ядру с помощью целого ряда белков (Notch1-4) [41]. Экспрессия HES1 об-

наружена практически во всех типах менингеальных опухолей и часто сопряжена с коэкспрессией Jagged-лиганда, Notch1 и Notch2 [40]. TLE2/TLE3-сигнальный путь обладает активирующим влиянием на Split-группу корепрессоров, которые модулируют HES1. Последние исследования убедительно доказали, что данный сигнальный путь играет существенную роль в развитии менингиом высокой степени злокачественности [48]. Laurendeau и соавт. [49] проанализировали экспрессию мРНК менингиом в 32 образцах генов, относящихся к Hh-пути и обнаружили повышенные уровни 16 генов, участвующих в активации Hh-пути (такие, как GLI1, GLI2, SMO, FOXM1, IGF2 и SPP1) и росте клеток, а также уменьшении экспрессии 7 генов, участвующих в ингибировании Hh-пути. Для некоторых генов характерны различные профили экспрессии при опухолях различного гистологического типа. Многие авторы предполагают, что резко измененные профили на ранних стадиях онкогенеза способствуют прогрессии и трансформации в более злокачественные формы.

PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3-киназа) и MAPK (митогенактивированная протеинкиназа) внутриклеточные сигнальные пути — это два сложных каскада, которые активны во многих гистологических формах менингиом. Именно через данные пути осуществляется рост и прогрессия опухолевой ткани, за счет действия клеточных факторов роста. Активация PI3K-каскада ведет к Akt фосфорилированию, что сопровождается включением mTOR-сигнального пути регулирующего многие процессы в опухолевых клетках млекопитающих. Стоит отметить, что высокие уровни фосфорилированного Akt характерны для злокачественных форм менингеальных опухолей (M II/III) [50]. Снижение активности MAPK в менингиомах ассоциировано с высоким риском их рецидивирования, а рост опухолевого узла больше связан с PI3K/Akt-клеточным каскадом. PI3K представляют собой семейство внутриклеточных сигнал-преобразовательных ферментов, которые фосфорилируют инозитфосфолипиды. В результате включения в работу PI3K происходит фосфорилирование и активация PKB/Akt и впоследствии $p70^{S6K}$, которые являются ключевыми факторами стимуляции клеточного роста [51, 52]. Недавние исследования показали, что активированные мутации AKT также имеют место в подгруппе менингиом. MAPK являются внутриклеточными серин/треонин-специфическими протеинкиназами, которые активируются внеклеточными стимулами, что приводит к последовательной активации киназного каскада, инициированного Ras-, Raf-1-, MEK-1-, MAPK- и ERK-путями, которые в последствии активируют факторы транскрипции в ядре [53].

WNT/ β -катенин — внутриклеточный путь, которому также придают важное значение в патогенезе менингиом. В белках данного внутриклеточного каскада обнаружены мутации гена APC (adenomatous polyposis coli) и E-кадгерина. Показано, что для доброкачественных форм менингиом, в отличие от злокачественных, характерна делеция APC [54]. Однако, утрата гена CDH1, кодирующего синтез мембранного белка E-кадгерина — характерна для большинства злокачественных форм менингеальных опухолей [54]. Данный факт объясняется тем, что ген CDH1 имеет потенциальную супрессорную роль в клеточной инвазии, так как E-кадгерин выполняет функцию контроля регуляции межклеточной адгезии и подвижности. При делеции гена CDH1, нарушается синтез белка E-кадгерина и как следствие клетка утрачивает способность к межклеточной адгезии. При злокачественных опухолях, в том числе и при менингиомах II-III степени этот механизм является ключевым в диффузном росте и метастазировании опухолевой ткани [55]. Ген APC в клетке регулирует активность WNT/ β -катенинового каскада и тем самым выполняет туморсупрессорную функцию, а E-кадгерин в свою очередь значительно снижает опухолевую инвазию и рост [56].

