https://doi.org/10.17116/jnevro201811841134-139

IDH1- и *IDH2*-мутации в глиальных опухолях головного мозга — новый антионкогенный механизм

Г.А. ДЕМЯШКИН[1, 2], П.В. НИКИТИН[3, 4]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия; [2]Научный клинический центр ОАО РЖД, Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; [4] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Мутантные формы по гену *IDH1* медленно прогрессируют, имеют меньший риск малигнизации и в целом обладают выраженным антионкогенным эффектом. При этом 98,9% мутаций стереотипны и происходят в одном и том же участке гена — мутация *R132H*. Мутация гена *IDH1* является сложным многоуровневым процессом, представляющим собой новый, ранее не описанный механизм активации антионкогенной внутриклеточной защиты. Причина ее возникновения в опухолевых клетках *de novo* связана с блокированием процессов дифференцировки и образования клеток головного мозга в процессе развития, что подтверждается тяжелыми гипоплазиями головного мозга у пациентов с врожденными формами данной мутации. Был описан принципиально новый механизм противоопухолевой защиты — стереотипная мутация гена, мутация же гена *IDH1* является по сути ключевым событием, индуцирующим дальнейший каскад антионкогенных механизмов при глиомах головного мозга.

Ключевые слова: *IDH1, IDH2, астроцитома, глиома.*

IDH1- and *IDH2*-mutations in brain glial tumors — the new antioncogenic mechanism

G.A. DEMYASHKIN, P.V. NIKITIN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Scientific Clinical Center of Russian Railways, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia

Mutant forms of the gene *IDH1* progress significantly slower, have a lower risk of neoplastic transformation, and generally, mutations of this gene have a pronounced anti-oncogenic effect. At the same time, almost all mutations are quite stereotyped (98,9%) and occur in the same region of the gene — *R132H* mutations. *IDH1* gene mutations is a complex multi-layered process, which is a completely new, not previously described anti-oncogene activation mechanism of intracellular protection. The reason that there is a mutation in the tumor cells is associated with de novo blocking differentiation processes and development of brain cells in the development process, as evidenced by severe cerebral hypoplasia in patients with congenital forms of this mutation. A completely new mechanism of antitumor protection has been described — stereotypical *IDH1* gene mutation is a gene, in fact, is a key event, causing a cascade of further anti-oncogenic mechanisms in brain gliomas.

Keywords: *IDH1, IDH2, astrocytic gliomas.*

Опухолевые заболевания головного мозга — гетерогенная группа объемных образований внутричерепной локализации со зло- или доброкачественным характером роста и различным гистогенезом [1, 2].

Новообразования головного мозга подразделяются на первичные и вторичные. Первичные опухоли развиваются из клеток, непосредственно локализующихся в тканях головного мозга (нейроны и нейроглия), его оболочек и черепных нервов. Вторичные опухоли имеют метастатическое происхождение. Первичные карциномы головного мозга составляют около 2% от всех злокачественных новообразований, являющихся одной из самых сложных проблем в современной онкологической практике при верификации и выборе тактики лечения [3].

По данным международной и национальной статистики [4], нейроонкологическая заболеваемость неуклонно растет. В Западной Европе, Северной Америке, Австралии заболеваемость первичными опухолями головного мозга, включая менингиомы, составляет 6—19 и 4—18 случаев на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно. Последние исследования Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) [5—10] показывают, что в 2004—2008 гг. в США заболеваемость доброкачественными и злокачественными первичными опухолями головного мозга составляла 16,1 и 19,2 случая на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно.

Современная классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016 г.) основана не только на патогистологической характеристике новообразования, но и молекулярно-биологических данных, в рамках которых астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли подразделяются в зависимости от наличия или отсутствия в геноме их клеток *IDH1*- или *IDH2*-мутации **(см. рисунок)** [11, 12].

