

УДК 616–006.484.04

УЧАСТИЕ СУБВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ МОЗГА В РАЗВИТИИ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2024 г. А. В. Ревещин^{1, *}, Г. В. Павлова^{1, 2, 3}

¹ФГБУН “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской Академии Наук”, Москва, Россия

²ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко” Минздрава России, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

*e-mail: revishchin@mail.ru

Поступила в редакцию 03.09.2023 г.

После доработки 05.10.2023 г.

Принята к публикации 01.12.2023 г.

Глиобластома (ГБМ) — злокачественная опухоль со средней выживаемостью 15–16 месяцев при стандартном лечении; однако случаи успешного лечения дают надежду на то, что более глубокое понимание патологии улучшит прогноз. Глиальные опухоли содержат клоногенные клетки (клетки, способные образовывать колонии в культуральной среде) с высоким пролиферативным потенциалом, а их потомки обладают широким спектром возможной дифференцировки; данные клоногенные клетки в настоящее время рассматриваются как стволовые клетки глиомы (ГСК). В норме и патологии во взрослом мозге существуют зоны, которые содержат пролиферирующие нейральные стволовые клетки (НСК) и их потомки — начавшие дифференцировку прогениторные клетки. Одна из таких зон, лежащая на латеральной стенке бокового желудочка, называемая субвентрикулярной зоной бокового желудочка (СВЗ), привлекает большое внимание в связи с ее значением для глиомогенеза. Многочисленные исследования показали, что интенсивный обмен сигнальными молекулами и клетками между ГБМ и СВЗ приводит к ускорению роста опухоли и повышению риска рецидивов. Результаты исследований указывают на возможности разработки новых, более действенных стратегий борьбы с этим опасным заболеванием с учетом знаний о роли СВЗ в развитии этой патологии.

Ключевые слова: глиома, глиобластома, субвентрикулярная зона, стволовая клетка, нейрогенез, субвентрикулярная зона

DOI: 10.31857/S0044467724010037

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

2D-DIGE	— техника двумерного (2D) гель-электрофореза
CD133	— проминин-1
CDK6	— циклинзависимая киназа 6 — Cyclin-dependent kinase 6
CXCL12	— хемокин подсемейства CXC, синоним SDF-1
CXCR4	— рецептор хемокина CXCL12
DCX	— даблкортин
DOT1L	— гистонлизинметилтрансфераза, регулирует теломерные гены, метилирует гистон H3K79
GFAP	— глиальный кислый фибриллярный белок
GFP	— зеленый флуоресцентный белок
IDH1	— ген, кодирующий фермент изоцитратдегидрогеназу
PSA-NCAM	— полисиалилированная молекула адгезии нейрональных клеток
SDF-1	— фактор 1 стромальных клеток
SOCS3	— супрессор передачи сигналов цитокинов 3
SOX2	— транскрипционный фактор, необходимый для поддержания стволовых клеток
SQLE	— сквален-монооксигеназа, участвует в регуляции биосинтеза стерола
БП	— выживание без прогрессирования
ГБМ	— глиобластома
ГСК	— стволовая клетка глиомы
MPT	— магниторезонансная томография
НСК	— нейральная стволовая клетка
ОВ	— общее выживание
СВЗ	— субвентрикулярная зона

ВВЕДЕНИЕ

Открытие пролиферативных зон взрослого мозга млекопитающих позволяет по-новому интерпретировать функционирование мозговой ткани в норме и при патологии (Корочкин и др., 2005). Во взрослом мозге млекопитающих, и в том числе человека, были обнаружены пролиферирующие нейральные стволовые клетки (НСК), которые в результате асимметричного деления дают начало прогениторным клеткам — незрелым клеткам, начавшим дифференцировку в том или ином направлении. При определенных условиях эти прогениторные клетки способны участвовать в восстановлении после травм и замещать стареющие и погибающие клетки мозга (Revishchin et al., 2008). Были идентифицированы многочисленные геномные механизмы, контролирующие пролиферацию стволовых клеток и дифференцировку прогениторных клеток (Павлова и др., 2008). В то же время показано участие стволовых клеток в генезе злокачественных опухолей. Гипотеза о существовании стволовых клеток опухоли была основана на ранних экспериментах по трансплантации лейкозных клеток, в которых было показано, что одна клетка может инициировать раковый трансплантат (Furth et al., 1937). Существование опухолевых стволовых клеток как родоначальников опухоли предлагает новые направления исследований функционирования, развития и патологии мозга (Sanai et al., 2005).

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ГЛИОМЫ

Мультиформная глиобластома (ГБМ) — опухоль головного мозга, которая является, по классификации ВОЗ, самой злокачественной формой глиомы (4 степень злокачественности). ГБМ характеризуется гетерогенностью, резистентностью к терапии и рецидивирующим ростом. Это наиболее агрессивная из всех известных глиом, при которой период выживаемости у пациентов с момента постановки диагноза в большинстве случаев составляет менее одного года (Ichimura et al., 2004). Для разработки методов лечения этой опухоли решающее значение имеет идентификация наиболее результативных мишеней терапевтических воздействий. В этом отношении большие надежды дает концепция стволовых клеток опухоли (Sanai et al., 2005). Культивирование клеток мультиформной глиобластомы человека в 3D-системе меноклональной культуры нейросфер показало наличие в этих культурах клеток со свойствами стволовых (Ignatova et al., 2002). Подобно клет-

кам пролиферативных зон здорового мозга, глиальные опухоли содержат клоногенные клетки, которые описаны как НСК-подобные клетки, потомки которых экспрессируют отдельные признаки нейрональной или глиальных программ (Yip et al., 2003). Эти клоногенные клетки, как и НСК, обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью производить прогениторные клетки, обладающие широким спектром возможной дифференцировки. В настоящее время эти клетки рассматриваются как стволовые клетки глиомы (ГСК). Именно эти клетки становятся целью для антиопухолевой терапии (Mattei et al., 2021).

