

## Обзоры

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Степанов И.А., Белобородов В.А., Шамеева М.А.

# Молекулярные и клеточные механизмы резистентности глиобластомы к ингибиторам фактора роста эндотелия сосудов

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 1

Представлен обзор современных источников литературы, посвященных изучению молекулярных и клеточных механизмов резистентности глиобластомы к антиангиогенным лекарственным средствам. Ангиогенез представляет собой важнейший патофизиологический механизм роста и прогрессирования глиобластомы за счет активного развития микрососудистой сети. Ускоренное развитие микрососудистой сети в глиобластоме происходит благодаря синтезу опухолевыми клетками большого количества фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Среди основных молекулярных и клеточных механизмов лекарственной устойчивости глиобластомы к анти-VEGF агентам принято относить VEGF-независимые пути ангиогенеза, активность клеток костного мозга и перicyтов, а также сосудистую кооперацию, периваскулярную инвазию и феномен аутофагии. Изложены современные данные о рациональном и наиболее эффективном использовании анти-VEGF-лекарственных средств у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. Обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы, что обуславливает необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению механизмов лекарственной устойчивости глиобластомы к анти-VEGF-препаратам.

**Ключевые слова:** глиобластома; ангиогенез; ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов; резистентность; VEGF-независимый ангиогенез; клетки костного мозга; перicyты; сосудистая кооперация; периваскулярная инвазия; аутофагия.

**Для цитирования:** Степанов И.А., Белобородов В.А., Шамеева М.А. Молекулярные и клеточные механизмы резистентности глиобластомы к ингибиторам фактора роста эндотелия сосудов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 137-145.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.137-145

**Для корреспонденции:** Степанов Иван Андреевич, e-mail: stepasnovivanneuro@gmail.com

**Участие авторов:** концепция и дизайн обзора – Степанов И.А., В.А. Белобородов; сбор источников в базах данных – Степанов И.А., Шамеева М.А.; обработка и структурирование материала – Шамеева М.А.; написание текста и редактирование – Степанов И.А., Белобородов В.А., Шамеева М.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Фонда содействия инновациям (проект № 14419ГУ/2019).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 14.04.2020

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Stepanov I.A., Beloborodov V.A., Shameeva M.A.

## Molecular and cellular mechanisms of glioblastoma resistance to vascular endothelial growth factor inhibitors

Irkutsk State Medical University,  
Krasnogo Vosstaniya Str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation

This state-of-the-art review focuses on molecular and cellular factors associated with glioblastoma resistance to antiangiogenic drugs. Angiogenesis is an important pathophysiological mechanism for the growth and progression of glioblastoma facilitated by active development of microvasculature. The accelerated development of the microvascular network in glioblastoma occurs due to the synthesis of a large number of vascular endothelial growth factor (VEGF) by tumor cells. Among the major molecular and cellular factors, glioblastoma drug resistance to anti-VEGF agents is commonly attributed to VEGF-independent pathways of

angiogenesis, bone marrow cell and pericyte activity as well as to vascular co-option, perivascular invasion, and the phenomenon of autophagy. The authors provided current data on the rational and most effective use of anti-VEGF drugs for patients with high-grade gliomas. Relevant unsolved problems associated with drug resistance of glioblastoma to anti-VEGF drugs were highlighted.

**Keywords:** glioblastoma; angiogenesis; vascular endothelial growth factor inhibitors; resistance; VEGF-independent angiogenesis; bone marrow cells; pericytes; vascular co-option; perivascular invasion; autophagy.

**For citation:** Stepanov I.A., Beloborodov V.A., Shameeva M.A. Molecular and cellular mechanisms of glioblastoma resistance to vascular endothelial growth factor inhibitors. *Patologicheskaya Fiziologiya I Experimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal)*. 2020; 64(3): 137-145. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.137-145

**For correspondence:** **Stepanov Ivan Andreevich**, Assistant of the Department of General Surgery and Anesthesiology of Irkutsk State Medical University (Russia). E-mail: stepanovivanneuro@gmail.com.

**Contribution:** research concept and design – Stepanov I.A., Beloborodov V.A.; collecting sources in databases – Stepanov I.A., Shameeva V.A.; processing and material structuring – Shameeva V.A.; text writing and editing – Stepanov I.A., Beloborodov V.A., Shameeva M.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

**Acknowledgments.** The study was supported by a grant from the Foundation. promote innovation (project No. 14419GU / 2019).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 14.04.2020

