

Wnt-сигнальный каскад в патогенезе мультиформной глиобластомы

Ю.Д. Василец, Н.Е. Арноцкая, И.А. Кудрявцев, В.Е. Шевченко

НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

Контакты: Валерий Евгеньевич Шевченко vshev2015@yandex.ru

Wnt-сигнальный путь связан с регуляцией различных биологических процессов, таких как эмбриональное развитие, пролиферация, дифференцировка и миграция стволовых клеток. Аберрантная активация Wnt-каскада в опухолевых стволовых клетках вовлечена в онкогенез различных онкологических заболеваний, в том числе мультиформной глиобластомы. Wnt-сигнальный каскад способствует приобретению и поддержанию клетками мультиформной глиобластомы свойств опухолевых стволовых клеток их способности к инвазии, метастазированию, резистентности к терапии и устойчивости к иммунному ответу. Следовательно, фармакологическая модуляция Wnt-сигналинга может представлять особый интерес при лечении мультиформной глиобластомы, для которой текущая стандартная терапия оказывается неэффективной.

В данном обзоре рассмотрена роль Wnt-сигнального каскада в опухолевых стволовых клетках и включение его в глиоматогенез.

Ключевые слова: Wnt-сигнальный путь, опухолевые стволовые клетки, мультиформная глиобластома, β -катенин

Для цитирования: Василец Ю.Д., Арноцкая Н.Е., Кудрявцев И.А., Шевченко В.Е. Wnt-сигнальный каскад в патогенезе мультиформной глиобластомы. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):94–103.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-94-103

Wnt-signaling pathway in pathogenesis of glioblastoma multiforme

Yu.D. Vasilets, N.E. Arnotskaya, I.A. Kudryavtsev, V.E. Shevchenko

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The Wnt-signaling pathway regulates various biological processes, such as embryonic development, self-renewal, proliferation, differentiation and migration of stem cells. The Wnt-signaling is involved in tumor progression by aberrant activation in stem-like cells, called cancer stem cells, in different kinds of tumor, including multiform glioblastoma. The Wnt-signaling promotes stemness, invasion, metastasis, therapeutic and immune resistance of cancer stem cells in multiform glioblastoma. To summarize, targeting the Wnt-signaling pathway as an oncogenic driver is the future hope for effective therapy of glioblastoma for which current standard therapy is not effective.

In this review, we focused on functions of the Wnt-signaling in cancer stem cells and involvement of the Wnt-signaling pathway in gliomagenesis.

Key words: Wnt-signaling, cancer stem cells, multiform glioblastoma, β -catenin

For citation: Vasilets Yu.D., Arnotskaya N.E., Kudryavtsev I.A., Shevchenko V.E. Wnt signaling pathway in pathogenesis of glioblastoma multiforme. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2018;5(4):94–103.

Введение

В настоящее время в связи с прогрессом в области молекулярной медицины большое внимание отводится изучению сигнальных путей и молекулярных механизмов, контролирующих развитие организма. Понимание данных процессов позволит разработать новые эффективные методы терапии различных патологий, включая онкологические заболевания, в том числе мультиформную глиобластому (МГБ).

МГБ представляет собой первичную злокачественную опухоль мозга с крайне неблагоприятным прогнозом — средняя выживаемость больных составляет не более 2 лет [1]. В настоящее время не суще-

ствует эффективных стратегий терапии МГБ. Текущее лечение обычно состоит из хирургической резекции с последующей лучевой терапией, а также с сопутствующей химиотерапией [2]. Несмотря на активную борьбу с опухолью, возникают рецидивы, которые приводят к неблагоприятному исходу для больного. Считается, что это связано с неэффективным действием терапии на стволовые клетки глиобластомы (СКГ) — небольшую популяцию высокозлокачественных, мультипотентных клеток в опухоли, которые могут вызывать рецидив МГБ, образуя более агрессивный фенотип раковых клеток [3]. По крайней мере частично это вызывается абер-

рантной активацией ряда сигнальных путей, включая Wnt-каскад [4].