Накопленные знания о физиологии и функционированию нейральных стволовых клеток имеют большое практическое значение для разработки новых подходов к лечению злокачественных опухолей, и в частности опухолей головного мозга. Одним из направлений может стать адресная терапия, нацеленная на торможение пролиферации ГСК, посредством стимуляции их дифференцировки и потери стволового статуса (Pavlova et al., 2022).

Наличие во взрослом мозге пролиферативных зон, содержащих стволовые клетки, поднимает вопрос об их взаимоотношениях со злокачественными опухолями, и в частности с глиомами. Этот вопрос важен как в отношении выяснения инициализирующих клеток глиом, так и в отношении влияния пролиферативных зон на рост опухоли. Этим вопросам посвящено много работ, основные результаты которых изложены в настоящем обзоре.

Многочисленные исследования показали, что ГСК во многом схожи с НСК в СВЗ. И те и другие экспрессируют нестин, имеют способность к пролиферации, высокую подвижность, разнообразное потомство, связь с сосудистой сетью и другими компонентами микроокружения (Matarredona et al., 2019).

Полногеномные скрининги НСК и ГСК с помощью CRISPR-Cas9 выявили несколько генетических сходств стволовых клеток GBM (ГСК) и НСК (MacLeod et al., 2019). SOCS3 — модуляторный белок, который отвечает за поддержание статуса НСК как стволовых клеток (Cao et al., 2006). Ген этого белка (*SOCS3*) был идентифицирован как ключевой (fitness gene), специфичный для GBM (MacLeod et al., 2019). Потеря

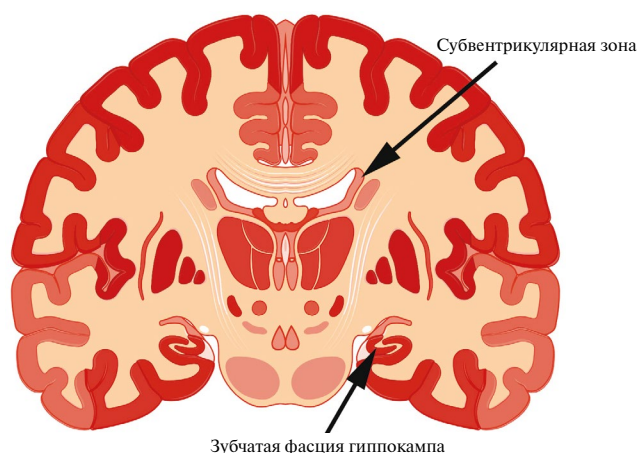


Рис. 1. Схема расположения субвентрикулярной зоны (SVZ) и зубчатой фасции гиппокампа на фронтальном срезе мозга человека. Рисунок выполнен с использованием ресурса BioRender <https://ikt-masterilki.ru/biorender/>

Fig. 1. Diagram of the location of the subventricular zone (SVZ) and fascia dentata of the hippocampus on a frontal section of the human brain. The drawing was made using the BioRender resource <https://ikt-masterilki.ru/biorender/>

функции SOCS3 приводит к подавлению множества ключевых генов ГСК, усилению маркеров нейральных предшественников и в конечном счете – к потере пролиферативного потенциала и стволового статуса. SOX2 – еще один важный транскрипционный фактор НСК, который является высокоэффективным ключевым геном как для НСК, так и для ГБМ (Zhang et al., 2014). Обнаружены и другие гены с аналогичными показателями экспрессии в НСК и ГСК: SQLE, CDK6 и DOT1L (MacLeod et al., 2019).

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗОНЫ ВЗРОСЛОГО МОЗГА

С точки зрения онкогенеза наибольший интерес представляет субвентрикулярная пролиферативная зона латеральных желудочков (SVZ). Эта область основательно изучена в мозге грызунов. В исследовании на мышах клональный анализ *in vivo* показал, что НСК составляют 0.2–0.4% клеток SVZ (Morshead et al., 1998). Было показано, что постнатально НСК в SVZ продолжают делиться с образованием дочерних прогениторных клеток (клеток-предшественников), которые впоследствии превращаются либо в нейроны, либо в астроциты, либо в олигодендроциты (Gage et al., 1995; Levison et al., 1993).

SVZ отделена от просвета желудочка эпендимой – монослоем выстилающих желудоч-

ки эпендимокитов, несущих микровилярные выросты, направленные в полость желудочка. Субэпендимальный слой грызунов содержит 3 класса клеток (Doetsch et al., 1999). Клетки класса В содержат глиальный маркер – глиальный кислый фибриллярный белок (glial fibrillary acidic protein – GFAP). Они окружают каналы (так называемые роstralные миграционные потоки), по которым клетки класса А, являющиеся молодыми нейробластами, мигрируют в обонятельную луковицу. Клетки В делятся редко (и это деление асимметрично), давая начало интенсивно пролиферирующим «мультипликативным» клеткам С (прогениторные клетки или клетки-предшественники), которые в дальнейшем превращаются в клетки класса А, большинство которых мигрирует в обонятельную луковицу (Doetsch et al., 1999; Gleeson et al., 1999; Rousselot et al., 1995). Геминативная зона существует и в субвентрикулярной зоне мозга человека (рис. 1), однако она сильно отличается от SVZ грызунов (Eriksson et al., 1998; Kam et al., 2009; Sanai et al., 2004). Она содержит 4 слоя (рис. 2). Эпендимальный слой (слой I) выстилает границу желудочков и паренхимы мозга. С эпендимальным граничит отсутствующий у грызунов гиподульный слой (слой II), который состоит из базальных отростков эпендимальных клеток, отростков астроцитов и редких тел астроцитов. Глубже находится «астроцитарная лента» (слой III) – слой клеток, несущих маркеры астроцитов. Это пролиферативная область, где расположены астроцитоподобные клетки. Некоторые из этих астроцитов обладают свойствами НСК, но небольшое количество прогениторных клеток и мигрирующих нейробластов позволяет предположить, что большинство этих предполагаемых НСК в головном мозге взрослого человека находятся в состоянии покоя (Eriksson et al., 1998; Kam et al., 2009; Sanai et al., 2004). Слой IV является переходной зоной к паренхиме головного мозга. В этой области много миелинизированных нейронных отростков и тел нейронов (Quinones-Hinojosa et al., 2006). Количество пролиферирующих клеток и клеток с морфологией и экспрессией маркеров мигрирующих молодых нейронов, таких как даблкортин (DCX), в SVZ человека намного ниже, чем у грызунов (клетки типа А) (Quinones-Hinojosa et al., 2006; Sanai et al., 2007; Sanai et al., 2004). В SVZ человека роstralный миграционный поток слабо выражен, и его существование остается весьма спорным (Wang et al., 2011). Немногочисленные клетки, содер-