Факторы клеточного роста занимают особое место в развитии менингиом. В настоящее время большое внимание уделяется фактору роста эндотелия сосудов А (VEGF А), который также называется фактором сосудистой проницаемости. Доказано, что mРНК VEGF А экспрессируется клетками менингиомы [57]. Считается, что VEGF А является ключевым регулятором ангиогенеза и формирования перитуморозного отека [57]. Исследования показали, что экспрессия mРНК VEGF А может коррелировать с васкуляризацией менингиомы. Однако, при определении белковых уровней VEGF А в сравнительно большом числе менингиом не удалось подтвердить связи со степенью васкуляризации, которая, в отличие от глиом не коррелирует со степенью злокачественности. Тем не менее, уровни VEGF А были повышены в атипичических менингиомах при сравнении с доброкачественными. Недавнее исследование показало корреляцию между экспрессией белка VEGF А и рецидивами доброкачественных менингиом [58]. Анализируются и другие факторы роста, включая VEGF В, плацентарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов и фактор роста фибробластов 2. Однако, до сих пор не было установлено четкой корреляции между каким-либо из этих факторов и ангиогенезом или степенью злокачественности менингиомы. Роль других факторов роста (эпидермального, трансформирующего, инсулиноподобного и др.) противоречива и мало изучена. Однако известно, что рецепторы эпидерма-

льного фактора роста (EGFR) участвуют в злокачественной трансформации менинготелиоцитов, экспрессия трансформирующего фактора роста- β в клетках менингиомы ассоциирована с ее прогрессированием [59].

Современные возможности таргетной терапии менингиом

Многие исследования пролили свет на понимание молекулярной биологии и патогенеза различных злокачественных опухолей ЦНС, в частности глиом высокой степени злокачественности, в то время как о молекулярных механизмах развития менингиом известно немного. Высокий уровень экспрессии различных клеточных факторов роста, их рецепторов, а также активация ряда внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках — играют значительную роль в развитии менингиом. Для большей части пациентов с типическими и атипическими менингиомами, хирургия, радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия являются весьма эффективными методами лечения [60]. Однако, для пациентов с анапластическими формами менингиом характерен высокий процент рецидива, что связано с неблагоприятным прогнозом. А потому поиск альтернативных методов лечения для данной группы пациентов является актуальной проблемой [60, 61].

На сегодняшний день химиотерапевтическое лечение при менингиомах носит ограниченный характер. Данные мультицентровых клинических исследований указывают на то, что большинство химиотерапевтических препаратов имеют минимальную противоопухолевую активность в отношении менингиом. Ряд ис-



Рис. 2. Основные внутриклеточные сигнальные пути, связанные с развитием менингиом [по Arabinda et al., 2014].

следований отмечают различные по длительности периоды стабилизации опухолевого роста [62]. Однако сложно расценить это как улучшение, так как доброкачественные формы менингиом растут годами и могут быть стабильными в течение длительного периода времени.

Такие препараты, как дакарбазин и адриамицин, обладающие противоопухолевой активностью в отношении ряда опухолей мягких тканей не показали удовлетворительных результатов у больных с менингиомами [63]. Препараты гидроксимочевины, останавливающие рост клеток в S-фазе клеточного цикла и вызывающие апоптоз, обеспечили уменьшение размеров опухоли у пациентов с рецидивирующими доброкачественными менингиомами. Наблюдался один случай безрецидивного периода в течение 24 мес. у больного с полностью резецированной злокачественной менингиомой. Более поздние исследования показали, что гидроксимочевина обладает умеренной активностью с редкими ответами на терапию, но у некоторых пациентов происходит стабилизация роста менингиомы [64]. Темозоламид — алкилирующий агент, влияющий на рост злокачественных глиом, не оказывает значительного эффекта на менингиомы. При исследовании ингибитора топоизомеразы — иринотекана, выявлены токсические эффекты у 16 пациентов с доброкачественными менингиомами, но активность в отношении роста менингиом отсутствовала [65, 66]. Проводятся испытания целого ряда цитотоксических препаратов в отношении сарком и других системных опухолей, возможно, что некоторые из них окажутся эффективными и в отношении менингиом.