Wnt-сигнальный каскад является одним из наиболее изученных. Он связан с различными биологическими процессами, такими как эмбриональное развитие, самообновление, пролиферация и дифференцировка стволовых клеток (СК) тканей взрослого организма [5]. Ген *WNT* впервые был обнаружен в 1982 г. при изучении рака молочной железы у мышей [6]. Показано, что Wnt-сигнальный путь вовлечен в развитие различных онкологических заболеваний, в том числе в патогенез глиобластомы [4]. На эту тему недавно опубликован обзор М. Томпа и соавт. [7]. Новые стратегии в лечении МГБ фокусируются на избирательном терапевтическом действии на популяцию СКГ путем ингибирования этого сигнального пути [8]. Получены доказательства того, что Wnt-сигналинг действует как мощный онкогенный драйвер при МГБ, а последние разработки эффективных высокоспецифических ингибиторов Wnt-каскада повысили надежду на их клиническое применение в качестве терапевтической стратегии в будущем.

Wnt-сигнальный путь

Wnt-сигнальный путь играет важную роль в биологии СК, поддерживая их стволовость и способность к самообновлению [9], а также участвует в канцерогенезе [10]. Для более полного понимания эффектов, вызываемых Wnt-каскадом, следует разобраться в механизме функционирования данного сигналинга.

Выделяют канонический Wnt/ β -катенин-сигнальный путь и неканонические сигнальные пути Wnt/ Ca^{2+} и Wnt/PCP (планарная клеточная поляриность). Оба вида Wnt-сигналинга высококонсервативны и необходимы на ранних стадиях эмбрионального развития, формирования оси тела, определения судьбы клеток, их миграции и пролиферативного потенциала [11, 12]. Следовательно, Wnt-сигнальные каскады играют важную роль во многих основных биологических процессах, а также участвуют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и рака [13]. Ниже мы кратко опишем 2 сигнальных пути Wnt, в то время как для получения дополнительной информации об этом разделе рекомендуем читателям обратиться к более полному обзору [14].

Активация сигнального пути во всех случаях происходит после связывания гликопротеинов WNT с трансмембранными рецепторами семейства Фрайзлед (Frizzled, FZD). Идентифицированы по крайней мере 19 Wnt-лигандов с более чем 15 рецепторами и корецепторами, которые можно разделить на 7 белковых семейств [15]. Белки WNT секретируются клетками во внеклеточное пространство, где они могут служить лигандами для рецепторов, находящихся на клеточной поверхности. WNT-молекулы – богатые цистеином секретируемые гликопротеины, содержащие от 350 до 400 аминокислотных остатков [16].

N-терминальный домен состоит из группы α -спиралей, C-концевой домен характеризуется двумя β -листами, соединенными дисульфидными мостиками [9, 15]. Для секреции белки WNT должны модифицироваться липидом и добавлением пальмитата к цистеиновым и сериновым остаткам в эндоплазматическом ретикулуме. Последняя реакция осуществляется белком поркупин, он также способствует внеклеточной секреции WNT-лигандов [17].

Ключевыми участниками канонического Wnt/ β -катенин-каскада являются протоонкопротеин β -катенин [18], липопротеиды низкой плотности 5 и 6 (LRP5/6), белок Dishevelled сегментарной полярности (DVL) и цитоплазматический «поддерживающий» белок AXIN [19, 20].

В случае, когда Wnt-сигнальный путь не активирован (WNT-лиганды не связываются со своими рецепторами), β -катенин подвергается фосфорилированию на N-конце [21] по серинам 33, 37, треонину 41 и серину 45 деградирующим комплексом, который вызывает его протеасомную деградацию [22] (рис. 1а).

Деградирующий комплекс включает белок опухолевой супрессии APC (adenomatous polyposis coli) и AXIN, а также серин/треониновые киназы SK1 α (казеинкиназа 1 α) и GSK3 β (киназа гликогенсинтазы 3 β). Связанный с APC и AXIN β -катенин фосфорилируется GSK3 β и SK1 α , а затем убиквитинируется E3-лигазой β -TRCP (β -трансдукцин повторсодержащий белок). Убиквитинпептиды являются маркерными для протеасом, поэтому убиквитинированный β -катенин подвергается протеасомной деградации [19]. β -катенин «представляется» протеасоме посредством ее взаимодействия с F-box-содержащим белком E3-лигазы. F-box-содержащий белок является адаптерным белком, образующим комплекс Skp1/cullin/F-box (SCF) для убиквитинирования [23].

При низком уровне содержания β -катенина в цитозоле и ядре клетки транскрипционный фактор TCF/LEF (T-клеточный фактор/лимфоидный усиливающий фактор) выступает в роли репрессора транскрипции, взаимодействуя с корепрессорами – белками семейства Groucho и белком CtBP (C-концевой связывающий белок). Белки Groucho способствуют конденсации хроматина путем рекрутирования гистондеацетилаз, в результате чего ингибируется процесс транскрипции [24].