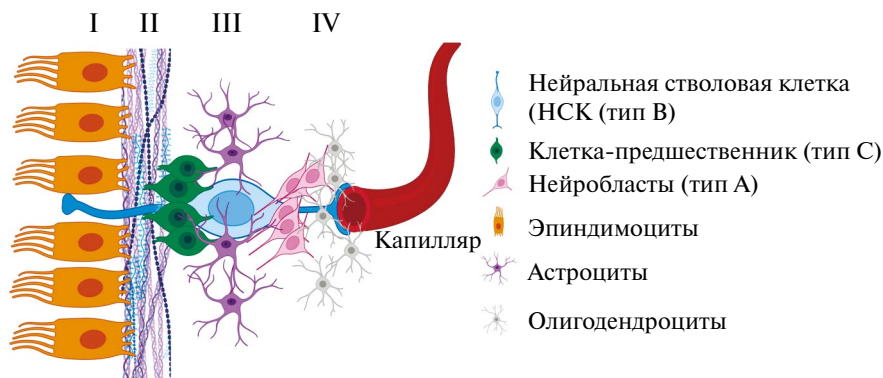


Рис. 2. Схема расположения клеток субвентрикулярной зоны мозга взрослого человека. Вверху указаны положения слоев: I – монослой эндимальных клеток, II – промежуточный гиподендральный слой, III – полоска тел астроцитов IV – переходная зона. Рисунок выполнен с использованием ресурса BioRender <https://ikt-masterilki.ru/biorender/>

Fig. 2. Diagram of the arrangement of cells in the subventricular zone of the adult human brain. The positions of the layers are indicated at the top: I – monolayer of ependymal cells, II – intermediate hypodendritic layer, III – strip of astrocyte bodies IV – transition zone. The drawing was made using the BioRender resource <https://ikt-masterilki.ru/biorender/>

жащие маркеры нейробластов, не мигрируют в обонятельную луковицу, являющуюся основным местом назначения нейробластов у грызунов и обезьян (Kornack et al., 2001). Анализ клеток обонятельной луковицы человека с помощью углерода- ^{14}C подтверждает незначительную пролиферацию нейронов в этой области взрослого мозга ((Bergmann et al., 2012).

Ernst с соавт. (Ernst et al., 2014), используя гистологический подход и методы датирования углеродом-14, показали, что у взрослых людей новые нейроны мигрируют в примыкающее к СВЗ полосатое тело, где интегрирующиеся нейробласты, по-видимому, становятся интернейронами. Действительно, в стриатуме рядом с СВЗ были обнаружены клетки, меченные ^{14}C , коэкспрессирующие маркеры нейробластов DCX и PSA-NCAM, а также кальренин и нейропептид Y. Размер обновляющейся популяции нейронов во взрослом возрасте по результатам математического моделирования этого процесса составил 25% при средней скорости обновления нейронов в пределах этой популяции, составлявшей 2.7% в год (Ernst et al., 2014). Однако потенциал нейрогенеза в полосатом теле взрослого человека подвергается сомнению. Так, Wang с соавт. (Wang et al., 2014) подсчитывали количество интрастриарных нейронов, содержащих транскрипционный фактор Sp8, экспрессирующийся в обонятельной луковице и в идентифицированном ими переднем миграционном потоке. На основании очень малого количества Sp8-иммунопозитивных нейронов авторы делают вывод о чрезвычайно малом количестве обновляющихся нейронов в стриатуме взрослого человека (Wang et al., 2014).

ВЛИЯНИЕ БЛИЗОСТИ СВЗ НА РОСТ ГЛИОМЫ

Взаимное расположение СВЗ и глиальных опухолей давно вызывает интерес в связи с предположением, что глиомы возникают из трансформированных эндогенных стволовых клеток, которые во взрослом мозге локализованы в пролиферативных зонах СВЗ и субгранулярного слоя зубчатой фасции гиппокампа (Sanai et al., 2005). Ellingson с соавт. (Ellingson et al., 2013) проводили ретроспективный анализ данных 507 пациентов с гистологически подтвержденной глиобластомой (глиомой 4 степени злокачественности). МРТ-исследование сочетали с данными по возрасту, степени резекции и несколькими молекулярными показателями. По результатам этого исследования оказалось, что большинство глиобластом прорастали в перивентрикулярные области белого вещества, прилегающие к СВЗ. Интенсивность роста глиом, а также молекулярные особенности и прогноз выживаемости пациентов варьировали в связи с локализацией опухоли (Ellingson et al., 2013).

По данным Jafri с соавт. (Jafri et al., 2013), обследование первичной локализации опухоли относительно СВЗ и новой коры у 91 пациента с помощью МРТ показало снижение продолжительности общего выживания после постановки диагноза (ОВ) у больных с опухолью, контактировавшей с СВЗ (Jafri et al., 2013). Kimura с соавт. в исследовании на 49 пациентах не подтвердили наличие связи течения рецидивов с первичным положением опухоли относительно СВЗ (Kimura et al., 2013). Однако Adeberg с соавт. на основании обследования 607 пациентов с ГБМ под-