Астроцитомы составляют абсолютное большинство среди опухолей головного мозга. Наиболее распространенными формами являются астроцитомы диффузная

© Г.А. Демяшкин, П.В. Никитин, 2018

*e-mail: dr.dga@mail.ru

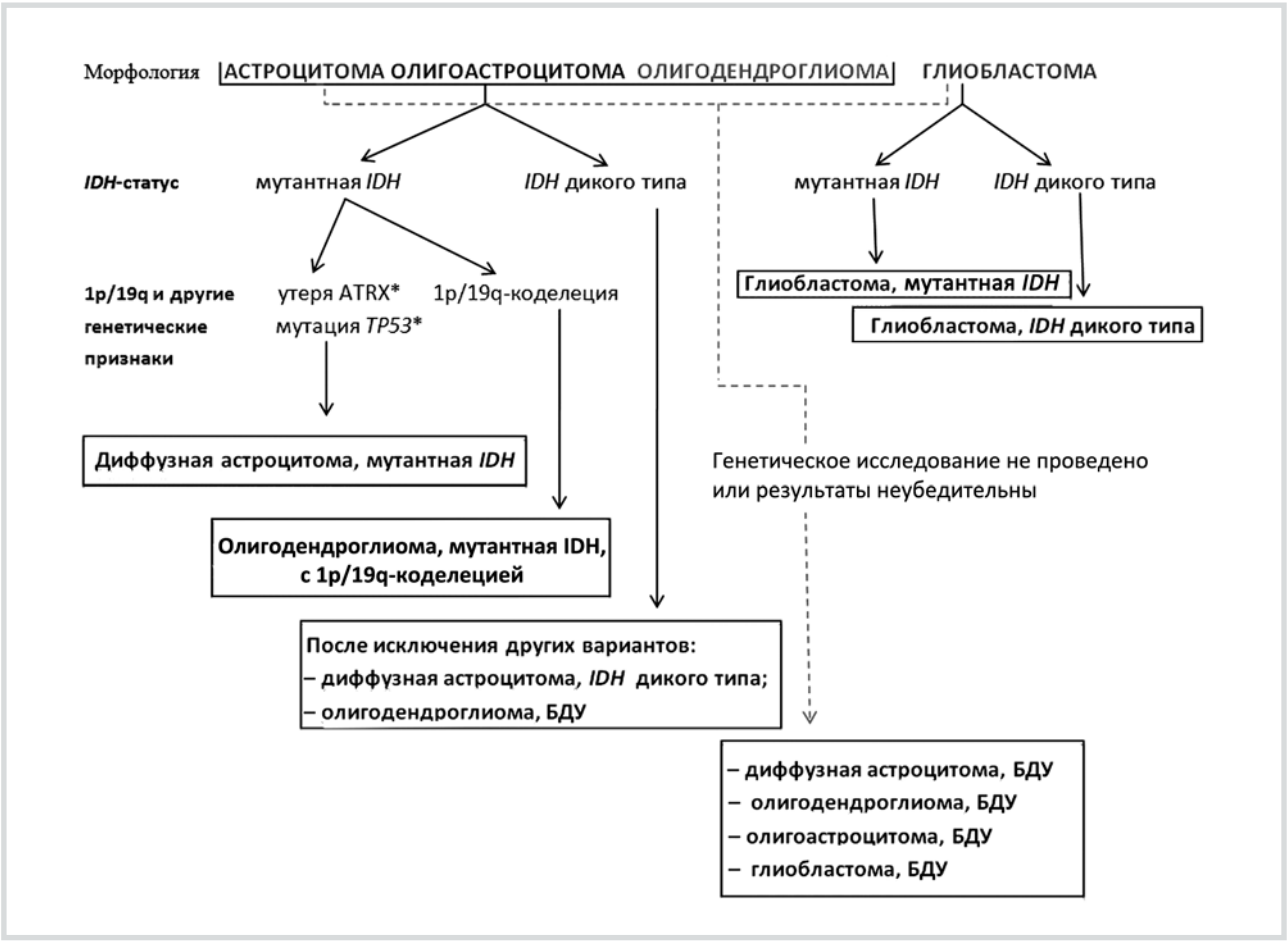
(соответствует GII степени злокачественности по гистопатологической классификации) и анапластическая (GIII), а также глиобластома (GIV). Диффузная астроцитома с инфильтративным компонентом характеризуется высокой степенью нейроглиальной дифференцировки, различными темпами прогрессирования, супратенториальной локализацией и способностью к малигнизации. Основными гистологическими вариантами данного вида являются астроцитомы фибриллярная, гемистоцитарная и протоплазматическая. Эти виды мозговых неоплазий возникают преимущественно в возрасте до 30—40 лет, что подчеркивает актуальность обсуждаемой проблемы. По данным статистики [13], диффузные астроцитомы поражают наиболее социально и профессионально активную часть населения — 87% пациентов моложе 35 лет. Необходимо отметить, что в ряде случаев диффузные астроцитомы склонны к малигнизации с формированием анапластических астроцитом и глиобластом. При этом в 86% случаев опухоль локализуется в больших полушариях головного мозга, вызывая тяжелые, фактически инвалидизирующие изменения, сопровождаясь крайне высокой летальностью (2-летняя выживаемость составляет 26%) [14, 15]. Таким образом, важность ранней диагностики и определения прогностических факторов данной патологии не вызывает сомнений.