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

## Введение

Глиобластома является наиболее агрессивной первичной опухолью центральной нервной системы и, как правило, характеризуется неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Так, медиана выживаемости пациентов с глиобластомой после выполнения микронейрохирургической резекции и проведения стандартной химио- и лучевой терапии составляет не более 14–16 мес, при этом значение 2-летней выживаемости указанной группы пациентов варьирует от 26 до 33 % [3]. Ангиогенез представляет собой важнейший патофизиологический механизм роста и прогрессирования глиобластомы за счет активного развития микрососудистой сети [4]. Ускоренное развитие микрососудистой сети в глиобластоме происходит благодаря синтезу опухолевыми клетками большого количества фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [5]. Необходимо отметить, что микрососудистая сеть глиобластомы характеризуется высокой степенью извитости, повышенной проницаемостью, а также увеличенным диаметром просвета сосудов и утолщенной базальной мембраной [6, 7]. Принято считать, что указанные особенности гистоархитектоники и строения микрососудистой сети глиобластомы усиливают гипоксию опухолевой ткани, тем самым снижая эффективность применения цитотоксических лекарственных средств [8]. Именно по этой причине разработка и использование анти-VEGF-лекарственных препаратов представляется одним из наиболее перспективных способов молекулярного таргетного лечения пациентов с глиобластомой, т. к. ингибиро-

вание васкулогенеза снижает поступление питательных веществ в клетки опухолевой ткани.

Эффективность использования анти-VEGF-лекарственных средств в терапии глиобластомы наглядно продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований, а также подтверждена в систематических обзорах и метаанализах [9–11]. Однако широкое применение анти-VEGF препаратов в нейроонкологической практике привело к развитию резистентности глиобластомы к лекарственным препаратам данной группы [12]. Формирование лекарственной устойчивости глиобластомы к анти-VEGF агентам связано с молекулярными и клеточными особенностями поведения опухолевых клеток [13–16]. Поиск источников литературы в научных базах данных Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие единичных исследований, посвященных изучению молекулярных и клеточных механизмов резистентности глиобластомы к анти-VEGF-агентам.

**Цель исследования** – анализ современных источников литературы, посвященных изучению молекулярных и клеточных механизмов резистентности глиобластомы к анти-VEGF-лекарственным средствам.

**VEGF-независимые пути ангиогенеза.** Доказано, что одним из основных механизмов развития лекарственной устойчивости глиобластомы к анти-VEGF-агентам является активация VEGF-независимых путей ангиогенеза. В исследовании G. Bergers и соавт. [17] наглядно показано, что блокирование рецепторов VEGF-A на поверхности опухолевых клеток в моделях глиом приводит

к активации альтернативных VEGF-A-независимых путей васкулогенеза. По мнению O. Casanovas и соавт. [18] основными факторами, стимулирующими альтернативные механизмы развития микроваскулярной сети в глиобластоме, выступают VEGF-C, VEGF-D, плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor, PLGF), а также фактор роста тромбоцитов (Platelet-derived Growth Factor, PDGF) и фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF) (рис.). В наблюдении T. Batchelor и соавт. [19] отмечено, что у пациентов, принимающих цедраниб (ингибитор тирозинкиназ рецептора VEGF2, рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецепторов фактора роста стволовых клеток (SCF)) по поводу рецидива глиобластомы, часто наблюдается резистентность к данному средству за счет активации FGF-зависимого пути ангиогенеза. У исследуемой группы пациентов кратковременный эффект ответа опухоли сменялся фазой роста и прогрессирования глиобластомы. Более того, авторами исследования наглядно продемонстрировано, что в периферической крови пациентов в фазу ответа уровень проангиогенного белка FGF был существенно ниже в сравнении с уровнем данного фактора в фазу роста и прогрессирования глиобластомы. Необходимо отметить, что сунитиниб (низкомолекулярный поливалентный ингибитор тирозинкиназ), действующий на целый ряд путей ангиогенеза, не продемонстрировал своей эффективности в лечении глиобластомы на этапах доклинических и клинических испытаний [20, 21].

*Роль клеток костного мозга в ангиогенезе.* Использование анти-VEGF-лекарственных средств приводит к развитию гипоксии опухолевой ткани, что является индуцирующим фактором привлечения клеток костного мозга в опухоль [17]. Наиболее часто встречаются клетки-предшественники эндотелиоцитов (Endothelial Progenitor Cells, EPC), перицитов (Pericyte Progenitor Cells, PPC) и сосудистые клетки-модуляторы CD45+ (рис.) [17]. Нарастание гипоксии опухолевой ткани стимулирует синтез опухолевыми клетками большого количества гипоксией индуцируемого фактора 1- $\alpha$  (Hypoxia-inducible Factor 1- $\alpha$ , HIF 1- $\alpha$ ), что в свою очередь приводит к усиленной экспрессии проангиогенных факторов: стромального клеточного фактора 1- $\alpha$  и белка VEGF [22]. Кроме того, HIF 1- $\alpha$  способствует формированию микроваскулярной сети в гипоксических очагах за счет синтеза опухолевыми и нормальными клетками других стимуляторов ангиогенеза, таких как VEGF-A, VEGFR1, PDGF-B, FGF-2 и ангиопоэтинов [22]. Таким образом, привлечение клеток костного мозга в ткань опухоли представляет собой еще один механизм активации ангиогенеза и лекарственной устойчивости глиобластомы к анти-VEGF-агентам. Приме-

нение ингибиторов активности макрофагов/моноцитов в сочетании с антиангиогенными лекарственными средствами рассматривается в качестве перспективного способа преодоления резистентности глиобластомы к действию данной группы препаратов [14]. В исследовании J. Liang и соавт. [23] отмечено, что использование комбинации анти-VEGF-лекарственных средств и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (Colony Stimulating Factor 1 (Granulocyte-Macrophage), GM-CSF 1) не позволяет эффективно снизить интенсивность процессов ангиогенеза в модели глиомы высокой степени злокачественности. Вероятной причиной низкой эффективности комбинированного использования анти-VEGF-агентов и GM-CSF 1 выступает нейтрофильная инфильтрация опухолевой ткани, что значительно повышает ее устойчивость к действию антиангиогенных препаратов [23].