твердили связь контакта СВЗ с опухолью с более короткой ОВ (Adeberg et al., 2014). Liu с соавт. (Liu et al., 2016) уточнили определение вовлечения СВЗ в зону опухоли. Используя параметр кратчайшего расстояния от центра опухоли до края боковых желудочков, они показали, что для глиом низкой степени злокачественности прогноз ухудшается с уменьшением расстояния до желудочков (Liu et al., 2016). Исследование Ahmadipour с соавт., которые проанализировали данные 207 пациентов с диагнозом «глиобластома», также показало, что вовлечение СВЗ в зону опухоли сокращало ОВ до 7.8 ± 7.0 месяцев с 13.9 ± 10.1 в контроле (Ahmadipour et al., 2020). При этом наличие мутации гена IDH1, ассоциированной с диффузными глиомами II и III степени, и отсутствие вовлечения СВЗ в опухоль улучшают прогноз, тогда как «дикий тип» гена IDH1 с вовлечением СВЗ значительно ухудшает его у всех пациентов. Более того, у пациентов с глиобластомой, не контактирующей с СВЗ, мутация гена белка IDH1, сочетающаяся с расстоянием между опухолью и СВЗ > 10 мм, имеет лучшие показатели ОВ и выживание без прогрессирования (ВБП). Аллель «дикого типа» IDH1 и расстояние от опухоли до СВЗ от 0 до 10 мм указывают на более низкую ОВ и ВБП (Zhang et al., 2021). Недавнее исследование Kim с соавт. (Kim et al., 2023) показало, что расстояние СВЗ от края опухоли является независимым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с IDH-глиобластомой «дикого типа».

Таким образом, МРТ-обследование пациентов до и после хирургической операции с оценкой расстояния от края или центра опухоли до пролиферативных зон мозга (СВЗ и субгранулярного слоя зубчатой фасции гиппокампа) может быть использовано для прогноза выживания и перспектив рецидивов.

Влияние близости глиомы к СВЗ проявляется на молекулярном уровне. Близкие к СВЗ глиомы (ГБМ+СВЗ) отличаются от далеко расположенных (ГБМ–СВЗ) экспрессией нескольких белков, важных для патологического процесса. Gollapalli с соавт. (Gollapalli et al., 2017) провели сравнительное протеомное исследование сыворотки крови и фрагментов ткани опухоли у пациентов ГБМ+СВЗ и ГБМ–СВЗ. Анализ сыворотки крови пациентов с ГБМ с использованием 2D-DIGE выявил дифференциальную экспрессию четырех белков: гемопексина (HPX), аполипопротеина А1 (APOA1), альфа-1-антихимотрипсина (SERPINA3) и сывороточного

альбумина (ALB). Гемопексин защищает клетки от гем-опосредованного окисления и играет важную роль в дифференцировке олигодендроцитов и формировании миелиновой оболочки. Выявленные различия предположительно связаны с большей агрессивностью и большей защищенностью от апоптоза ГБМ+СВЗ, по сравнению с опухолями ГБМ–СВЗ (Gollapalli et al., 2017).

Анализ протеома ткани ГБМ+/-СВЗ выявил значительные различия в экспрессии белков во многих важных метаболических путях. Многие белки, связанные с системой свертывания крови, оказались повышены в ГБМ+СВЗ, по сравнению с ГБМ–СВЗ. Ингибиторы протеазы, такие как альфа-2-макроглобулин (A2M), альфа-1-антитрипсин (SERPINA1) и антитромбин-III (SERPINC1), связанные с системой свертывания крови, повышены в опухолях ГБМ+СВЗ, по сравнению с ГБМ–СВЗ. Показаны повышенные уровни альфа-3 (VI) цепи коллагена и фибронектина в опухолях ГБМ+СВЗ, что коррелирует с их повышенной инвазивностью, по сравнению с опухолями ГБМ–СВЗ. Уровни тенасцина-С были повышены как в опухолях ГБМ+СВЗ, так и в опухолях ГБМ–СВЗ, по сравнению с перитуморальной тканью, но в ГБМ+СВЗ он все же был выше, чем в опухолях ГБМ–СВЗ. Показан также повышенный уровень регуляции тимозин бета-4-подобного белка 3 у пациентов с ГБМ+СВЗ, по сравнению с ГБМ–СВЗ (Gollapalli et al., 2017).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СВЗ И ГЛИОМЫ

Исследования на экспериментальных моделях глиом на животных подтвердили влияние близости глиом к СВЗ как фактор, ускоряющий рост опухоли. Кроме того, эти эксперименты показали также и наличие обратного влияния опухоли на СВЗ.

Ripari с соавт. (Ripari et al., 2021) получали клетки из опухолевой ткани ГБМ пациентов, маркировали их геном зеленого флуоресцентного белка (GFP) либо люциферазы и имплантировали в проксимальные, промежуточные и дистальные относительно СВЗ области головного мозга мышей с подавленным иммунитетом. Опухоли ГБМ, расположенные проксимально к СВЗ, демонстрировали более высокий уровень пролиферации и роста, чем опухоли, удаленные от СВЗ, что сопровождалось снижением медианы выживаемости. Эта модель, таким образом, воспроизводит клинические аспекты влияния близости ГБМ

к СВЗ в отношении повышенного роста опухоли и снижения выживаемости. Кроме того, в экспериментах показано, что наличие и близость опухолевой массы негативно влияет на пролиферацию и нейрогенез в СВЗ (Ripari et al., 2021).

В других экспериментах также было показано обратное влияние глиомы на близлежащую СВЗ. Vexell с соавт. имплантировали в стриатум крыс клетки линии глиомы крыс N32, помеченные с помощью вирусной конструкции флуоресцентным белком DsRed2. По мере роста опухоли в СВЗ наблюдали падение числа пролиферирующих клеток, которому сопутствовало увеличение числа клеток, иммунореактивных по двум маркерам мигрирующих нейробластов — даблкортину (DCX) и полисиалилированных молекул адгезии нервных клеток (PSA-NCAM). Большое количество нейробластов наблюдали в зоне между опухолью и СВЗ, которая, как считают авторы, является источником этих клеток (Vexell et al., 2007). Ripari с соавт. (Ripari et al., 2021) в упомянутой выше работе подтвердили это влияние: количество пролиферирующих, прогениторных и мигрирующих клеток в СВЗ мышей-реципиентов снижалось в случае проксимальных имплантаций. В случае проксимального расположения опухоли в СВЗ снижалось также количество SOX2- и GFAP-иммунопозитивных клеток (Ripari et al., 2021).