Анапластическая астроцитома представляет собой инфильтративно растущую злокачественную астроцитому, которая появляется у взрослых в больших полушариях головного мозга как следствие прогрессирования диффузных астроцитом и гистологически характеризуется ядерной атипией, повышением клеточности и выраженной пролиферативной активностью. Клетки опухоли иммунопозитивны для глиофибриллярного кислого белка [16, 17].

В развитых странах среди нейроэпителиальных (глиальные) опухолей наиболее часто встречаются глиобластомы: в Америке и Европе заболеваемость варьирует в пределах 3,2—3,4 случая на 100 тыс. населения. Для них характерна высокая степень ядерной атипии, выраженные клеточный полиморфизм и митотическая активность. Также в ткани опухоли можно выявить тромбозы сосудов, микроваскулярную пролиферацию и широкие поля некрозов [18, 19].

Прогностические факторы

Одним из главных прогностических критериев у больных с глиомами является гистологическая фенотипическая верификация (степень злокачественности опухоли). Поэтому тактика лечения при опухолях головного мозга определяется прежде всего морфологическим заключением. Другими важными прогностическими крите-



Классификация диффузных глиом на основе гистологических и генетических характеристик (согласно World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System, 2016).

* — необязательный признак при верификации и постановке диагноза. БДУ — без других указаний.

риями для оценки состояния больного и прогноза течения заболевания являются молекулярно-генетические особенности опухоли, возраст пациента, общий статус (обычно статус Карновского), выраженность внутричерепной гипертензии, сопутствующие заболевания. Эти факторы также в определенной степени влияют на выбор тактики лечения [16].

Существует крайне мало надежных маркеров прогноза для пациентов с опухолевыми заболеваниями головного мозга, как и определяющих чувствительность неопластического процесса к видам лечения, а соответственно и тактику проводимой терапии. В последнее время большие надежды стали возлагаться на некоторые генетические изменения в опухолевых клетках, в частности формирование *IDH1* и *IDH2* мутантного и дикого типов. Выяснилось, что *IDH*-мутация является ранним событием в процессе онкогенеза опухолей глиального происхождения и имеет серьезные последствия для прогрессии глиомы и поведения опухоли. Так, было показано [20], что пациенты с диффузными и анапластическими астроцитомами с мутацией *IDH1* и глиобластомами *IDH1*+ демонстрируют более высокие показатели общей выживаемости, в то время как наличие *IDH1* или 2-го дикого типа коррелирует с выраженным неблагоприятным прогнозом. В ряде исследований [19, 21—23] было выявлено, что мутации *IDH1* и *IDH2* в опухолях низкой степени злокачественности коррелируют с более благоприятным прогнозом, нежели дикие типы данных генов.

Генетические мутации (IDH1 и IDH2) в канцерогенезе головного мозга

Роль IDH1- и IDH2-мутаций в канцерогенезе и эпигенетические механизмы

Наиболее частыми точечными мутациями гена изоцитратдегидрогеназы 1 *(IDH1)* и 2 *(IDH2)* являются *R132H* в первом и *R140Q* во втором гене. При этом в вариантах глиом с мутацией гена *IDH1* в подавляющем большинстве случаев имелась именно точечная мутация *R132H* **(см. таблицу)** [24].

Повторяющиеся мутации *IDH1* и *IDH2*, идентифицированные в глиомах головного мозга, а также при остром миелоидном лейкозе и хондросаркомах, приводят к появлению нового соединения с иными ферментативными свойствами — 2-гидроксиглутарата (2Hg), формирующегося из α-кетоглутарата. Продукция 2Hg индуцирует гиперметилирование ДНК и, предположительно, ингибирует туморогенез.