*Роль перицитов в ангиогенезе.* Перициты представляют собой соединительнотканые отростчатые клетки, окруженные базальной мембраной и охватывающие эндотелиальную трубку. Они впервые были описаны в 1868 г. отечественными гистологами А.Е. Голубевым и А.В. Ивановым, а позднее (в 1873 г.) Руже (клетки Руже) [24]. Вместе с базальной мембраной перициты выполняют опорную функцию, подобно адвентициальной оболочке стенки сосудов. Перициты принимают участие в продукции основных компонентов базальной мембраны, в регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют не только наличие сократительных белков в цитоплазме, но и нейроперицитарные синапсы [25]. Перициты участвуют в передаче информации об изменении химического состава интерстиция. Морфологическим субстратом такого контроля могут служить эндотелиоперицитарные контакты, а также наличие пиноцитозных пузырьков на интерстициальной стороне перицита [26].

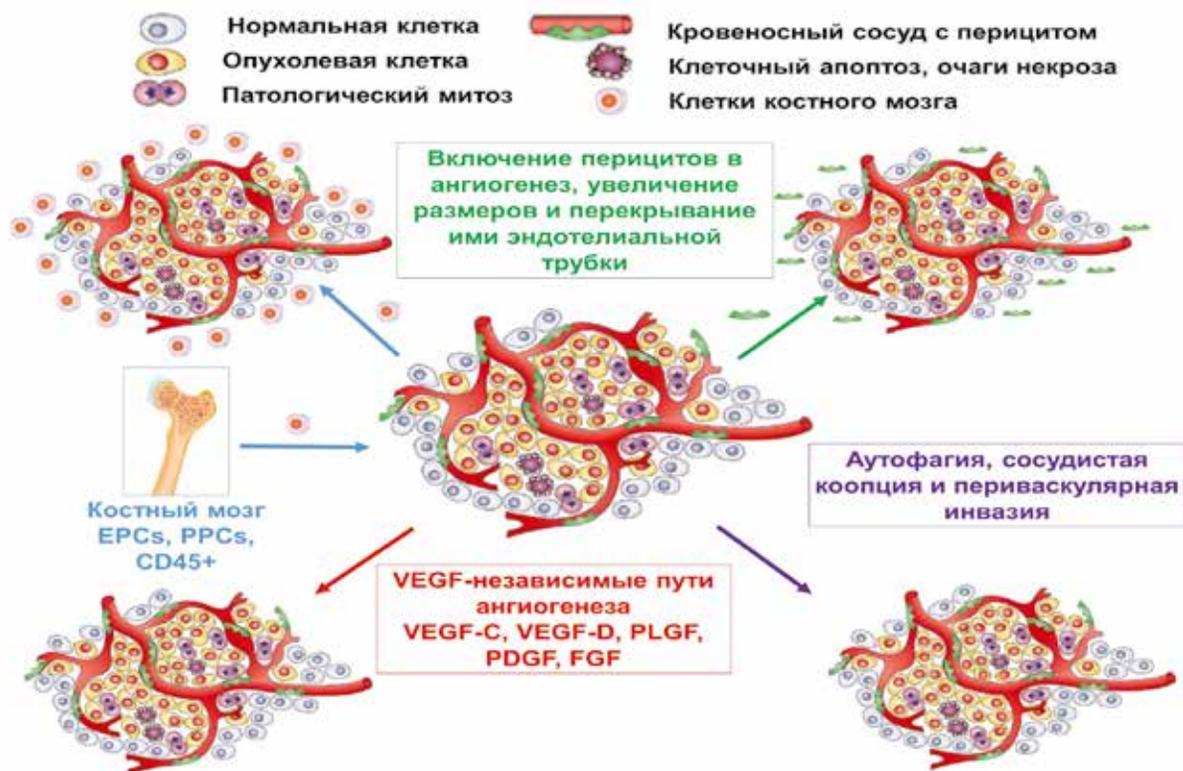
Принято считать, что перициты принимают активное участие в васкулогенезе (рис.). Так, в исследованиях P. Valuk и соавт. [27] и K. Barlow и соавт. [28] наглядно показано, что сосудистая стенка опухолей, устойчивая к действию антиангиогенных лекарственных средств, богата перицитами. Предполагается два возможных механизма участия перицитов в ангиогенезе: 1) перициты непосредственно стимулируют рост и деление эндотелиальных клеток без активации VEGF-зависимого пути и 2) собственно перициты продуцируют белок VEGF, тем самым активируя VEGF-зависимый путь васкулогенеза [27, 28]. Несмотря на тот факт, что некоторые анти-VEGF лекарственные средства блокируют VEGFR эндотелиоцитов, данная группа препаратов не влияет на работу перицитарных

VEGFR [28]. Стоит предположить, что активация VEGFR перicyтов и отсутствие влияния анти-VEGF-агентов на последние являются одними из основных механизмов лекарственной устойчивости глиобластомы к действию данной группы лекарственных средств.