При секреции белков WNT и их связывании с FZD-рецепторами происходит разрушение деградирующего комплекса, вследствие чего β -катенин не подвергается убиквитин-протеасомной деградации и накапливается в цитозоле (рис. 1б). Вначале белок WNT связывается на богатых цистеином доменах FZD-рецептора и на N-концевом домене корецептора LRP5/6 [25], активность которого сдерживается белком Dickkopf (DKK). Далее корецептор и цитозольный белок Dishevelled (DVL) фосфорилируются посредством заякоренной в мембране SK1 γ и GSK3 β . Фосфо-

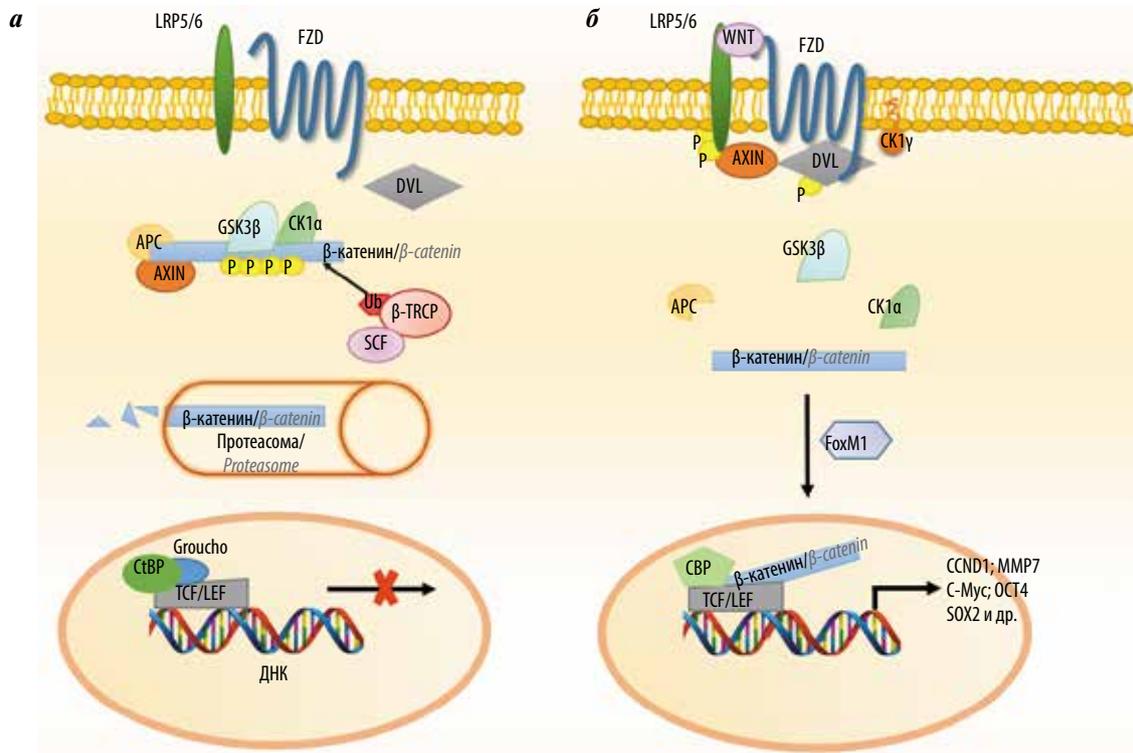


Рис. 1. Wnt/β-катенин-сигнальный путь: а – в неактивном состоянии; б – в активном состоянии. LRP5/6 – липопротеиды низкой плотности 5/6; FZD – рецептор семейства Frizzled; DVL – белок Dishevelled; WNT – гликопротеин WNT; CK1γ – киназа гликогенсинтазы 3β; CK1α – киназа гликогенсинтазы 1α; APC – adenomatous polyposis coli; AXIN – протеиновая фосфатаза AXIN; P – фосфатная группа; Ub – убиквитинпептиды; β-TRCP – β-трансдукцин повторсодержащий белок; SCF – комплекс, состоящий из субъединиц Skp1, cullin и F-box; CtBP – C-концевой связывающий белок; Groucho – транскрипционный корепрессор; TCF/LEF – транскрипционный фактор Т-клеточный фактор/лимфоидный усиливающий фактор; FoxM1 – Forkhead box-белок M1; CBP – транскрипционный коактиватор CREB-связывающий белок; CCND1 – циклин D1; MMP7 – матриксная металлопротеиназа 7; c-Myc – транскрипционный фактор c-Myc; OCT4 – октамерсвязывающий транскрипционный фактор 4; SOX2 – транскрипционный фактор SRY (область определения пола Y) box 2