В сравнительном ретроспективном исследовании (n=200) глиом *IDH* дикого и мутантного типов низкой степени злокачественности L. Huang и соавт. [25] и A. Olar и соавт. [26] показали, что наличие *IDH*-мутантных глиом повышает экспрессию генов опухолевых супрессоров (NF1, PTEN и PIK3R1), а также снижает экспрессию ряда онкогенов (*AKT2*, *ARAF*, *ERBB2*, *FGFR3* и *PDGFRB*) и генов прогрессии глиомы (*FOXM1*, *IGFBP2* и *WWTR1*) по сравнению с глиомами *IDH* дикого типа. Кроме того, каждый из этих генов является в целом прогностическим для глиом, тем не менее в рамках *IDH*-мутантных групп ни один не показал своего прогностического значения, кроме *IGFBP2* (кодирующий инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 2-го типа). При изучении в независимой группе было показано, что пациенты с низким уровнем экспрессии *IGFBP2* демонстрируют явное преимущество в общей выживаемости и по количеству рецидивов, в то время как в когорте с высоким уровнем выявляется высокая медиана смертности по сравнению с *IDH* диким типом у онкологических больных.

В некоторых исследованиях было выявлено, что 2Hg-продуцирующие *IDH*-мутанты могут блокировать процесс деметилирования гистонов, необходимый для нормальной дифференцировки специфических клеток-предшественников. В образцах опухолевой ткани больных с глиомами *IDH*-мутации были связаны с сильно измененным профилем экспрессии генов, усилением экспрессии

Ключевые характеристики *IDH* дикого и мутантного типов глиобластом

Характеристика	*IDH*-дикого типа глиобластома	*IDH*-мутантная глиобластома
Синоним	Первичная глиобластома, *IDH* дикого типа	Вторичная глиобластома, *IDH* мутантного типа
Предшествующее поражение	Не установлено; развивается *de novo*	Диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома
Доля глиобластом, %	~90	~10
Средний возраст постановки диагноза, годы	~62	~44
Соотношение полов больных (мужчины/женщины)	1,42:1	1,05:1
Средняя продолжительность болезни, мес	4	15
Средняя общая выживаемость (мес):		
хирургия + радиотерапия	9,9	24
хирургия + радиотерапия + химиотерапия	15	31
Локализация	Супратенториальная	Преимущественно фронтальная
Некроз	Обширный	Ограниченный
TERT-промотор мутации, %	72	26
TP53 мутации, %	27	81
ATRX мутации, %	Редко	71
EGFR амплификация, %	35	Редко
PTEN мутации, %	24	Редко

ряда протоонкогенов, выраженным в нейронных клетках-предшественниках (в отличие от упомянутых выше поздних стадий развития глиомных раковых клеток), что было также связано с увеличением метилирования гистонов. *IDH*-мутация коррелирует со значительным увеличением репрессивного метилирования гистонов без заметных изменений в метилировании промоторов генов ДНК. Эти данные показывают, что 2Hg, продуцирующийся вследствие *IDH*-мутации, может ингибировать деметилирование гистонов и что ингибирования этого процесса может быть достаточно для блокирования дифференцировки нетрансформированных клеток [27].

Влияние мутаций гена IDH на геном опухолевых клеток

В ряде работ [28] продемонстрировано наличие корреляции между *IDH* дикого типа и выраженной активацией ряда протоонкогенов и индуцированием связанных с ними биохимических компонентов (*PIK3CA*, *KRAS*, *AKT*, *N-MYC* и др.). В клинико-морфологическом наблюдении с большим количеством пациентов [29] была показана роль *IDH*-генов в активации процессов ангиогенеза, играющего существенную роль в прогрессировании и инвазии опухоли.

D. Reuss и соавт. [30] выявили, что глиомы GII степени злокачественности с *IDH* диким типом по уровню мутационных модификаций генома практически не отличимы от глиобластом, что может объяснять неблагоприятный прогноз при наличии соответствующего генетического маркера.

Мутации IDH1 и IDH2 влияют на репарацию ДНК

Процесс репарации ДНК — один из механизмов антионкогенной защиты клеток. Недавно были получены данные [30, 31] о связи мутаций *IDH1* и *IDH2* с изменениями в процессах репарации ДНК опухолевых клеток. Выяснилось, что индуцированная *IDH*-мутациями повышенная продукция 2Hg приводит к значительному снижению активности процессов гомологичной рекомбинации — одному из ключевых факторов восстановления нативной структуры генома, являющемуся, таким образом, важнейшим компонентом антионкогенной внутриклеточной защиты.

