

Влияние новых диагностических критериев ВОЗ на значимость биомаркеров глиом, включая уровни активации молекулярных путей и экспрессию генов

Захарова Г. С.¹, Раевский М. М.¹, Сорокин М. И.^{1,2}, Буздин А. А.^{1,2}

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

Ключевые слова: биомаркеры; глиомы; полиморфизм генов; диагностика; персонализация терапии

Для цитирования:

Захарова Г. С., Раевский М. М., Сорокин М. И., Буздин А. А. Влияние новых диагностических критериев ВОЗ на значимость биомаркеров глиом, включая уровни активации молекулярных путей и экспрессию генов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):17–18. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-17-18>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Развитие технологии секвенирования нового поколения (NGS) привело к накоплению огромного массива публично доступных транскриптомных профилей. Эти данные активно используются для поиска новых молекулярных маркеров заболеваний, необходимых для стратификации пациентов по риску и персонализации терапии. Одна из крупнейших открытых баз данных, The Cancer Genome Atlas (TCGA), содержит более двадцати тысяч транскриптомных профилей, при этом наибольшее число образцов опухолей относится к глиомам (базы TCGA-GBM и TCGA-LGG).

Глиомы — наиболее распространённые первичные опухоли мозга у взрослых. В 2021 году была опубликована новая классификация ВОЗ для опухолей центральной нервной системы, основной особенностью которой стало внедрение множества молекулярных маркеров в диагностические алгоритмы (теперь они непосредственно влияют как на определение типа опухоли, так и степени её злокачественности). Закономерным образом, диагнозы, содержащиеся в аннотациях образцов глиом из базы данных TCGA, требуют ревизии с учётом новых требований ВОЗ. Изменения в составе анализируемых групп пациентов, в свою очередь, должны оказать влияние на клиническую значимость опубликованных ранее молекулярных маркеров глиом.

Цель

Проверить, как изменения в классификации глиом повлияли на диагностическую и прогностическую значимость различных опубликованных ранее молекулярных биомаркеров.

Материалы и методы

Транскриптомные профили (HTseq counts), файлы Mutect2 MAF, файлы CNV и клиническая информация для наборов данных TCGA-GBM и TCGA-LGG были экспортированы с сайта GDC Data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/repository>). Для нормализации экспрессии использовали DESeq2. Для оценки активации молекулярных путей (PAL) использовали алгоритм, описанный Borisov NM, et al. (2020) [1]. Структура молекулярных путей была определена на основании методики, описанной Zolotovskaia M, et al. [2]. Для оценки качества диагностических молекулярных биомаркеров использовали значения площади под ROC-кривой (AUC). Для оценки качества прогностических биомаркеров использовали значения отношения рисков (HR), рассчитанные для модели регрессии Кокса (Cox model).

Результаты

Благодаря тому, что TCGA содержит не только информацию об экспрессии генов, но и о множестве молекулярных маркеров (включая мутации IDH1/2 и ATRX, коделецию 1p/19q, +7/-10, мутации промотора TERT и амплификацию EGFR), а также геномные данные, нам удалось переклассифицировать большую часть образцов глиом из баз GBM и LGG в соответствии с актуальными критериями ВОЗ (828 из 1122 случаев). Состав групп заметно поменялся: например, 207 опухолей были идентифицированы как «астроцитома, IDH-мутантная, 2–3 степени», из которых по старым критериям ВОЗ 106 случаев относились к «астроцитомам II–III степени», 67 случаев — к «олигоастроцитомам II–III степени» и 34 случая — к «олигодендроглиомам II–III степени».

На основе анализа научных публикаций мы отобрали для тестирования различные диагностические и прогностические молекулярные биомаркеры глиом, включающие как экспрессию ряда кодирующих и не кодирующих РНК в опухолевой ткани (отдельные гены и генные подписи), так и уровни активации молекулярных путей. Сравнение значимости биомаркеров проводили для «старой» классификации глиом, содержащейся в аннотациях TCGA (группы: глиобластома IV степени; астроцитома II–III степени; олигоастроцитома II–III степени; олигодендроглиома II–III степени) и для «новой» классификации 2021 года (группы: глиобластома, IDH-дикого типа, 4 степени; астроцитома, IDH-мутантная, 4 степени; астроцитома, IDH-мутантная, 2–3 степени; олигодендроглиома, IDH-мутантная, с коделецией 1p/19q, 2–3 степени).