Перекрестные влияния глиом и СВЗ на поведение незрелых мигрирующих клеток осуществляется с участием сигнальных молекул и экзосом, однако показано также явление миграции клеток между ними. Давно известно, что стволовые клетки, включая НСК, обладают тропизмом к локальным патологиям, и в частности к злокачественным опухолям мозга (Yip et al., 2003). Было показано, что НСК крысы и человека, инъецированные в экспериментально инициированную в мозге крыс глиому, экстенсивно распределяются в теле опухоли, а также «преследуют» агрессивно мигрирующие в окружающую паренхиму мозга опухолевые клетки. Будучи инъецированы поодаль (в том числе и в противоположное полушарие), НСК мигрируют по направлению к телу опухоли. Более того, НСК, введенные в кровь, также накапливались в глиоме. В этой работе также было показано, что НСК, экспрессирующие терапевтический трансгенный белок цитозиндеаминазу, сохраняют свою способность к преследованию опухолевых клеток и, таким образом, могут быть использованы в противоопухолевой терапии как средство до-

ставки антиопухолевых препаратов к терапевтическим мишеням (Aboody et al., 2000). Позднее это свойство НСК было подтверждено по отношению к спонтанно возникающим опухолям (Burns et al., 2003).

Опухолевым тропизмом обладают не только экзогенные, но и эндогенные НСК. Проводили исследование с использованием мышей, трансгенных по GFP, где ген GFP был поставлен под контроль промотора нестина, что позволяло сфокусировать его экспрессию только в нейральных стволовых клетках. Спустя 14 дней после имплантации клеток глиобластомы линии G261, меченных красным флуоресцентным белком (RFP), в полосатое тело таких трансгенных мышей, нестин-GFP-клетки окружали индуцированную RFP-опухоль в несколько слоев. Источником клеток была СВЗ (Glass et al., 2005). Интересно, что накопление эндогенных НСК и прогениторов в опухоли увеличивало продолжительность выживания подопытных животных, а кокультивирование клеток линии G261 с нейральными прогениторами замедляло размножение опухолевых клеток и вызывало их апоптоз (Glass et al., 2005). Интересно отметить, что эти результаты в совокупности с более ранними экспериментами *in vivo* (Staflin et al., 2004) и *in vitro* (Weinstein et al., 1990) противоречат упомянутым выше результатам более поздних работ, показавших ускорение роста опухолей, инокулированных ближе к СВЗ (Ripari et al., 2021).

В настоящее время известно несколько возможных механизмов, ответственных за миграцию НСК в опухоль. Одним из важнейших является хемокиновая ось SDF-1—CXCR4 (Allport et al., 2004; Ehtesham et al., 2004). Было показано, что клетки астроцитомы экспрессируют Grade-зависимое количество хемокина SDF-1 (CXCL12) и рецептора CXCR4 (Rempel et al., 2000), а клетки глиомы экспрессируют рецептор CXCR4 (Ehtesham et al., 2006). Интересно, что сами опухолевые клетки используют такой же механизм миграции при инвазии (Goffart et al., 2015; Kucia et al., 2005; Zhang et al., 2005).

В ряде работ показана также миграция ГСК в обратном направлении из опухоли в СВЗ. Kroonen с соавт. (Kroonen et al., 2011) показал, что некоторые клетки глиобластомы человека, инъецированные в полосатое тело мышей с иммунодефицитом, проявляют тропизм к СВЗ. Там, подобно собственным НСК мышей, эти

ГСК человека затем мигрировали в сторону обонятельных лукович. В свою очередь, клетки глиобластомы, выделенные из СВЗ и обонятельных лукович мышей-реципиентов, проявляют высокую онкогенность при вторичной инъекции в мозг другой мыши. Авторы делают вывод, что СВЗ может служить резервуаром для мигрировавших туда клеток, которые могут инициировать рак (Kroonen et al., 2011).

При иммуногистохимическом исследовании мозга семи пациентов с глиобластомой было показано, что у шести из них ГСК присутствуют в СВЗ на расстоянии от тела опухоли (Hira et al., 2021). ГСК при этом идентифицировали по экспрессии CD133, SOX2 и CD9. В отличие от них, НСК окрашивались только на CD133 и SOX2. Эти данные позволили авторам предположить, что ГСК в нише СВЗ из-за их локализации вдали от тела опухоли могут быть защищены от лучевой терапии и химиотерапии, а также от хирургической резекции и, таким образом, могут способствовать рецидиву опухоли после лечения (Hira et al., 2021).

В экспериментах *in vivo* Goffart с соавт. (Goffart et al., 2017) показали, что ГСК (клетки линии GB138), после имплантации в стриатум мыши мигрировавшие в СВЗ, были более радиорезистентны, чем ГСК, расположенные в теле опухоли. В экспериментах *in vitro* было показано, что культивирование в среде, кондиционированной клетками СВЗ, приводит к повышению радиорезистентности ГСК. Авторам удалось показать как *in vitro*, так и *in vivo*, что радиорезистентность опосредуется выделяемым НСК СВЗ хемокином CXCL12 (SDF1). Таким образом, было показано, что CXCL12 может действовать как радиозащитный хемокин для клеток GBM (Goffart et al., 2017).

Понимание роли взаимодействия СВЗ с ГБМ имеет большое клиническое значение. Представляется логичным для повышения эффективности терапии ГБМ применять облучение СВЗ для снижения вероятности рецидива опухоли. В метаанализе четырех исследований, в которых наблюдалось влияние высокой дозы облучения на прогноз, увеличение дозы облучения ипсилатеральной СВЗ значительно увеличивало выживание без прогрессирования (ВБП), но не приводило к значительному улучшению общей выживаемости (ОВ) (Susman et al., 2019). Доза облучения контралатеральной СВЗ существенно не улучшала ВБП. Gupta T. с соавт. (Gupta et

al., 2012) обнаружили повышенную ОВ с повышением дозы облучения ипсилатеральной СВЗ, но снижение ОВ с понижением дозы облучения в контралатеральной СВЗ. Rizzo с соавт. (Rizzo et al., 2014) показали, что увеличение дозы двустороннего облучения СВЗ прямо коррелирует с увеличением ВБП и ОВ.