Эндо- (например, S-аденозилметионин) и экзогенные (например, производные нитрозомочевины) алкилирующие агенты активируют процесс метилирования оснований в мутировавших участках ДНК, не поддающихся репарации [32]. Важнейшими ферментами, участвующими в процессе репарации, являются белки семейства AlkB, которое принадлежит к Fe(II)- и α-КГ-зависимым диоксигеназам и включает в себя девять различных генов [33]. Функция репарации поврежденной ДНК данными ферментами была продемонстрирована [34—36] в биохимических экспериментах *in vitro* и при помощи генетического анализа у мутантных по генам *ALKBH2* и *ALKBH3* мышей и других млекопитающих. При изучении влияния D-2-HG на активность *ALKBH2* и *ALKBH3* с использованием очищенных рекомбинантных ALKBH2 и ALKBH3 белков и ДНК олигонуклеотидов было обнаружено, что очищенные ALKBH2 и ALKBH3 быстро (в течение 1 мин) деметилируют (восстанавливают) мотивированный ранее аденин. Добавление 0,5 мМ 2Hg вызывало почти 50% снижение активности ALKBH2 при последующем повышении дозы вплоть до полного ингибирования. Это согласуется с предыдущим наблюдением, показывая, что 2Hg подавляет восстановление ДНК с помощью фермента ALKBH2 *in vitro*. Точно также активность ALKBH3 ингибируется 2Hg. Несмотря на то что 2Hg является относительно слабым ингибитором ALKBH2 и ALKBH3 белков и не оказывает существенного влияния на ALKBH-опосредованный механизм репарации ДНК при нормальных физиологических условиях (в силу достаточно низкой в норме, фактически следовой концентрации в клетке), его высокие уровни, накапливающиеся в IDH-мутировавших глиомах (5—35 ммоль/л в клетках астроцитарных глиом [37, 38]), позволили предположить, что это может как значительно ухудшить функцию ALKBH в *IDH*-мутировавших клетках, так и выраженно ингибировать другие α-КГ-зависимые диоксигеназы [39].

При изучении вопроса о том, может ли 2Hg ингибировать ALKBH2 и ALKBH3 белки в опухолевых клетках, были использованы стабильные клеточные линии глиомы с экспрессией дикого типа гена *IDH1* или мутантного *R132H IDH1* на том же уровне, что и эндогенного *IDH1* [38]. Было выявлено, что мутация *IDH1* приводит к значительному (примерно в 7 раз) замедлению процессов репарации ДНК и накоплению в мутированных клетках большего количества генных мутаций по сравнению с клеточной линией дикого типа. Эндогенные уровни как ALKBH2, так и ALKBH3 белков не зависели от наличия или отсутствия дикого или мутантного типа *IDH1*. Хотя наличие мутации *IDH1* сенсибилизировало клетки к действию алкилирующего агента, клетки, экспрессирующие дикий или мутантный тип *IDH1*, отвечали одинаково на воздействие лучевой терапии. В совокупности эти результаты показывают, что в несущих мутацию *IDH1* опухолевых клетках продукт мутировавшего гена ингибирует активность ALKBH ферментов и приводит к накоплению повреждений ДНК в клетках.

За последние 5 лет было выявлено, что вызванные *IDH1*/2 мутациями нарушения гомологичной рекомбинации приводят к значительному повышению чувствительности клеток к PARP ингибиторам. Этот фенотип мутантных клеток может быть реверсирован путем обработки клеток олигонуклеотидными ингибиторами мутантного *IDH1* фермента или, наоборот, полностью воспроизведен путем обработки любым из энантиомеров 2Hg в клетках с немутировавшими генами *IDH1*/2. Показано [40], что мутантные *IDH1*-клетки проявляют значительную чувствительность к ряду ингибиторов PARP в диапазоне клинически значимых моделей, в том числе она выявлена для первичных клеток глиом пациентов *in vivo*. Эти данные служат основой для создания новой стратегии консервативного лечения, использующей биологические последствия мутации гена *IDH* с помощью воздействия ингибиторов PARP.

Глиобластомы у детей (субклеточный профиль)

Глиобластомы являются одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей у детей, оставаясь на первых позициях среди детской летальности от злокачественных новообразований головного мозга.