Предполагается, что препарат иматиниб мезилат обладает противоопухолевым действием в отношении рецидивирующих менингиом. Так, в исследовании NABTC 01-08 из 19 пациентов, ответ которых можно было оценить, у 10 был отмечен рецидив, в остальных 9 случаях рост опухоли стабилизировался. Рентгенографических ответов не наблюдалось. Интерес также представляет возможная комбинация данного препарата с препаратами гидроксимочевины [67].

Ингибиторы ангиогенеза оказывают прямое противоопухолевое воздействие, обеспечивают радиосенсибилизацию эндотелиальных клеток и повреждение сосудистой сети опухоли. За счет редукции сосудистого русла опухолевого узла происходит снижение интерстициального давления и улучшение оксигенации окружающего вещества головного мозга [68, 69]. Специфическими ингибиторами ангиогенеза с потенциальным радиосенсибилизирующим эффектом являются вандетиниб — ингибитор VEGFR и EGFR; ваталаниб — ингибитор VEGFR и PDGFR;

энзастаурин — ингибитор PKC- $\beta 2$ и PI3K/Akt; и бевацизумаб — моноклональное антитело против VEGF [70]. Ретроспективный анализ использования бевацизумаба у пациентов с рецидивирующими/прогрессирующими менингиомами, проведенный на базе Университетского медицинского центра Дьюка (США), показал, что бевацизумаб, используемый в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, обладает выраженной противоопухолевой активностью и безопасен для пациентов [71]. Тем не менее, результаты данного исследования ограничены небольшим числом пациентов и ретроспективным характером анализа.

Как уже было отмечено ранее, дефекты в механизмах программированной клеточной смерти имеют большое значение в опухолевом патогенезе и устойчивости к противоопухолевой терапии. Модуляция апоптоза может происходить за счет ингибирования таких сигнальных путей, как Akt и MAPK, или за счет индукции апоптоза. Эффективность таких препаратов, как моноклональные антитела к TRAIL-рецепторам — оцениваются в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами [72]. В разработке находятся эндогенные супрессоры апоптоза — они представляют собой перспективный класс препаратов с противоопухолевой активностью и могут стать дополнением не только к стандартной цитотоксической терапии, но и к другим таргетным молекулярным препаратам [73].

Заключение

Таким образом, для менингиом присущ широкий спектр молекулярно-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 менингиом характерно нарушение работы pRb/p53-, Hh- и WNT/ β -катенин сигнальных путей, отвечающих за регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Кроме того, в патогенез менингиом вовлечены каскады, связанные с рецепторами различных факторов роста (VEGF A, EGF, TGF, IGF и др.). Они вызывают многочисленные эффекты, направленные на усиление пролиферации, инвазии и неоваскуляризации. Использование новейшей технологии Cre-рекомбиназы позволит открыть возможности для исследования менингеальных опухолей. Генотипирование пациентов с менингиомами может так же иметь значение в дифференцированном подборе пациентов для участия в клинических испытаниях таргетных препаратов. Биологические аспекты развития менингиом являются приоритетным направлением

в изучении механизмов патогенеза данной группы и поиске мишеней для таргетной терапии с учетом молекулярно-генетических повреждений. Значительный прогресс в данном направлении приближает нас ко времени, когда таргетное воздействие на молекулярные звенья развития не только менингиом, но и других первичных опухолей ЦНС позволят добиться существенного увеличения выживаемости пациентов.