Chen с соавт. (Chen et al., 2013) проводили метаанализ результатов лечения 116 пациентов с диагнозом ГБМ, которые после хирургического лечения подвергались адъювантной лучевой терапии с дозами до 60 Гр и сопутствующим назначением темозоломида. Анализ показал, что более высокая доза облучения ипсилатеральной СВЗ была связана с улучшением ВБП и ОВ у пациентов с ГБМ, перенесших тотальную резекцию опухоли, без негативного влияния на общий статус онкологического больного (Karnofsky Performance Status) (Chen et al., 2013).

Эти данные указывают на потенциальные возможности для применения облучения областей СВЗ с повышением показателей выживания и подчеркивают важность дальнейшего изучения взаимосвязей ГБМ и СВЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем далеком не полном обзоре изложены литературные данные, которые позволяют получить представление об интенсивном молекулярном и клеточном взаимодействии ГБМ с СВЗ, существенно влияющем на процесс развития глиомы. Исследователи предполагают различные механизмы терапевтически значимых взаимодействий. Например, возможно, что миграция НСК из субвентрикулярной области дает начало глиоме, а рост опухоли «притягивает» к ней дополнительные НСК из СВЗ, увеличивая тем самым ее агрессивность. Возможно, также существуют и другие еще неизвестные виды взаимодействия, которые еще предстоит изучить и выявить их значение для роста, терапевтической устойчивости и интенсивности диссеминации (диффузно-проникающего роста) глиомы. В этих исследованиях особое внимание заслуживают стволовые клетки глиомы и СВЗ (НСК и ГСК). Также важно развивать поиск новых средств подавления пролиферативного потенциала, которые должны быть нацелены не только на ГСК тела опухоли, но и на опухолевые клетки, проникающие в СВЗ, при этом данные подходы терапии не должны затрагивать собственно НСК.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, грант № 075–15–2021–1343.

ЛИТЕРАТУРА

- Корочкин Л. И., Ревущин А. В., Охотин В. Е. Нейральные стволовые клетки, их значение в восстановительных процессах в нервной системе. Морфология. 2005. 127 (3): 7–16.
- Павлова Г. В., Охотин В. Е., Корочкин Л. И., Ревущин А. В. Геномная регуляция судьбы нейральных стволовых клеток млекопитающих. Генетика. 2008. 44 (3): 293–299.
- Aboody K. S., Brown A., Rainov N. G., Bower K. A., Liu S., Yang W., Small J. E., Herrlinger U., Ourednik V., Black P. M., Breakefield X. O., and Snyder E. Y. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000. 97(23): 12846–12851.
- Adeberg S., Bostel T., Konig L., Welzel T., Debus J., and Combs S. E. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? Radiat Oncol. 2014. 9 (95).
- Ahmadipour Y., Krings J. I., Rauschenbach L., Gembruch O., Chihi M., Darkwah Oppong M., Pierścianek D., Jabbarli R., Sure U., and El Hindy N. The influence of subventricular zone involvement in extent of resection and tumor growth pattern of glioblastoma. Innov Surg Sci. 2020. 5 (3–4): 127–132.
- Allport J. R., Shinde Patil V. R., and Weissleder R. Murine neuronal progenitor cells are preferentially recruited to tumor vasculature via alpha4-integrin and SDF-1alpha-dependent mechanisms. Cancer Biol Ther. 2004. 3 (9): 838–844.
- Bergmann O., Liebl J., Bernard S., Alkass K., Yeung M. S., Steier P., Kutschera W., Johnson L., Landen M., Druid H., Spalding K. L., and Frisen J. The age of olfactory bulb neurons in humans. Neuron. 2012. 74 (4): 634–639.
- Bexell D., Gunnarsson S., Nordquist J., and Bengzon J. Characterization of the subventricular zone neurogenic response to rat malignant brain tumors. Neuroscience, 2007. 147 (3): 824–832.
- Burns M. J., and Weiss W. Targeted therapy of brain tumors utilizing neural stem and progenitor cells. Front Biosci. 2003. 8: 228–234.
- Cao F., Hata R., Zhu P., Ma Y. J., Tanaka J., Hanakawa Y., Hashimoto K., Niinobe M., Yoshikawa K., and Sakanaka M. Overexpression of SOCS3 inhibits astroglialogenesis and promotes maintenance of neural stem cells. J Neurochem. 2006. 98 (2): 459–470.
- Chen L., Guerrero-Cazares H., Ye X., Ford E., McNutt T., Kleinberg L., Lim M., Chaichana K., Quinones-Hojosa A., and Redmond K. Increased subventricular zone radiation dose correlates with survival in glioblastoma patients after gross total resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013. 86 (4): 616–622.
- Doetsch F., Caille I., Lim D. A., Garcia-Verdugo J. M., and Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. Cell. 1999. 97 (6): 703–716.
- Ehteshami M., Winston J. A., Kabos P., and Thompson R. C. CXCR4 expression mediates glioma cell invasiveness. Oncogene. 2006. 25 (19): 2801–2806.
- Ehteshami M., Yuan X., Kabos P., Chung N. H., Liu G., Akasaki Y., Black K. L., and Yu J. S. Glioma tropic neural stem cells consist of astrocytic precursors and their migratory capacity is mediated by CXCR4. Neoplasia. 2004. 6 (3): 287–293.
- Ellingson B. M., Lai A., Harris R. J., Selfridge J. M., Yong W. H., Das K., Pope W. B., Nghiemphu P. L., Vinters H. V., Liao L. M., Mischel P. S., and Cloughesy T. F. Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. AJNR Am J Neuroradiol. 2013. 34 (3): 533–540.
- Eriksson P. S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A. M., Nordborg C., Peterson D. A., and Gage F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med. 1998. 4 (11): 1313–1317.
- Ernst A., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Perl S., Tisdale J., Possnert G., Druid H., and Frisen J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. Cell. 2014. 156 (5): 1072–1083.
- Furth J., Kahn M. C., and Breedis C. The Transmission of Leukemia of Mice with a Single Cell. Am J Cancer. 1937. 31: (276–282).
- Gage F. H., Ray J., and Fisher L. J. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. Annu Rev Neurosci. 1995. 18: 159–192.
- Glass R., Synowitz M., Kronenberg G., Walzlein J. H., Markovic D. S., Wang L. P., Gast D., Kiwit J., Kempermann G., and Kettenmann H. Glioblastoma-induced attraction of endogenous neural precursor cells is associated with improved survival. J Neurosci. 2005. 25 (10): 2637–2646.
- Gleeson J. G., Lin P. T., Flanagan L. A., and Walsh C. A. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. Neuron. 1999. 23 (2): 257–271.
- Goffart N., Kroonen J., Di Valentin E., Dedobbeleer M., Denne A., Martinive P., and Rogister B. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling. Neuro Oncol. 2015. 17 (1): 81–94.
- Goffart N., Lombard A., Lallemand F., Kroonen J., Nassen J., Di Valentin E., Berendsen S., Dedobbeleer M., Willems E., Robe P., Bours V., Martin D., Martinive P., Maquet P., and Rogister B. CXCL12 mediates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone. Neuro Oncol. 2017. 19 (1): 66–77.
- Gollapalli K., Ghantasala S., Kumar S., Srivastava R.,