A. Korshunov и соавт. [5] провели исследование прогностической значимости геномных и эпигенетических изменений у 202 детей с помощью молекулярного анализа (метилирование ДНК, FISH). В результате около 40% гли-

ом оказались с низкой степенью малигнизации или плеоморфными ксантоастроцитомами. Они обладали хорошим прогнозом и были схожи с молекулярным профилем PXA-подобных опухолей (BRAF V600E мутации и 9p21 (CDKN2A) гомозиготная делеция). Среди оставшихся 162 глиом были сформированы четыре группы: H3.3 G34-мутантный тип (15%), H3.3/H3.1 K27-мутантный тип (43%), *IDH1*-мутантный тип (6%) и *H3/IDH* дикий тип (36%) [41]. Проведенный анализ корреляции патогистологических признаков, иммунофенотипирования и молекулярно-биологического профиля, указывающий на определенные хромосомные аберрации, позволил создать панель маркеров для верификации глиом в детском возрасте. Несмотря на то что проведенное исследование отчасти позволило прогнозировать выживаемость детей с глиобластомами, молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза остаются малоизученными.

Резюмируя обзор специализированной литературы, отметим, что мутантные формы по гену *IDH1* значительно медленнее прогрессируют, имеют меньший риск малигнизации и в целом обладают выраженным антионкогенным эффектом. При этом 98,9% мутаций стереотипны и происходят в одном и том же участке гена — мутация *R132H*. Кроме того, антионкогенный эффект достигается через сложные комплексные модификации эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генома (метилирование ДНК и гистонов). Процессы гиперметилирования ДНК и гистонов приводят к обширным изменениям транскриптома раковых клеток, в итоге блокирующего экспрессию протоонкогенов и повышающего активность противоопухолевых генов. Также было выявлено, что уровень генетических мутационных изменений в клетках опухолей с диким типом *IDH* фактически соответствует изменениям при наиболее тяжелых (GIV по гистопатологической классификации) формах онкологического процесса. При этом морфологическая картина злокачественности значительно менее выражена, т.е. по сути имеется некоторое «отставание» патогистологических изменений от уровня генетической мутированности раковых клеток.

В то же время изложенные выше ретроспективные данные демонстрируют наличие мутации гена *IDH*, вызывающей нарушение репарации ДНК, что приводит к значительному росту нестабильности генома опухолевых клеток, стимулируя дальнейшее прогрессирование мутационного процесса.

Таким образом, можно выдвинуть следующую гипотезу. Мутация гена *IDH1* является сложным многоуровневым процессом, представляющим совершенно новый, ранее не описанный механизм активации антионкогенной внутриклеточной защиты. Причина возникновения мутации в опухолевых клетках *de novo*, вне присутствия в астроцитах нейроглии изначально, по-видимому, связана с блокированием процессов дифференцировки и развития клеток головного мозга в процессе развития, что подтверждается тяжелыми гипоплазиями головного мозга у пациентов с врожденными формами данной мутации [42]. В то же время, вероятно, данный механизм не функционирует абсолютно самостоятельно, являясь частью сложного антионкогенного процесса, способствующего замедлению опухолевой прогрессии и элиминации опухолевого клеточного клона, обусловливая значительно лучший прогноз у носителей данной мутации. Возможно, мутация генов *IDH1* и *IDH2*, вызывая значительное увеличение нестабильности генома, приводит к нарастанию мутационных изменений вплоть до критического уровня, нарушающего оптимальный гомеостаз опухолевой ткани и активирующего вторичные антионкогенные механизмы, приводящие к значительному замедлению опухолевой прогрессии.