Увеличение размеров перicyтов и перекрытие ими эндотелиальной трубки выступают еще одними важнейшими механизмами формирования резистентности опухолей, в том числе и глиобластомы [29]. Увеличение размеров перicyтов связано с действием белка PDGF [30]. Кроме того, PDGF участвует в привлечении в опухолевую ткань EPC из костного мозга, которые также способны перекрывать эндотелий и тем самым препятствовать действию анти-VEGF-лекарственных средств [30]. Предполагается, что комбинированное применение анти-PDGF- и анти-VEGF-агентов позволит эффективно снизить интенсивность процессов ангиогенеза в опухолевой ткани [31].

*Сосудистая коопция и периваскулярная инвазия.* Как известно, некоторые злокачественные опухоли способны активно расти и прогрессировать без процесса ангиогенеза, используя ранее сформированные нор-

мальные сосуды ткани или органа [32]. Такой способ развития опухолевой ткани принято называть сосудистой коопцией. Другими словами, сосудистая коопция — это универсальный процесс туморогенеза, при котором не происходит формирование новой микроваскулярной сети, а опухолевая ткань «поглощает» уже имеющиеся нормальные сосуды, используя их в дальнейшем для собственного развития (**рис.**). Тем не менее, сосудистая коопция не способна обеспечивать полноценный метаболизм опухолевых клеток, что связано с быстрым увеличением массы и объема опухоли [33]. По мнению Н. Kindler и соавт. [34], некоторые гистологические типы опухолей активно проявляют свойства сосудистой коопции и поэтому имеют изначальную резистентность к действию антиангиогенных лекарственных средств. Если опухолевые клетки расположены в непосредственной близости от нормальной микрососудистой сети и их метаболизм поддерживается диффузией питательных веществ, то необходимости в ангиогенезе нет. Данная особенность питания опухолей продемонстрирована в работе J. Rubenstein и соавт. [35], где у мышей, получавших моноклональные



Молекулярные и клеточные механизмы резистентности глиобластомы к анти-VEGF-лекарственным средствам: объяснение в тексте.

антитела к VEGF, отмечено формирование неоплазий в области уже сформированной нормальной микрососудистой сети. Аналогичные результаты получены в исследовании J. Holash и соавт. [36]. Современные теории канцерогенеза предполагают, что белок с-Met и/или интегринны ответственны за инвазивный агрессивный рост VEGF-резистентной глиобластомы [37].

**Феномен аутофагии.** Аутофагия – это процесс утилизации клеточных органелл и переработки клеточных структурных элементов, который может привести к гибели клетки [38]. Однако процесс аутофагии для клетки служит не только механизмом гибели, но и способом избавления от долгоживущих белков и поврежденных органелл, а также является важнейшим участником процессов метаморфоза, дифференцировки и трансформации клеток [38]. Принято различать 3 типа аутофагии: микро-, макро- и шаперонзависимая аутофагии [39].

Необходимо отметить, что аутофагия представляет собой основной защитный клеточный механизм при развитии гипоксических состояний, который не требует ремоделирования ткани и внеклеточного матрикса [40]. Как уже отмечалось ранее, применение анти-VEGF-агентов приводит к развитию гипоксии опухолевой ткани по причине нарушения процесса ангиогенеза, необходимого для роста и прогрессирования неоплазии. Тем не менее некоторые гистологические типы опухолей имеют лекарственную устойчивость к антиангиогенным препаратам и способны непрерывно поддерживать образование микроваскулярной сети. Одним из основных механизмов резистентности опухолей к анти-VEGF-лекарственным средствам выступает аутофагия (рис.). В работе Y.-L. Hu и соавт. [41] отмечено, что опухолевые клетки при действии антиангиогенных агентов активно проявляют свойства как неселективной, так и селективной аутофагии. Неселективная аутофагия включает в себя HIF-зависимый и HIF-независимый пути. Неселективная HIF-зависимая аутофагия (уровень содержания кислорода варьирует от 0,1 до 3 %) индуцируется гипоксическими состояниями и опосредуется через ряд генов и протеинов, таких как BNIP 3, NIX, секвестосома/p62, DJ-1, а также семейство белков PDGFR [42]. Неселективная HIF-независимая аутофагия (уровень содержания кислорода составляет менее 0,1 %) ассоциирована с работой AMPK-mTOR-внутриклеточных сигнальных путей и наблюдается при тяжелом кислородном голодании клетки [43]. Селективная аутофагия представляет собой деградацию убиквитиновых белковых комплексов, которые связаны с протеином p62, являющимся «меткой» для данного процесса [44]. Принято считать, что процесс аутофагии в опухолевых клетках направлен на разрушение белков и сигнальных молекул,

образующихся при гипоксических состояниях, что приводит к сохранению внутриклеточных структур и нивелированию вторичных эффектов антиангиогенных лекарственных средств [44].