- Rapole S., Moiyadi A., Epari S., and Srivastava S. Subventricular zone involvement in Glioblastoma – A proteomic evaluation and clinicoradiological correlation. *Sci Rep*. 2017. 7 (1): 1449.
- Gupta T., Nair V., Paul S.N., Kannan S., Moiyadi A., Epari S., and Jalali R. Can irradiation of potential cancer stem-cell niche in the subventricular zone influence survival in patients with newly diagnosed glioblastoma? *J Neurooncol*. 2012. 109 (1): 195–203.
- Hira V.V.V., Molenaar R.J., Breznik B., Lah T., Aronica E., and Van Noorden C.J.F. Immunohistochemical Detection of Neural Stem Cells and Glioblastoma Stem Cells in the Subventricular Zone of Glioblastoma Patients. *J Histochem Cytochem*. 2021. 69 (5): 349–364.
- Ichimura K., Ohgaki H., Kleihues P., and Collins V.P. Molecular pathogenesis of astrocytic tumours. *J Neurooncol*. 2004. 70 (2): 137–160.
- Ignatova T.N., Kukekov V.G., Laywell E.D., Suslov O.N., Vrionis F.D., and Steindler D.A. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro. *Glia*. 2002. 39 (3): 193–206.
- Jafri N.F., Clarke J.L., Weinberg V., Barani I.J., and Cha S. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro Oncol*. 2013. 15 (1): 91–96.
- Kam M., Curtis M.A., McGlashan S.R., Connor B., Nannmark U., and Faull R.L. The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain. *J Chem Neuroanat*. 2009. 37 (3): 196–205.
- Kim J.E., Park J.E., Park S.Y., Kim Y.H., Hong C.K., Kim J.H., and Kim H.S. Defining subventricular zone involvement to predict the survival of patients in isocitrate dehydrogenase-wild type glioblastoma: validation in a prospective registry. *Eur Radiol*. 2023. 33 (9): 6448–6458.
- Kimura M., Lee Y., Miller R., and Castillo M. Glioblastoma multiforme: relationship to subventricular zone and recurrence. *Neuroradiol J*. 2013. 26 (5): 542–547.
- Kornack D.R., and Rakic P. The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. 98 (8): 4752–4757.
- Kroonen J., Nassen J., Boulanger Y.G., Provenzano F., Capraro V., Bours V., Martin D., Deprez M., Robe P., and Rogister B. Human glioblastoma-initiating cells invade specifically the subventricular zones and olfactory bulbs of mice after striatal injection. *Int J Cancer*. 2011. 129 (3): 574–585.
- Kucia M., Reca R., Miekus K., Wanzeck J., Wojakowski W., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak J., and Ratajczak M.Z. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells*. 2005. 23 (7): 879–894.
- Levison S.W., and Goldman J.E. Both oligodendrocytes and astrocytes develop from progenitors in the subventricular zone of postnatal rat forebrain. *Neuron*. 1993. 10 (2): 201–212.
- Liu Q., Sanai N., Jin W.N., La Cava A., Van Kaer L., and Shi F.D. Neural stem cells sustain natural killer cells that dictate recovery from brain inflammation. *Nat Neurosci*. 2016. 19 (2): 243–252.
- MacLeod G., Bozek D.A., Rajakulendran N., Monteiro V., Ahmadi M., Steinhart Z., Kushida M.M., Yu H., Coutinho F.J., Cavalli F.M.G., Restall I., Hao X., Hart T., Luchman H.A., Weiss S., Dirks P.B., and Angers S. Genome-Wide CRISPR-Cas9 Screens Expose Genetic Vulnerabilities and Mechanisms of Temozolomide Sensitivity in Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep*. 2019. 27 (3): 971–986 e979.
- Matarredona E.R., and Pastor A.M. Neural Stem Cells of the Subventricular Zone as the Origin of Human Glioblastoma Stem Cells. Therapeutic Implications. *Front Oncol*. 2019. 9: 779.
- Mattei V., Santilli F., Martellucci S., Delle Monache S., Fabrizi J., Colapietro A., Angelucci A., Festuccia C. The Importance of Tumor Stem Cells in Glioblastoma Resistance to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021. 22 (8): 3863. doi: 10.3390/ijms22083863.
- Morshead C.M., Craig C.G., and van der Kooy D. In vivo clonal analyses reveal the properties of endogenous neural stem cell proliferation in the adult mammalian forebrain. *Development*. 1998. 125 (12): 2251–2261.
- Pavlova G., Kolesnikova V., Samoylenkova N., Drozd S., Revishchin A., Shamadykova D., Usachev D.Y., and Kopylov A. A Combined Effect of G-Quadruplex and Neuro-Inducers as an Alternative Approach to Human Glioblastoma Therapy. *Front Oncol*. 2022. 12: 880740.
- Quinones-Hinojosa A., Sanai N., Soriano-Navarro M., Gonzalez-Perez O., Mirzadeh Z., Gil-Perotin S., Romero-Rodriguez R., Berger M.S., Garcia-Verdugo J.M., and Alvarez-Buylla A. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. *J Comp Neurol*. 2006. 494 (3): 415–434.
- Rempel S.A., Dudas S., Ge S., and Gutierrez J.A. Identification and localization of the cytokine SDF1 and its receptor, CXCR4 chemokine receptor 4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2000. 6 (1): 102–111.
- Revishchin A.V., Korochkin L.I., Okhotin V.E., Pavlova G.V. Neural stem cells in the mammalian brain. *Int Rev Cytol*. 2008. 265: 55–109.
- Ripari L.B., Norton E.S., Bodoque-Villar R., Jeanneret S., Lara-Velazquez M., Carrano A., Zarco N., Vazquez-Ramos C.A., Quinones-Hinojosa A., de la Rosa-Prieto C., and Guerrero-Cazares H. Glioblastoma Proximity to the Lateral Ventricle Alters Neurogenic Cell Populations of the Subventricular Zone. *Front Oncol*. 2021. 11: 650316.
- Rizzo A.E., Yu J., Suh J., Emch T., Murphy E., Ahlu-