В целом был описан принципиально новый механизм противоопухолевой защиты — стереотипная мутация гена, мутация же гена *IDH1* является одним из ключевых событий, индуцирующих дальнейший каскад антионкогенных механизмов при глиомах головного мозга. Отметим, что подобные мутации могут существовать и в опухолевых клетках другой локализации, также формируя ключевой защитный барьер в борьбе с неопластическим процессом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gittleman H, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, de Blank PM, Kruchko CA, Elder JB, Rosenfeld SS, Seman WR, Sloan AE, Barnholtz-Sloan JS. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000—2010. *Cancer.* 2015;1(1):102-112. https://doi.org/10.1093/neuonc/nou253.7
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rousse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007—2011. *Neuro-Oncol.* 2014;(suppl 4):1-63. https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223
3. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Peterson CM, Liao P, Finlay JL, Stearns DS, Wolff JE, Wolinsky Y, Letterio JJ, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical Report: Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumor Diagnosed in the United States in 2007—2011. *Neuro-Oncol.* 2015;16 (suppl 10):1-36. https://doi.org/10. 1093/neuonc/nou 327
4. Woehrer A, Lau CC, Prayer D, Bauchet L, Rosenfeld M, Capper D, Fisher PG, Kool M, Muller M, Kros JM, Kruchko C, Wiemels J, Wrensch M, Danysh HE, Zouaoui S, Heck JE, Johnson KJ, Qi X, O'Neill BP, Afzal S, Scheurer ME, Bainbridge MN, Nousome D, Bahassiel M, Hainfeller JA, Barnholtz-Sloan JS. Brain Tumor Epidemiology — A Hub within Multidisciplinary Neuro-Oncology. Report on the 15th Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC) Annual Meeting, Vienna, 2014. *Clin Neuropathol.* 2015;34(1);40-46. https://doi.org/10.5414/np300846
5. Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol.* 2015:129:669-678. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1405-4
6. Kshettry VR, Hsieh JK, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Incidence of vestibular schwannomas in the United States. *Journal of Neuro-Oncology.* 2015;124(2):223-228. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1827-9
7. Kshettry VR, Ostrom QT, Kruchko C, Al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro-Oncology.* 2015;17(8):1166-1173. https://doi.org/10.1093/neuonc/nov069
8. Lym RL, Ostrom QT, Kruchko C, Couce M, Brat DJ, Louis DN, Barnholtz-Sloan JS. Completeness and concordancy of WHO grade assignment

for brain and central nervous system tumors in the United States, 2004—2011. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;123(1):43-51. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1775-4