References

1. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Borisov E.B., Stepanov I.A. Peritumoral edema at brain meningiomas. *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo. Tsentra.* 2016; 110(1): 7-22. (In Russian)
2. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Stepanov I.A., Antipina S.L. Histological and immunohistochemical characteristics of brain meningiomas. *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo. Tsentra.* 2016; 110(4): 7-22. (In Russian)
3. Claus E.B., Bondy M.L., Schildkraut J.M., Wiemels J.L., Wrensch M., Black P.M. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery.* 2005; 57: 1088-95.
4. Longstreth W.T. jr., Dennis L.K., McGuire V.M., Drangsholt M.T., Koepsell T.D. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer.* 2011; 72: 639-48.
5. Hansson C.M., Buckley P.G., Grigelioniene G., Piotrowski A., Hellstrom A.R., Mantripragada K. et al. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics.* 2007; 8: 16-24.
6. Shen Y., Nunes F., Stemmer-Rachamimov A., James M., Mohapatra G., Plotkin S., Betensky R.A., Engler D.A., Roy J., et al. Genomic profiling distinguishes familial multiple and sporadic multiple meningiomas. *BMC Med. Genomics.* 2009; 2: 42-8.
7. Rubinstein A.B., Shalit M.N., Cohen M.L., Zandbank U., Reichenthal E. Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity. *J. Neurosurg.* 2010; 61(3): 966-71.
8. Ryan P., Lee M.W., North B., McMichael A.J.: Radiation induced intracranial meningiomas. *Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.* 2009 ;28(5): 91-5.
9. Maxwell M., Galanopoulos T., Neville-Golden J., Antoniadis H.N. Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. *J. Neurosurg.* 2007; 78(2): 456-62.
10. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatr.* 1957; 20(6): 22-39.
11. Commins D., Atkinson R., Burnett M. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus.* 2007; 23(2): 113-21.
12. Meester-Smoor M.A., Vermeij M., van Helmond M.J., Molijn A.C., van Wely K.H., et al. Targeted disruption of the *mn1* oncogene results in severe defects in development of membranous bones of the cranial skeleton. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25(4): 4229-36.
13. Perry B.T., Jensen R.L. Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol.* 2010; 99(2): 315-24.
14. Wrobel G., Roerig P., Kokocinski F., Neben K., Hahn M. Microarray-based gene expression profiling of benign, atypical, and anaplastic meningiomas identifies novel genes associated with meningioma progression. *Int J Cancer.* 2005; 114(2): 249-56.
15. Maier H., Ofner D., Hittmair A., Kitz K., Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J. Neurosurg.* 1992; 77: 616-23.
16. Newton H. Molecular neuro-oncology and development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. part 2: Pi3k/akt/pten, mtor, shh/ptch and angiogenesis. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2004; 4: 105-28.
17. Kim W.Y., Lee H.Y. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: mechanism and therapeutic intervention in brain tumors. *FEBS J.* 2009; 276: 4653-64.
18. Wellenreuther R., Kraus J.A., Lenartz D., Menon A.G., Schramm J., et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol.* 1995; 146(4): 827-32.
19. Mawrin C., Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol.* 2010; 99(2): 379-91.
20. Pavelin S., Becic K., Forempoher G., Tomic S., Capkun V. The Significance of Immunohistochemical Expression of Merlin, Ki-67, and p53 in Meningiomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2014; 22(6): 46-9.
21. Saraf S., McCarthy B.J., Villano J.L. Update on meningiomas. *Oncologist.* 2011; 16(4): 1604-13.
22. Striedinger K., VandenBerg S.R., Baia G.S., McDermott M.W., Gutmann D.H. The neurofibromatosis 2 tumor suppressor gene product, merlin, regulates human meningioma cell growth by signaling through YAP. *Neoplasia.* 2008; 10(5): 1204-12.
23. Dickinson P.J., Surace E.I., Ca Leutenegger C.M. Expression of the tumor suppressor genes *nf2*, *4.1b*, and *tscl1* in canine meningiomas. *Vet. Pathol.* 2009; 46(1): 84-92.
24. Wernicke A.G., Dicker A.P., Whiton M., Ivanidze J., Hyslop T. Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human meningioma. *Radiat. Oncol.* 2010; 56(1): 137-45.
25. Brastianos P.K., Horowitz P.M., Santagata S., Jones R.T., McKenna A. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenes and *akt1* mutations. *Nat. Genet.* 2013; 45(2): 285-9.
26. Liaw D., Marsh D.J., Li J., Dahia P.L., Wang S.I. Germ line mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat. Genet.* 2013; 6: 64-7.
27. Peters N., Wellenreuther R., Rollbrocker B., Hayashi Y., Meyer-Puttlitz B. Analysis of the *pten* gene in human meningiomas. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2002; 24(2): 3-8.
28. Lino M.M., Merlo A. PI3Kinase signaling in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011; 103: 417-27.
29. Basu S., Totty N.F., Irwin M.S., Sudol M., Downward J. Akt phosphorylates the yes-associated protein, yap, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis. *Mol. Cell.* 2003; 11(3): 11-23.
30. Heinrich B., Hartmann C., Stemmer-Rachamimov A.O., Louis D.N., MacCollin M. Multiple meningiomas: Investigating the molecular basis of sporadic and familial forms. *Int. J. Cancer.* 2003; 103(3): 483-8.
31. Taberner M., Jara-Acevedo M., Nieto A., Caballero A., Otero B. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas. *BMC Med. Genet.* 2013; 14(6): 114-9.