- walia M., Reddy C., and S. Chao. Investigating the Relationship Between Radiation Dose to Neural Stem Cell Niches and Survival in GBM. *Int J Radiat Oncol* 2014. 90 (1S): S283-S284.
- Rousselot P., Lois C., and Alvarez-Buylla A. Embryonic (PSA) N-CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J Comp Neurol*. 1995. 351(1): 51–61.
- Sanai N., Alvarez-Buylla A., and Berger M.S. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med*. 2005. 353 (8): 811–822.
- Sanai N., Berger M.S., Garcia-Verdugo J.M., and Alvarez-Buylla A. Comment on “Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension”. *Science*. 2007. 318 (5849): 393; author reply 393.
- Sanai N., Tramontin A.D., Quinones-Hinojosa A., Barbaro N.M., Gupta N., Kunwar S., Lawton M.T., McDermott M.W., Parsa A.T., Manuel-Garcia Verdugo J., Berger M.S., and Alvarez-Buylla A. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*. 2004. 427 (6976): 740–744.
- Staflin K., Honeth G., Kalliomaki S., Kjellman C., Edvardsen K., and Lindvall M. Neural progenitor cell lines inhibit rat tumor growth in vivo. *Cancer Res*. 2004. 64 (15): 5347–5354.
- Susman S., Leucuta D.C., Kacso G., and Florian S.I. High dose vs low dose irradiation of the subventricular zone in patients with glioblastoma—a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019. 11: 6741–6753.
- Wang C., Liu F., Liu Y.Y., Zhao C.H., You Y., Wang L., Zhang J., Wei B., Ma T., Zhang Q., Zhang Y., Chen R., Song H., Yang Z. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*. 2011. 21 (11): 1534–1550.
- Wang C., You Y., Qi D., Zhou X., Wang L., Wei S., Zhang Z., Huang W., Liu Z., Liu F., Ma L., and Yang Z. Human and monkey striatal interneurons are derived from the medial ganglionic eminence but not from the adult subventricular zone. *J Neurosci*. 2014. 34 (33): 10906–10923.
- Weinstein D.E., Shelanski M.L., and Liem R.K. C17, a retrovirally immortalized neuronal cell line, inhibits the proliferation of astrocytes and astrocytoma cells by a contact-mediated mechanism. *Glia*. 1990. 3 (2): 130–139.
- Yip S., Aboody K.S., Burns M., Imitola J., Boockvar J.A., Allport J., Park K.I., Teng Y.D., Lachyankar M., McIntosh T., O'Rourke D.M., Khoury S., Weissleder R., Black P.M., Weiss W., and Snyder E.Y. Neural stem cell biology may be well suited for improving brain tumor therapies. *Cancer J*. 2003. 9 (3): 189–204.
- Zhang J., Sarkar S., and Yong V.W. The chemokine stromal cell derived factor-1 (CXCL12) promotes glioma invasiveness through MT2-matrix metalloproteinase. *Carcinogenesis*. 2005. 26 (12): 2069–2077.
- Zhang S., and Cui W. Sox2, a key factor in the regulation of pluripotency and neural differentiation. *World J Stem Cells*. 2014. 6 (3): 305–311.
- Zhang S., Zhao F., Zhou T., Liu D., Yao X., Fu W., Liu Z., Lan C., Lai Z., Liu C., Li H., Li Y., Hu S., Yin Y., Tan L., Li W., Li F., Hu R., and Feng H. Combination of the Distance From Tumor Edge to Subventricular Zone and IDH Mutation Predicts Prognosis of Patients With Glioma. *Front Oncol*. 2021. 11: 693693.

PARTICIPATION OF THE SUBVENTRICULAR ZONE OF THE BRAIN IN THE DEVELOPMENT OF BRAIN GLIOMA

A. V. Revishchin^{a, #}, G. V. Pavlova^{a, b, c}

^aInstitute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^bN.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

^cSechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[#]e-mail: revishchin@mail.ru

Glioblastoma (GBM) is a malignant tumor with an average survival rate of 15–16 months with standard treatment; however, cases of successful treatment provide hope that a better understanding of the pathology will improve prognosis. Glial tumors contain clonogenic cells (cells capable of forming colonies in a culture medium) with a high proliferative potential, and their descendants have a wide range of possible differentiation; these clonogenic cells are currently considered as glioma stem cells (GSCs). In normal and pathological conditions, there are zones in the adult brain that contain proliferating neural stem cells (NSCs) and their descendants — progenitor cells that have begun to differentiate. One such zone lying on the lateral wall of the lateral ventricle, called the subventricular zone of the lateral ventricle (SVZ), has attracted much attention due to its importance for gliomagenesis. Numerous studies have shown that the intense exchange of signaling molecules and cells between the GBM and the SVZ leads to accelerated tumor growth and an increased risk of relapse. Research results indicate the possibility of developing new, more effective strategies to combat this dangerous disease, taking into account knowledge about the role of SVZ in the development of this pathology.

Keywords: glioma, glioblastoma, subventricular zone, stem cell, neurogenesis, subventricular zone