9. De Blank PM, Ostrom QT, Rouse C, Wolinsky Y, Kruchko C, Salcido J, Barnholtz-Sloan JS. Years of life lived with disease and years of potential life lost in children who die of cancer in the United States, 2009. *Cancer Medicine*. 2015;4(4):608-619. https://doi.org/10.1002/cam4.410
10. Ростовцев Д.М., Яковенко И.В., Олюшин В.Е., Важенин А.В. Эпидемиология злокачественных астроцитом: обзор литературы и собственные данные. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2014;4:47-54. [Rostovtsev DM, Yakovenko IV, Olyushin VE, Vazhenin AV. Epidemiologiya zlokachestvennykh astrotsitom: obzor literatury i sobstvennye dannye. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2014;4:47-54. (In Russ.)].
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System*. International Agency for Research on Cancer. France. 2016.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1
13. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;125(3):503-530. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1867-1
14. Maus A, Peters GJ. Glutamate and α-ketoglutarate: key players in glioma metabolism. *Amino Acids*. 2016;49(1):21-32. https://doi.org/10.1007/s00726-016-2342-9
15. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2481-2498. https://doi.org/10.1056/nejmoa1402121
16. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol*. 2015;129:867-873. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1438-8
17. Chen L, Voronovich Z, Clark K, Hands I, Mannas J, Walsh M, Nikiforova MN, Durbin EB, Weiss H, Horbinski C. Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of infiltrative glioma. *Neurooncology*. 2014;16:1478-1483. https://doi.org/10.1093/neuonc/nou097
18. Herrlinger U, Jones DT, Glas M, Hattingen E, Gramatzki D, Stuplich M, Felsberg J, Bahr O, Gielen GH, Simon M. Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol*. 2015. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1495-z
19. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:528-540. https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000363
20. Turkalp Z, Karamchandani L, Jas S. IDHMutation in Glioma. *JAMA Neurology*. 2014;71(10):1319. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1205
21. Chen R, Ravindra VM, Cohen AL, Jensen RL, Salzman KL, Prescot AP, Colman H. Molecular features assisting in diagnosis, surgery, and treatment decision making in low-grade gliomas. *Neurosurgical Focus*. 2015;38(3):2. https://doi.org/10.3171/2015.1.focus14745
22. Iwadate Y, Matsutani T, Hirono S, Ikegami S, Shinozaki N, Saeki N. IDH1 mutation is prognostic for diffuse astrocytoma but not low-grade oligodendrogliomas in patients not treated with early radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;124(3):493-500. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1863-5
23. Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true «oligoastrocytoma»? *Acta Neuropathol*. 2015;129:151-153. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1359-y
24. Chen N, Yu T, Gong J, Nie L, Chen X, Zhang M, Xu M, Tan J, Su Z, Zhong J, Zhou Q. IDH1/2 gene hotspot mutations in central nervous system tumours: analysis of 922 Chinese patients. *Pathology*. 2016.
25. Huang LE, Cohen AL, Colman H, Jensen RL, Fults DW, Couldwell WT. IGFBP2 expression predicts IDH-mutant glioma patient survival. *Oncotarget*. 2016. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13329
26. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, Armstrong TS, Sulman EP, Cahill DP, Vera-Bolanos E. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II—III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2015;29:585-596. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1398-z
27. Ebrahimi A, Skardelly M, Bonzheim I, Ott I, Mühleisen H, Eckert F, Schittenhelm J. ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016;4(1). https://doi.org/10.1186/s40478-016-0331-6
28. Wakimoto H, Tanaka S, Curry WT, Loebel F, Zhao D, Tateishi K, Chi AS. Targetable Signaling Pathway Mutations Are Associated with Malignant Phenotype in IDH-Mutant Gliomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(11):2898-2909. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-3052
29. Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Deimling A von, Wiestler B. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Scientific Reports*. 2015;5(1). https://doi.org/10.1038/srep16238
30. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, Schweizer L, Korshunov A, Jones DT, Hovestadt V. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an «integrated» diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol*. 2015;129:133-146. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1370-3
31. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2014;128:551-559. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1326-7
32. Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Bertoni A, Schweizer L, Korshunov A. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol*. 2014;128:561-571. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1315-x
33. Sedgwick B, Bates P, Paik J, Jacobs S, Lindahl T. Repair of alkylated DNA: Recent advances. *DNA Repair*. 2007;6(4):429-442. https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2006.10.005
34. Dango S, Mosammaparast N, Sowa ME, Xiong LJ, Wu F, Park K, Rubin M, Gygi S, Harper JW, Shi Y. DNA unwinding by ASCC3 helicase is coupled to ALKBH3-dependent DNA alkylation repair and cancer cell proliferation. *Mol Cell*. 2011;44:373-384. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.039
35. Lee DH, Jin SG, Cai S, Chen Y, Pfeifer GP, O'Connor TR. Repair of methylation damage in DNA and RNA by mammalian AlkB homologues. *J Biol Chem*. 2005;280:39448-39459. https://doi.org/10.1074/jbc.m509881200
36. Ringvoll J, Nordstrand LM, Vågbø CB, Talstad V, Reite K, Aas PA, Lauritzen KH, Liabakk NB, Bjørk A, Doughty RW. Repair deficient mice reveal mABH2 as the primary oxidative demethylase for repairing 1meA and 3meC lesions in DNA. *The EMBO journal*. 2006;25:2189-2198. https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601109
37. Falnes PØ, Johansen RF, Seeberg E. AlkB-mediated oxidative demethylation reverses DNA damage in Escherichia coli. *Nature*. 2002;419(6903):178-182. https://doi.org/10.1038/nature01048
38. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462:739-744. https://doi.org/10.1038/nature08617
39. Wang P, Wu J, Ma S, Zhang L, Yao J, Hoadley KA, Wilkerson MD, Perou CM, Guan KL, Ye D, Xiong Y. Oncometabolite D-2-Hydroxyglutarate Inhibits ALKBH DNA Repair Enzymes and Sensitizes IDH Mutant Cells to Alkylating Agents. *Cell Rep*. 2015;13(11):2353-2361. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.11.029
40. Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND, Scanlon SE, Purshouse KR, Bai H, Liu Y, Sundaram RK, Hegan DC, Fons NR, Breuer GA, Song Y, Mishra-Gorur K, De Feyter HM, de Graaf RA, Surovtseva YV, Kachman M, Halene S, Günel M, Glazer PM, Bindra RS. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Sci Transl Med*. 2017;9(375):2463. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2463
41. Wilcox P, Li CC, Lee M, Shivalingam B, Brennan J, Suter CM, Kaufman K, Lum T, Buckland ME. Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol*. 2015;129:147-149. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1353-4
42. Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, Orisme W, Punchihewa C, Parker M, Qaddoumi I. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet*. 2013;45:602-612. https://doi.org/10.1038/ng.2611