Fig. 1. Wnt/β-catenin signaling pathway: a – inactive state; b – active state. LRP5/6 – low density lipoproteins 5/6; FZD – Frizzled family receptor; DVL – Dishevelled protein; WNT – WNT glycoprotein; CK1γ – casein kinase 1γ; GSK3β – glycosynthase kinase 3β; CK1α – casein kinase 1α; APC – adenomatous polyposis coli; AXIN – AXIN protein phosphatase; P – phosphate group; Ub – ubiquitin peptides; β-TRCP – β-transducin repeat-containing protein; SCF – Skp1, cullin and F-box subunits containing complex; CtBP – C-terminal-binding protein; Groucho – transcription corepressor; TCF/LEF – transcription factor T-cell factor/lymphoid enhancer factor; FoxM1 – Forkhead box protein M1; CBP – transcription coactivator CREB-binding protein; CCND1 – cyclin D1; MMP7 – matrix metalloprotease 7; c-Myc – c-Myc transcription factor; OCT4 – octamer-binding transcription factor 4; SOX2 – SRY (sex-determining region of Y-chromosome) box 2 transcription factor

рированный DVL связывается с рецептором FZD через гетеротримерный G-белок, а белок AXIN – с C-концевым доменом фосфорилированного корецептора LRP. Комплекс FZD–DVL выступает в качестве сигнального медиатора, участвующего в рекрутировании AXIN и связывании его с DVL, и инактивирует GSK3β, вследствие чего мультипротеиновый деградирующий комплекс дестабилизируется, активное фосфорилирование β-катенина прекращается [26].

Инактивация деградирующего комплекса приводит к накоплению β-катенина в цитоплазме, в результате чего стабилизированный β-катенин транслоцируется в ядро. Отмечают, что перемещению β-катенина в ядро способствуют BCL9–2 (В-клеточная лимфома/лимфома 9) и FoxM1 (Forkhead box-белок M1) [27].

В ядре β-катенин образует комплекс с транскрипционными факторами TCF/LEF и совместно с коактиваторами транскрипции, в частности с CBP/p300 (CREB-связывающий белок), вызывает транскрипцию

зависимых генов, важнейшими из которых являются фактор транскрипции c-Myc, активатор клеточного цикла CCND1 (кодирует циклин D1), которые регулируют клеточную пролиферацию и дифференцировку [28]. Комплекс также увеличивает уровень матриксных металлопротеиназ (MMP), ключевых молекул, участвующих в деградации матрикса и инвазии раковых клеток [29–31]. Наиболее охарактеризованными лигандами для канонического пути являются WNT1, WNT3A и WNT7a, а типичными рецепторами – FZD1, FZD4 и FZD9 [7].

Wnt/Ca²⁺-сигнальный путь активируется при связывании белка WNT с рецепторами FZD, ROR1/2 (трансмембранными рецепторными протеинтирозинкиназами 1/2), RYK (рецептор-подобной тирозиновой киназой) и др., что способствует рекрутированию белка DVL в комплексе с G-белком. Активация каскада приводит к активации G-белком фосфолипазы C (PLC), которая катализирует гидролиз фосфотидил-