Предполагается, что в глиобластоме лекарственная устойчивость к бевацизумабу связана с неселективной HIF-зависимой аутофагией, опосредованной через активность белков BNIP 3 и HIF 1- $\alpha$  [45]. Более того, в образцах глиобластомы пациентов, имеющих резистентность к бевацизумабу, выявлена статистически значимо более высокая концентрация белка BNIP 3, в отличие от образцов опухолевой ткани пациентов, находящихся на старте антиангиогенной молекулярной таргетной терапии. Авторы данного исследования также пришли к заключению, что фармакологическое и генетическое ингибирование процесса аутофагии *in vitro* значительно повышало чувствительность глиобластомы к действию бевацизумаба [45].

Повышенная экспрессия гена BNIP 3 приводит к активации работы AMPK-сигнального пути через взаимодействие с комплексом Beclin 1/Bcl-2, ответственным за процесс аутофагии [45]. M. Paez-Ribes и соавт. [46] считают, что активность AMPK- и HIF 1- $\alpha$  внутриклеточных сигнальных путей ответственна за изменение метаболизма опухолевых клеток в условиях гипоксии, их резистентности к действию антиангиогенных препаратов, а также роста и прогрессирования неоплазии. С другой стороны, в исследовании H. Huang и соавт. [47] показано, что аутофагия способствует лекарственной устойчивости опухолей к бевацизумабу за счет снижения активности mTOR-сигнального пути. Подобно глиобластоме, работа AMPK- и mTOR-внутриклеточных сигнальных путей в клетках гепатоцеллюлярной карциномы приводит к развитию их устойчивости к действию анти-VEGF-агентов [47]. Важно подчеркнуть, что лечение колоректального рака с помощью бевацизумаба лишь стимулирует неселективную HIF-зависимую аутофагию клеток неоплазии, а потому обладает низкой клинической эффективностью [48]. Бесспорно, разработка и использование ингибиторов аутофагии может способствовать повышению чувствительности различных опухолей, в том числе и глиобластомы, к действию анти-VEGF лекарственных средств. К настоящему моменту в доклинических испытаниях исследуется эффективность нескольких ранних и поздних ингибиторов аутофагии. Основные фармакодинамические характеристики исследуемых ингибиторов аутофагии представлены в **таблице**.

*Будущее антиангиогенной лекарственной терапии.* Безусловно, первоочередной задачей эффективного

использования антиангиогенных лекарственных средств является расчет их оптимальной биологической дозы с целью максимального подавления процесса ангиогенеза в опухолевой ткани. Использование анти-VEGF лекарственных средств в комбинации с агентами, влияющими на микроокружение опухоли, не улучшает противоопухолевую активность последних [49]. Стоит отметить, что подбор оптимальной дозы антиангиогенных препаратов на начальных этапах молекулярной таргетной терапии неоплазий должен нормализовать и/или усилить внутриопухолевую микроциркуляцию. Это позволит эффективно доставлять в опухолевую ткань цитотоксические агенты и усилить ее ответ на проводимую лучевую терапию [50]. Идеаль-

но сбалансированная доза анти-VEGF-лекарственных средств будет постепенно снижать интенсивность процессов ангиогенеза в ткани опухоли, не позволяя достигать быстрой редукции микрососудистого русла, что наблюдается при назначении высоких терапевтических доз [51]. В работе K. Field и соавт. [52] доказано, что применение оптимальных сбалансированных доз антиангиогенных препаратов позволяет существенно увеличить эффективность проводимой иммунотерапии на стадии доклинических исследований. По этой причине тщательный расчет и подбор оптимальной дозы анти-VEGF-лекарственных средств представляется важнейшим этапом проводимой молекулярной таргетной терапии, химио- и радиотерапии в достиже-

Таблица

**Ранние и поздние ингибиторы аутофагии, исследуемые на доклинических стадиях [48]**

Класс ингибиторов	Наименование	Ингибируемая стадия аутофагии	Ингибируемая сигнальная молекула
Ранние	3-метиадин	Индукция	PI3K
	GSK-2126458		
	LY294002		
	PT210		
	Вортманнин		
	N-метил-N-[(4-метилфенокси)-морфолин-4-ульфосфорил]метанамин	Индукция	ULK
	MRT68921		
	SBI-0206965		
	PIK-III	Нуклеация фагосомы/ формирование аутофагосомы	Vps-34
	SAR405		
	Вертепрофин		
	VPS34-IN1		
	NSC185058		
6-[(2R)-4-(4-бензил-7-хлоро-1-фталазинил)-2-метил-1-пиперазинил]никотинитрил			
6-флуоро-N-(4-флуоробензил)-4-квинозолинамин	Ацидификация аутофагосомы	V-ATФазы	
Бафломицин А1			
Поздние	E64d	Расщепление эндоцитозного содержимого	Протеазы
	Лейпептин		
	Пепстатин А		
	ARN5187		
	Хлорохин		
	Кломипрамин		Лизосомы
	Гидрохлорохин		
	Люкантон		
	Lys05		
	ROC325		
	{{1-[3-(диметиламино)пропил]-4(1H)-пиридинилидин} метил(оксо)аммоний хлорид гидрохлорид		

**Примечание.** PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, ULK – unc-51-подобная киназа 1, Atg4 – аутофаго-регулирующая протеаза 4, Vps-34 – специфическая киназа Vps-34, регулирующая процесс аутофагии.