32. Hao S., Smith T.W., Chu P.G., Liu Q., Ok C.Y. The oncofetal protein imp3: A novel molecular marker to predict aggressive meningioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011; 135(8): 1032-6.
33. Choy W., Kim W., Nagasawa D., Stramotas S., Yew A. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg. Focus.* 2011; 30(5): 6-16.
34. Lou E., Sumrall A.L., Turner S., Peters K.B., Desjardins A. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J. Neurooncol.* 2012; 109(9): 63-70.
35. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63(6): 275-86.
36. Bostrum J., Meyer-Puttitz B., Wolter M., Blaschke B., Ruthild G., Weber T. Alterations of the Tumor Suppressor Genes CDKN2A (p16INK4a), p14ARF, CDKN2B (p15INK4b), and CDKN2C (p18INK4c) in Atypical and Anaplastic Meningiomas. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(3): 661-9.
37. Van Wely K.H., Molijn A.C., Buijs A., Meester-Smoor M.A., Aarnoudse A.J. The MN1 oncoprotein synergizes with coactivators RAC3 and p300 in RAR-RXR-mediated transcription. *Oncogene.* 2003; 22(2): 699-709.
38. Proetzel G., Pawlowski S.A., Wiles M.V., Yin M., Boivin G.P. Transforming growth factor-beta 3 is required for secondary palate fusion. *Nat. Genet.* 1995; 11: 409-14.
39. Gutmann D.H., Haipek C.A., Hoang L.K. Neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein, merlin, forms two functionally important intramolecular associations. *J. Neurosci. Res.* 1999; 58(5): 706-16.
40. Shaw R.J., McClatchey A.I., Jacks T. Regulation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor protein, merlin, by adhesion and growth arrest stimuli. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(6):7757-64.
41. Lee Y., Liu J., Patel S., Cloughesy T., Lai A. Genomic landscape of meningiomas. *Brain Pathol.* 2010;20(5):751-62.
42. Langford L.A., Piatyszek M.A., Xu R. Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome. *Hum. Pathol.* 2007;28(6): 416-420.
43. Xing E.P., Nie Y., Song Y., Yang G.Y., Cai Y.C. Mechanisms of inactivation of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a genes in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009;5: 2704-13.
44. Amatya V.J., Takeshima Y., Inai K. Methylation of p14(ARF) gene in meningiomas and its correlation to the p53 expression and mutation. *Mod. Pathol.* 2004;17(2):705-70.
45. Choy W., Kim W., Nagasawa D., Stramotas S., Yew A., Gopen Q., Parsa A.T., Yang I. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg. Focus.* 2011;30(1):16-23.
46. Goutagny S., Yang H.W., Zucman-Rossi J., Chan J., Dreyfuss J.M., Park P.J., Black P.M., Giovannini M., Carroll R.S., Kalamirides M. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status. *Clin. Cancer Res.* 2010;16(6):4155-41.
47. Fernandez-Valle C., Tang Y., Ricard J., Rodeñas-Ruano A., Taylor A. Paxillin binds schwannomin and regulates its density-dependent localization and effect on cell morphology. *Nat. Genet.* 2002;31(3):354-62.
48. Cuevas I.C., Slocum A.L., Jun P., Costello J.F., Bollen A.W. Meningioma transcript profiles reveal deregulated notch signaling pathway. *Cancer Res.* 2005;65(4):5070-5.
49. Laurendeau I. Gene expression profiling of the hedgehog signaling pathway in human meningiomas. *Mol. Med.* 2010;16(4):262-70.
50. Santarius T., Kirsch M., Nikas D.C., Imitola J., Black P.M. Molecular analysis of alterations of the p18INK4c gene in human meningiomas. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2000;26(4):67-75.
51. Cai S.L., Tee A.R., Short J.D., Bergeron J.M., Kim J. Activity of TSC2 is inhibited by AKT-mediated phosphorylation and membrane partitioning. *J. Cell Biol.* 2006;173(4):279-89.
52. Vander Haar E., Lee S.I., Bandhakavi S., Griffin T.J., Kim D.H. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40. *Nat. Cell Biol.* 2007;9(5):316-23.
53. Xie J., Johnson R.L., Zhang X., Bare J.W., Waldman F.M. Mutations of the PATCHED gene in several types of sporadic extracutaneous tumors. *Cancer Res.* 2007; 57(6):23690-72.
54. Saydam O., Shen Y., Wьrdinger T., Senol O., Boke E. Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing Ecadherin and activating the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Mol. Cell Biol.* 2009;29(4):5923-40.
55. Zhou L., Ercolano E., Ammoun S., Schmid M.C., Barczyk M.A. Merlin-deficient human tumors show loss of contact inhibition and activation of Wnt/ β -catenin signaling linked to the PDGFR/Src and Rac/PAK pathways. *Neoplasia.* 2011;13(3):1101-12.
56. Wen P.Y., Quant E., Drappatz J., Beroukhir R., Norden A.D. The Relationship between APC-gen expression and tumor progression. *J. Neurooncol.* 2010;99(5):365-78.
57. Phillippon J., Foncin J.F., Grob R., Srour A., Poisson M., Pertuiset B.F. Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. *Neurosurgery.* 2002; 14(1): 295-301.
58. Provias J., Claffey K., delAguila L., Lau N., Feldkamp M., Guha A. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery.* 2007; 40(1): 1016-26.
59. Lamszus K., Lengler U., Schmidt N.O. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery.* 2000;46(4): 938-47.
60. Chamberlain M.C. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J. Neurosurg.*2009;84(5): 33-736.
61. Chamberlain M.C. Intracerebral meningiomas. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2004;6: 297-305.
62. Zeidman L.A., Ankenbrandt W.J., Paleologos N., Vick N.A. Analysis of growth rate in non-operated meningiomas. *Neurology.* 2006;66(1): 400-12.
63. Chamberlain M.C., Blumenthal D.T. Intracranial meningiomas: diagnosis and treatment. *Expert Rev. Neurother.* 2004;4:641-648.
64. Schrell U.M., Rittig M.G., Anders M., Koch U.H., Marschalek R., Kiesewetter F. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J. Neurosurg.* 2007;86(3):840-4.
65. Chamberlain M.C., Tsao-Wei D.D., Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology.* 2004;62(5):1210-2.
66. Chamberlain M.C., Tsao-Wei D.D., Groshen S. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *J. Neurooncol.* 2006;78(6): 271-6.