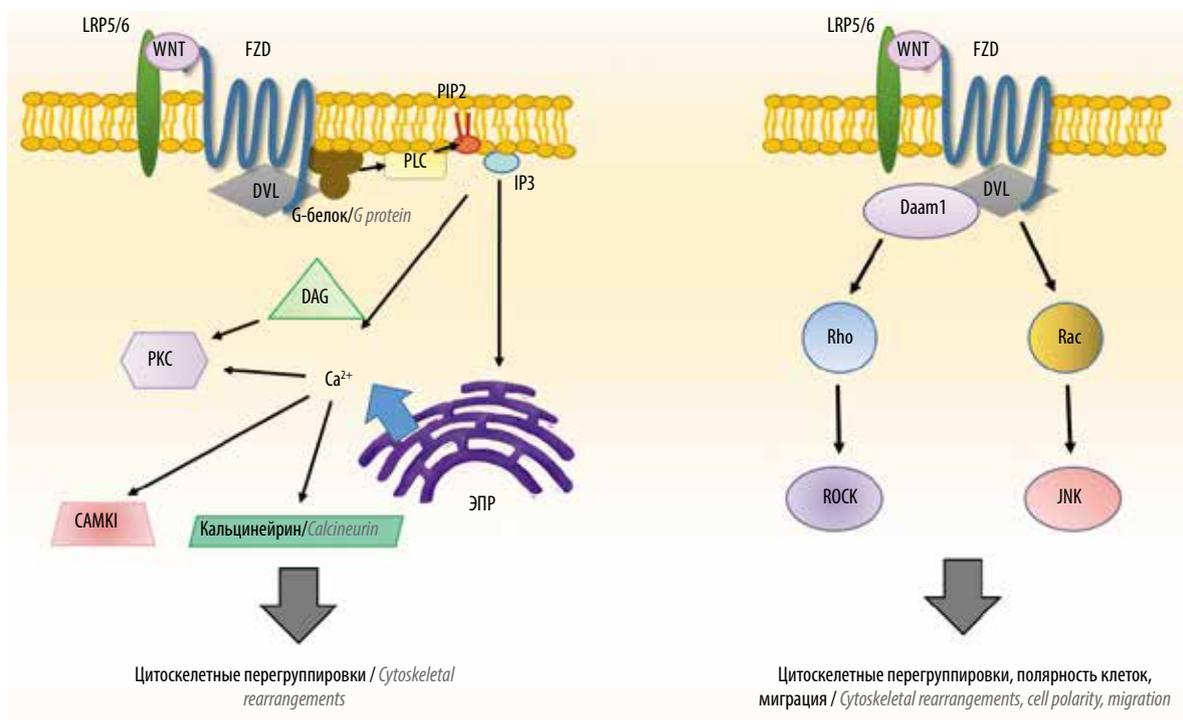


Рис. 2. Неканонические Wnt-сигнальные пути: а – Wnt/Ca²⁺-сигнальный путь; б – Wnt/PCP-сигнальный путь. LRP5/6 – липопротеиды низкой плотности 5/6; FZD – рецептор семейства Frizzled; WNT – гликопротеин WNT; DVL – белок Dishevelled; PLC – фосфолипаза C; PIP2 – фосфотидилинозитол-4,5-бисфосфат; IP3 – инозитол-1,4,5-трисфосфат; DAG – диацилглицерол; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; Ca²⁺ – ионы кальция; PKC – протеинкиназа C; CaMKII – Ca²⁺/кальмодулинзависимая киназа II; Daam1 – DVL-ассоциированный активатор морфогенеза 1; Rho и Rac – ГТФазы; ROCK – Rho-ассоциированная киназа; JNK – c-Jun N-концевая киназа

Fig. 2. Non-canonical Wnt signaling pathways: а – Wnt/Ca²⁺ signaling pathway; б – Wnt/PCP signaling pathway. LRP5/6 – low density lipoproteins 5/6; FZD – Frizzled family receptor; WNT – WNT glycoprotein; DVL – Dishevelled protein; PLC – phospholipase C; PIP2 – phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; IP3 – inositol-1,4,5-trisphosphate; DAG – diacylglycerol; EPR – endoplasmic reticulum; Ca²⁺ – calcium ions; PKC – protein kinase C; CaMKII – Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II; Daam1 – DVL-associated activator of morphogenesis 1; Rho and Rac – GTPases; ROCK – Rho-associated kinase; JNK – c-Jun N-terminal kinase

инозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) до инозитол-1,4,5-трисфосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG) (рис. 2а). Образовавшийся гидрофильный IP3 диффундирует в цитозоль, связывается со специфическими центрами Ca²⁺-канала и, таким образом, индуцирует поступление ионов Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума в цитозоль. DAG остается в мембране и участвует в активации фермента протеинкиназы C (PKC). Внутриклеточное выделение Ca²⁺ активирует также Ca²⁺/кальмодулинзависимую киназу II (CaMKII) [32]. Обе киназы CaMKII и PKC активируют регуляторные белки NF-κB и CREB (цАМФ-связывающий белок), которые являются факторами ядерной транскрипции. Повышенный уровень Ca²⁺ может стимулировать активацию кальцинейрина (Ca²⁺-зависимая серин/треониновая фосфатаза), что приводит к накоплению ядерного фактора, ассоциированного с Т-клетками (NFAT), который, в свою очередь, усиливает адгезию клеток и миграцию. Увеличение выделения кальция из эндоплазматического ретикулума индуцирует немноподобную киназу (NLK), которая ингибирует комплекс транскрипции β-катенин/TCF [33].