нии максимального ответа опухоли на действие последних.

Одним из современных методов определения оптимальных терапевтических доз анти-VEGF-агентов является МРТ-визуализация опухолевой ткани с биомаркерами при назначении минимальных и максимальных доз препаратов. МРТ-исследование с применением  $K^{trans}$ , в режимах T1-взвешенных изображений и динамической визуализации с высокой точностью определяет временной период восстановления микрососудистой сети опухолевой ткани в зависимости от назначаемой терапевтической дозы антиангиогенных лекарственных средств [53]. Пожалуй, основным ограничением данного метода определения оптимальных терапевтических доз анти-VEGF-агентов являются длительный временной период и назначение различных схем дозирования препаратов.

Другой не менее важной задачей проводимой молекулярной антиангиогенной таргетной терапии глиобластомы является комбинирование различных лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью. В настоящее время в клинической нейроонкологии отсутствуют убедительные доказательства в пользу клинической эффективности комбинированного применения различных анти-VEGF-агентов. В обзоре I. Arrillaga-Romany и соавт. [54] отмечено, что комбинации различных анти-VEGF-лекарственных средств уступают в антиангиогенной активности монотерапии бевацизумабом. По мнению I.K. Mellinshoff и соавт. [55], эффективность применения цитотоксических препаратов может быть значительно повышена при их комбинации с ингибиторами ключевых внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за рост и прогрессирование глиом высокой степени злокачественности. Некоторые исследователи считают, что применение антиангиогенных препаратов в виде пульс-терапии может обладать более высокой противоопухолевой активностью в сравнении со стандартными терапевтическими дозами при обязательном контроле развивающихся нежелательных лекарственных реакций [56].

В современной клинической онкологии все большую популярность набирает персонифицированная терапия с применением определенных групп противоопухолевых лекарственных средств и их комбинаций, эффективность которых изучена с помощью специфических маркеров до использования данных препаратов. Без сомнения, применение биомаркерного анализа у определенной группы пациентов, предварительно имеющих высокую вероятность ответа на использование анти-VEGF агентов по поводу злокачественных опу-

холей различной локализации, позволит повысить их противоопухолевую активность и избежать широкого необоснованного применения данной группы лекарственных средств. При этом у той группы пациентов, которые заведомо имеют низкую вероятность ответа на применение антиангиогенных препаратов, необходимо рассматривать альтернативные методы лекарственной терапии [57]. В исследовании D. Lambrechts и соавт. [58] показано, что наличие в периферической крови пациентов коротких изоформ VEGF ассоциировано с увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Стоит отметить, что эффективность антиангиогенных лекарственных средств может быть повышена путем определения специфических молекулярных биомаркеров опухолевого микроокружения, которое также активно участвует в процессе ангиогенеза [58].

По мнению некоторых исследователей, использование анти-VEGF-лекарственных средств может приводить к переходу глиобластомы в более агрессивный фенотип [59, 60]. Так, в работе С. Brennan и соавт. [60] отмечено, что использование антиангиогенных препаратов *in vitro* способствует мезенхимальной трансформации глиобластомы, имеющей более быстрый и агрессивный рост. Однако результаты последних крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов наглядно продемонстрировали отсутствие различий в общей выживаемости пациентов, принимающих стандартную химиолучевую терапию и комбинацию последней с бевацизумабом [9-11, 61]. Учитывая результаты данных исследований, можно утверждать, что применение анти-VEGF-агентов не приводит к трансформации глиобластомы в более агрессивный фенотип. Вероятнее всего, данная группа лекарственных средств не позволяет достигнуть необходимого терапевтического эффекта.

### Заключение

Несмотря на тот факт что антиангиогенные лекарственные средства не продемонстрировали высокую клиническую эффективность в терапии глиобластомы, данная группа препаратов по-прежнему играет немаловажную роль во вспомогательной терапии пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. Дальнейшие научные поиски современной фундаментальной онкологии должны быть направлены на подробное изучение молекулярных и клеточных механизмов ангиогенеза, фармакодинамики анти-VEGF-агентов, подбор оптимальных терапевтических доз данной группы лекарственных средств, а также опре-

деление специфических биомаркеров эффективности использования ингибиторов VEGF и внедрение персонализированного использования последних в клиническую практику. Факт резистентности глиобластомы к действию анти-VEGF-препаратов лишь подчеркивает необходимость изучения данной проблемы с целью наиболее оптимального использования молекулярной антиангиогенной таргетной терапии в комбинации со стандартными методами лечения указанной группы пациентов.