Изменения в классификации глиом отразились на значимости всех проверенных нами биомаркеров. Так как типы глиом сильно изменились по сравнению с началом 2000-х годов, прямое сравнение значимости диагностических биомаркеров (экспрессии *FREM2*, *SPRY1* и *CRNDE*) между двумя классификациями будет некорректным. Но в качестве иллюстрации произошедших изменений приведём *CRNDE*: AUC для диагностики глиобластом от олигодендроглиом составляла 0,85 ($p < 0,001$) для старой классификации и 0,93 ($p < 0,001$) для новой; при этом AUC для диагностики глиобластом от «астроцитом II–III степени» составляла 0,7 ($p < 0,001$), от «астроцитом, IDH-мутантные, 2–3 степени» — 0,86 ($p < 0,001$), а от «астроцитом, IDH-мутантные, 4 степени» — лишь 0,56 ($p < 0,001$). Сходные изменения произошли и для остальных диагностических генов: при использовании новой классификации они лучше разделяют глиобластомы от астроцитом и олигодендроглиом 2–3 степени, но заметно хуже от астроцитом 4 степени. По-видимому, это обусловлено тем, что до 2021 года «глиобластомы, IV степени» включали в себя как опухоли с IDH1/2 дикого типа, так и IDH-мутантные. Вероятно, с этим же связано то, что протестированные прогностические маркеры (например, генные подписи [3, 4] и уровень активации пути *FREM2* [2]) утратили свою прогностическую значимость при переходе от старой к актуальной классификации глиом. Стоит отметить, что использование уровней активации молекулярных путей (PAL) давало лучшие результаты по сравнению с уровнями экспрессии отдельных генов как для «старой», так и для «новой» классификации глиом.

Заключение

За последние годы произошёл переход от диагностики опухолей исключительно на основании гистологических признаков к диагностике на основании молекулярных особенностей опухолей. Из результатов проведённого нами биоинформатического анализа можно сделать вывод, что изменения, внесённые ВОЗ в 2021 году в классификацию глиом, серьёзно повлияли на клиническую значимость ранее открытых диагностических и прогностических биомаркеров, в ряде случаев сделав их неэффективными, т. е. было подтверждено, что для поиска молекулярных биомаркеров критически важно использовать только актуальные аннотации диагнозов. К сожалению, большинство баз омиксных данных не содержат необходимую информацию для обновления диагноза с учётом современных требований, что сильно затрудняет задачу и повышает потребность в новых масштабных геномных исследованиях. Другой важный вывод заключается в том, что из-за фундаментальных изменений в диагностических критериях ВОЗ оказываются скомпрометированными и данные клинических исследований эффективности методов терапии, и данные протеомного профилирования.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда №22-74-10031 от 28.07.2022 г.

Список литературы / References

1. Borisov N, Sorokin M, Garazha A, Buzdin A. Quantitation of Molecular Pathway Activation Using RNA Sequencing Data. *Methods Mol Biol.* 2020;2063:189–206. DOI: 10.1007/978-1-0716-0138-9_15.
2. Zolotovskaia M, Tkachev V, Sorokin M, et al. Algorithmically Deduced FREM2 Molecular Pathway Is a Potent Grade and Survival Biomarker of Human Gliomas. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 16;13(16):4117. DOI: 10.3390/cancers13164117.
3. Chen CR, Chang RS, Chen CS. Identification of Prognostic Genes in Gliomas Based on Increased Microenvironment Stiffness. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 27;14(15):3659. DOI: 10.3390/cancers14153659.
4. Huang QR, Li JW, Pan XB. A novel risk signature with 6 RNA binding proteins for prognosis prediction in patients with glioblastoma. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 3;100(48):e28065. DOI: 10.1097/MD.00000000000028065.