Путь Wnt/Ca²⁺ опосредует цитоскелетные перегруппировки, клеточную пролиферацию, клеточную

подвижность и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) при развитии и прогрессировании рака [34].

Сигнальный путь Wnt/PCP активируется при связывании гликопротеинов WNT (особенно WNT7a и WNT11) с рецепторами FZD, ROR1/2 или PTK7 (протеинтирозиновой киназой 7), что индуцирует рекрутирование белка DVL и DVL-ассоциированного активатора морфогенеза 1 (Daam1). Этот комплекс инициирует каскад, который активируют Rac и Rho ГТФазы и c-Jun N-концевую киназу (JNK) (рис. 2б). Daam1 активирует малый G-белок Rho через фактор обмена гуанинов. Rho активирует Rho-ассоциированную киназу (ROCK), которая является одним из основных регуляторов цитоскелета. Wnt/ROCK-путь стимулирует миграцию клеток с помощью образования волокон актина и созревания фокальной адгезии [35].

DVL также образует комплекс с Rac1 напрямую, без участия Daam1. Rac1 затем активирует JNK, которая влияет на широкий спектр клеточных процессов, включая перегруппировку цитоскелета, полярность клеток и клеточную миграцию. Аберрантная активация Wnt/JNK-каскада может инициировать и стимулировать развитие злокачественных фенотипов посредством

воздействия на пролиферацию, выживание, полярность, инвазию и метастазирование клеток [34].

Несмотря на многочисленные факты, свидетельствующие о важной роли Wnt-каскада в развитии организма, однозначного мнения о его значении в биологии опухолевых клеток в настоящее время не существует. Возможно, это вызвано сложностью самого каскада (разнообразием лигандов, рецепторов, сигнальных медиаторов и транскрипционных факторов, участвующих в сигналинге), а также взаимодействием с различными сигнальными путями внутри клетки.

Wnt-сигнальный путь в опухолевых стволовых клетках

Wnt-каскад участвует в поддержании стволовости как нормальных СК, так и опухолевых СК (ОСК). Так, ген, кодирующий β -катенин (*CTNNB1*), экспрессируется на одном уровне как в СКГ, так и в нейтральных СК (НСК). Оба типа клеток продуцировали типичные маркеры СК. Однако исследователи обнаружили различия: экспрессия рецепторов FZD7 и FZD3 была значительно увеличена в СКГ по сравнению с НСК, экспрессия гликопротеина WNT5b была ниже, а экспрессия WNT7a выше в СКГ [21].

Аберрантная активация Wnt/ β -катенин-каскада играет важную роль в развитии многих видов злокачественных неоплазий. Часто такая активация связана с мутацией каких-либо участников сигнального пути, например мутация генов *APC* и *CDH1*, кодирующего E-кадгерин, в случае рака толстой кишки и медуллобластомы, соответственно [36, 37], мутация гена *CTNNB1* в экзоне 3, который кодирует сайт фосфорилирования для GSK3 β , при гепатоцеллюлярной карциноме [38]. Мутации в гене, кодирующем транскрипционный коактиватор СВР, идентифицированы и при В-клеточной лимфоме [39].

В других опухолях, например МГБ, к аберрантной активации Wnt/ β -катенин-сигнального пути в СКГ приводят, как правило, не геномные мутации, а эпигенетические изменения [40]. Например, ген *EVI*, ответственный за секрецию морфогенов WNT, сверхэкспрессируется в МГБ [41], а многие ингибиторы Wnt-каскада часто подвергаются сайленсингу (например, *WIF1*) [42].

Помимо прямой или косвенной роли Wnt-сигнального пути в развитии опухоли с каноническим каскадом Wnt связывают резистентность опухолевых клеток, в том числе ОСК, к терапии. Так, сигнальный путь Wnt/ β -катенин в СКГ индуцирует экспрессию MGMT (O⁶-алкилгуаниновая ДНК-алкилтрансфераза), что способствует репарации ДНК. Ингибирование Wnt-каскада увеличивает терапевтические эффекты алкилирующих препаратов (например, темозоломида) и восстанавливает химиочувствительность при различных онкологических заболеваниях [43]. На модели острого миелоидного лейкоза показано, что экспрессия ингибитора DKK1 в гемопоэтических СК приводит

к дифференцировке клеток, резистентных к ингибитору I-BET (бромодомен и дополнительный терминальный белок), в более зрелые лейкозные бласты, которые приобретали чувствительность к I-BET. Наоборот, стимуляция Wnt/ β -катенин-каскада в чувствительных клетках путем подавления APC обеспечивала сопротивление I-BET [44]. Активация Wnt/ β -катенин-каскада способствует резистентности к радиации в популяции ОСК посредством индукции хромосомной нестабильности, дерегулирования образования митотического веретена и повышенной толерантности к повреждению ДНК [45].