### Литература

(п.п. 1-3; 5-10; 12-23; 25-31; 33-37; 39-61

см. References)

- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина АИ. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2017;1:19–27.
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Шамеева М.А., Тетюшкин Н.А. Эффективность применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в лечении глиобластомы: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы онкологии*. 2019;65(4):546–55.
- Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза. *Цитология*. 2017;59(4):243–58.
- Варламов А.В., Пальцева Е.М., Секачева М.И. и др. Влияние предоперационной лекарственной терапии на экспрессию маркеров ангиогенеза в метастазах колоректального рака в печени. *Архив патологии*. 2017;1:36–42.
- Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология*. 2014;7(2):103–13.
- Ebos J.M., Kerbel R.S. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8: 210–21.
- Cloughesy T., Finocchiaro G., Belda-Iniesta C., Recht L., Brandes A.A., Pineda E. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study of onartuzumab plus bevacizumab versus placebo plus bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: efficacy, safety, and hepatocyte growth factor and O 6-methylguanine–DNA met. *J Clin Oncol*. 2017;35:343–51.
- Xiao Q., Yang S., Ding G., Luo M. Anti-vascular endothelial growth factor in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018;39(12):2021–31.
- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Shameeva M.A., Tetyushkin N.A. Effectiveness of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Voprosy onkologii*. 2019;65(4):546–55. (in Russian)
- Soda Y., Myskiw C., Rommel A., Verma I. Mechanisms of neovascularization and resistance to anti-angiogenic therapies in glioblastoma multiforme. *J Mol Med. (Berl)*. 2013;91:439–48.
- Jahangiri A., De Lay M., Miller L. et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1773–83.
- Rapisarda A., Melillo G. Role of the hypoxic tumor microenvironment in the resistance to anti-angiogenic therapies. *Drug Resist Updat*. 2009;12:74–80.
- Piao Y., Liang J., Holmes L. et al. Acquired resistance to anti-VEGF therapy in glioblastoma is associated with a mesenchymal transition. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4392–403.
- Rigamonti N., Kadioglu E., Keklikoglou I. et al. Role of Angiopoietin-2 in Adaptive Tumor Resistance to VEGF Signaling Blockade. *Cell Report*. 2014;8(3):696–706.
- Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:592–603.
- Casanovas O., Hicklin D.J., Bergers G., Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell*. 2005;8:299–309.
- Batchelor T.T., Sorensen A.G., di Tomaso E. et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cel*. 2007;11:83–95.
- Piao Y., Liang J., Holmes L. et al. Glioblastoma resistance to anti-VEGF therapy is associated with myeloid cell infiltration, stem cell accumulation, and a mesenchymal phenotype. *Neuro Oncol*. 2012;14:1379–92.
- Hutterer M., Nowosielski M., Haybaeck J. et al. A single-arm phase II Austrian/German multicenter trial on continuous daily sunitinib in primary glioblastoma at first recurrence (SURGE 01-07). *Neuro Oncol*. 2014;16:92–102.
- Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E.. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992;359:843–5.
- Liang J., Piao Y., Holmes L. et al. Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4. *Clin Cancer Res*. 2014;20:187–98.
- Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis. *Tsitologiya*. 2017;59(4):243–58. (in Russian)
- Wang S., Cao C., Chen Z. et al. Pericytes regulate vascular basement membrane remodeling and govern neutrophil extravasation during inflammation. *PLoS One*. 2012;7(9):e45499.

### References

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro-Oncology*. 2015; 17 Suppl 4:iv1–iv62.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803–20.
- Touat M., Idhaili A., Sanson M., Ligon K.L. Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1457–72.
- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarullina A.I. Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas. *Voprosy onkologii*. 2017;1:19–27. (in Russian)
- Chen M., Ba H., Lu C., Dai J., Sun J. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Promotes Angiogenesis through the Demethylation of the Fibromodulin (FMOD) Promoter in Glioblastoma. *Med Sci Monit*. 2018;24:6137–43.
- Bougnaud S., Golebiewska A., Oudin A. et al. Molecular crosstalk between tumour and brain parenchyma instructs histopathological features in glioblastoma. *Oncotarget* 2016;7(22):31955–71.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285:1182–6.