67. Wen PY, Yung WKA, Lamborn KR, Cloughesy TF, DeAngelis LM, Fine HA, et al: Phase II study of imatinib mesylate (ST1571) for patients with recurrent meningiomas (NABTC 01-08). 2006; presented at *Society for Neuro-Oncology Annual Meeting*.

68. Lamszus K., Lengler U., Schmidt N.O., Stavrou D., Ergun S., Westphal M. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery*. 2011;46:938-48.

69. Folkman J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2006;57(2):1-18.

70. Jain R.K., Duda D.G., Clark J.W., Loeffler J.S. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006;3:24-40.

71. Provias J., Claffey K., delAguila L., Lau N., Feldkamp M., Guha A. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery*. 2011;40(5):1016-26.

72. Camphausen K., Tofilon P.J. Combining radiation and molecular targeting in cancer therapy. *Cancer Biol. Ther.* 2014;3:247-50.

73. Graner M.W., Bigner D.D. Therapeutic aspects of chaperones/heatshock proteins in neuro-oncology. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;6:679-95.

Сведения об авторах:

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: edmoilers@mail.ru;

Белых Евгений Георгиевич, ассистент курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: e.belykh@yandex.ru;

Яруллина Анна Исмаиловна, аспирантка курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: ayarullina@yandex.ru.