Сигнальный путь Wnt/ β -катенин также связывают с уклонением от иммунного ответа. Показано, что экспрессия β -катенина связана с выживаемостью и активностью T_{reg} [46]. Каскад Wnt/ β -катенин участвует в межклеточном взаимодействии между опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами (TAM). При колоректальном раке опухолевые клетки стимулировали выработку макрофагами IL-1 через SNAIL, растворимый продукт Wnt-регулируемого гена [47].

Повышение активности сигнального пути Wnt/ β -катенин приводит к увеличению инвазии и метастазированию опухоли. Онкопротеин KIF3a (белок надсемейства кинезина) контролирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток при раке предстательной железы, частично посредством индукции фосфорилирования DVL, взаимодействия с APC и активации транскрипции 3 генов-мишеней Wnt: циклина D1, *MMP9* и *HEF1* (усилитель филаментации 1), влияющих на пролиферацию, инвазию и метастазирование [48]. На модели рака яичников мышей показано, что экспрессия ингибитора FILIP1L, предотвращающего инвазию и метастазирование, уменьшала индукцию Wnt-зависимых генов, таких как *MMP3*, -7 и -9, β -катенин-направленную транскрипционную активность и количество ядерного β -катенина, что указывает на ингибирование канонического сигнального пути Wnt [49].

На основе канцерогенных эффектов, вызываемых Wnt/ β -катенин-сигнальным путем, β -катенин считают важной мишенью для терапии опухолей.

Wnt-сигнальный путь в глиомогенезе

Общепризнано, что аберрантный канонический Wnt-сигналинг приводит к прогрессированию МГБ, а его активация представляется как важная характеристика СКГ. СКГ представляют собой популяцию клеток, которая связана с высокой злокачественностью МГБ, устойчивостью к стандартной радио- и химиотерапии и ответственна за появление рецидива, часто с более агрессивным фенотипом. СКГ способны к самообновлению, мультипотентны и экспрессируют на своей поверхности маркеры стволовости (CD133, Nestin и др.) [50]. Аберрантная активация канонического Wnt-каскада в НСК приводит

к их злокачественной трансформации в СКГ и развитию опухолей головного мозга. Высокое содержание β -катенина и его транскрипционного фактора TCF4 в МГБ коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом [51, 52]. Сравнительное исследование Wnt-сигналинга в 4 субтипах МГБ – пронеуральном, нейральном, классическом и мезенхимальном – выявило заметное влияние дисрегулируемого канонического Wnt-сигналинга на пронеуральный и мезенхимальный субтипы. Сообщалось о повышенной экспрессии 2 активаторов Wnt/ β -катенин-каскада, TCF4 и SOX для этих субтипов МГБ [53, 54]. Пациенты с пронеуральным и мезенхимальными субтипами МГБ имели высокую распространенность опухоли и неблагоприятный прогноз. Более того, в подгруппе с мезенхимальным субтипом наблюдались высокие уровни экспрессии участников канонического Wnt-сигналинга, такие как DKK1, FZD1 и LEF1, которые коррелировали с плохим клиническим исходом [55]. Результаты нескольких исследований, проведенных на первичных культурах СКГ, показали, что пролиферация, ингибирование апоптоза и инвазия также связаны с аномальным Wnt/ β -катенин-каскадом [55–57]. В целом эти данные показывают, что канонический Wnt-сигналинг играет фундаментальную роль в глиоматозе, влияя на множество клеточных процессов.