26. Hosaka K., Yang Y., Seki T. et al. Pericyte-fibroblast transition promotes tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(38):E5618–E5627.
27. Baluk P., Hashizume H., McDonald D.M. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2005;15(1):102–11.
28. Barlow K.D., Sanders A.M., Soker S. et al. Pericytes on the Tumor Vasculature: Jekyll or Hyde? *Cancer Microenvironment*. 2012;31;6 (1):1–17.
29. Erber R., Thurner A., Katsen A.D. et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. *The FASEB Journal*. 2004;18(2):338–40.
30. Jain R.K. Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy. *Science*. 2005;307(5706):58–62.
31. Bergers G., Song S., Meyer-Morse N. et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(9):1287–95.
32. Varlamov A.V., Paltseva E.M., Sekacheva M.I., Skipenko O.G., Fedorov D.N. Impact of preoperative drug therapy on the expression of angiogenesis markers in colorectal liver metastases. *Arkhiv patologii*. 2017;1:36–42. DOI: 10.17116/ptol201779136-42. (in Russian)
33. Frentzas S., Simoneau E., Bridgeman V.L. et al. Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. *Nat Med*. 20016;22(11):1294–302.
34. Kindler H.L., Bylow K. Pancreatic cancer: An update. *Current Oncology Reports*. 2007;26;9(3):170–6.
35. Rubenstein J.L., Kim J., Ozawa T. et al. Anti-VEGF Antibody Treatment of Glioblastoma Prolongs Survival But Results in Increased Vascular Cooption. *Neoplasia*. 2000;2(4):306–14.
36. Holash J. Vessel Cooption, Regression, and Growth in Tumors Mediated by Angiopoietins and VEGF. *Science*. 1999;284(5422):1994–8.
37. Kuczynski E.A., Vermeulen P.B., Pezzella F. et al. Vessel co-option in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(8):469–93.
38. Kovaleva O.V., Shitova M.S., Zborovskaya I.B. Autophagy: cell death or survival strategy? *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2014;7(2):103–13. (in Russian)
39. Galluzzi L., Pietrocola F., Bravo-San Pedro J.M. et al. Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *EMBO J*. 2015;34(7):856–80.
40. Goldsmith J., Levine B., Debnath J. Autophagy and cancer metabolism. *Methods Enzymol*. 2014;542:25–57.
41. Hu Y-L., Jahangiri A., DeLay M., Aghi M.K. Tumor Cell Autophagy as an Adaptive Response Mediating Resistance to Treatments Such as Antiangiogenic Therapy. *Cancer Research*. 2012;22;72(17):4294–9.
42. Mathew R., Karp C.M., Beaudoin B. et al. Autophagy Suppresses Tumorigenesis through Elimination of p62. *Cell*. 2009;137(6):1062–75.
43. Mazure N.M., Pouyssegur J. Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival? *Current Opinion in Cell Biology*. 2010;22(2):177–80.
44. Kirkin V., McEwan D.G., Novak I., Dikic I. A Role for Ubiquitin in Selective Autophagy. *Molecular Cell*. 2009;34(3):259–69.
45. Hu Y-L., DeLay M., Jahangiri A. et al. Hypoxia-Induced Autophagy Promotes Tumor Cell Survival and Adaptation to Antiangiogenic Treatment in Glioblastoma. *Cancer Research*. 2012;72(7):1773–83.
46. Pàez-Ribes M., Allen E., Hudock J. et al. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis. *Cancer Cell*. 2009;15(3):220–31.
47. Huang H., Song J., Liu Z. et al. Autophagy activation promotes bevacizumab resistance in glioblastoma by suppressing Akt/mTOR signaling pathway. *Oncology Letters*. 2017;15(2): 1487–94. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7446>
48. Zhao Z., Xia G., Li N. et al. Autophagy Inhibition Promotes Bevacizumab-induced Apoptosis and Proliferation Inhibition in Colorectal Cancer Cells. *Journal of Cancer*. 2018;9(18):3407–16.
49. De Groot J.F. High-dose antiangiogenic therapy for glioblastoma: less may be more? *Clin Cancer Res*. 2011;17:6109–11.
50. Huang Y., Goel S., Duda D.G., et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. *Cancer Res*. 2013;73:2943–8.
51. Maycotte P., Aryal S., Cummings C.T. et al. Chloroquine sensitizes breast cancer cells to chemotherapy independent of autophagy. *Autophagy*. 2012;8(2):200–12.
52. Field K.M., Simes J., Nowak A.K., Cher L., Wheeler H., Hovey E.J. et al. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2015;17:1504–13.
53. El-Kenawi A.E., El-Remessy A.B. Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):712–29.
54. Arrillaga-Romany I., Reardon D.A., Wen P.Y. Current status of antiangiogenic therapies for glioblastomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:199–210.
55. Mellingshoff I.K., Lassman A.B., Wen P.Y. Signal transduction inhibitors and antiangiogenic therapies for malignant glioma. *GLIA*. 2011;59:1205–12.
56. Rao N., Lee Y.F., Ge R. Novel endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic potential. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(10):1177–90.
57. Clavreul A., Pourbaghi-Masouleh M., Roger E., Menei P. Nanocarriers and nonviral methods for delivering antiangiogenic factors for glioblastoma therapy: the story so far. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:2497–513.
58. Lambrechts D., Lenz H., de Haas S. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2013;31:1219–30.
59. Eikesdal H.P., Kalluri R. Drug resistance associated with antiangiogenesis therapy. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(5):310–7.
60. Brennan C.W., Verhaak R.G., McKenna A. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013;155:462–77.
61. Wang Y., Xing D., Zhao M. et al. The Role of a Single Angiogenesis Inhibitor in the Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152170.

**Сведения об авторах:**

**Степанов Иван Андреевич**, ассистент каф. общей хирургии и анестезиологии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: [stepanovivanneuro@gmail.com](mailto:stepanovivanneuro@gmail.com);

**Белобородов Владимир Анатольевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии и анестезиологии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: [BVA555@yandex.ru](mailto:BVA555@yandex.ru);

**Шамеева Мария Анатольевна**, студент 6 курса Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: [marishameeva@mail.ru](mailto:marishameeva@mail.ru)