Несомненно, активация неканонических путей также вносит вклад в развитие МГБ, однако роль и регуляторный механизм β -катенин-независимого Wnt-каскада в МГБ еще недостаточно изучены [58]. Некоторые исследования демонстрируют отрицательную корреляцию канонического с неканоническим Wnt-сигналингом, отмечая супрессивное действие неканонического сигналинга на уровень продукции β -катенина через активацию NLK [59]. При МГБ инвазивность опухолевых клеток, по-видимому, регулируется неканоническим Wnt-сигналингом [58]. Действительно, несколько компонентов плеча PCP неканонического Wnt-каскада, включающие VANGL1, VANGL2 и FZD7, транскрипционно положительно регулируются в глиоме и коррелируют с плохим прогнозом течения заболевания [55]. Повышенная экспрессия WNT-5a также связана с повышением пролиферации опухолевых клеток при МГБ и увеличением образования опухолевых ксенографтов у бестимусных мышей [60]. Оба WNT-5a и -5b часто сверхэкспрессируются при МГБ [58]. Таким образом, пока наше понимание влияния неканонического Wnt-пути на злокачественные глиомы все еще ограничено, необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить его роль в биологии опухолевых клеток.

В настоящее время считается, что детерминанты Wnt-сигналинга с измененной экспрессией могут рассматриваться как дискриминационные факторы между нормальными и злокачественными клетками во взрослом человеческом мозге.

Микроокружение опухоли играет важную роль в канцерогенезе глиобластомы, влияя на фенотип СКГ. Было показано, что COX2 (циклооксигеназа 2) ассоциированный сигнальный путь и повышенный синтез PGE2 (простагландин E2) приводят к увеличению пролиферации и самообновления СКГ и НСК *in vitro* посредством активации Wnt/ β -катенин-каскада, в то время как ингибирование COX2 индуцировало дифференцировку и потерю фенотипа СКГ [61].

В другом исследовании при подавлении отрицательного регулятора Wnt-каскада DKK1 с помощью ASCL1 (human achaete-scute homolog) Wnt-сигнальный путь в СКГ активировался [4]. Небольшие молекулы-модуляторы Wnt ICG-001 и AZD2858 подавляли и активировали Wnt/ β -катенин-каскад в клетках МГБ U87: ICG-001 ингибировал Wnt/ β -катенин/TCF-зависимую транскрипцию генов в СВР-зависимой манере и снижал пролиферацию и клоногенный потенциал СКГ, а AZD2858 активировал транскрипцию генов через ингибирование GSK3 β [62].

Процессы, активируемые Wnt/ β -катенин-сигнальным путем и играющие роль в патогенезе МГБ, можно разделить на 4 группы:

- 1) самообновление, пролиферация и дифференцировка СКГ;
- 2) ЭМП и миграция;
- 3) резистентность к терапии;
- 4) устойчивость к иммунному ответу.

β -катенин способствует экспрессии генов, ответственных за поддержание стволовости и туморогенез СКГ, например *CCND1*, *c-MYC*, *NANOG*, *MMP7* [63–66] и др. Экспрессия *NANOG*, *OCT4*, *SOX2* и *c-MYC* также ассоциируется с агрессивностью опухоли [67].

Аберрантно активированный Wnt/ β -катенин-сигнальный путь в СКГ индуцирует экспрессию генов, ассоциированных с ЭМП. Увеличение их экспрессии способствует инвазии МГБ [68]. Транскрипционный фактор ZEB1 оказывает одновременное влияние на инвазию, химиорезистентность и канцерогенез в глиобластоме [69]. Белок SNAIL координирует регуляцию прогрессирования опухоли в различных опухолях посредством индукции ЭМП. Однако его роль в МГБ остается неопределенной. Показано, что ингибирование экспрессии SNAIL значительно подавляло пролиферацию, жизнеспособность, инвазию и миграцию клеток глиобластомы, а также увеличивало количество клеток в фазе G₁ [70]. Транскрипционный фактор TWIST-1 и взаимодействующий с ним белок Akirin-2 регулируют апоптоз. Активированный TWIST индуцирует продукцию N-кадгерина и подавляет E-кадгерин, что является отличительным признаком ЭМП. Более того, TWIST играет важную роль в некоторых физиологических процессах, связанных с метастазированием, таких как неоангиогенез, образование интрадоподий, экстравазация и хромосомная нестабильность. TWIST также защищает опухолевые клетки от апоптоза. Кроме того, TWIST отвечает за поддер-

жание популяции ОСК и развитие устойчивости к химиотерапии [71].

Также EGFR/PI3K/Akt и JNK, индуцированные WNT-1, могут активировать HIF-1 α (фактор, индуцирующий гипоксию, 1 α), что индуцирует экспрессию генов, стимулирующих инвазию и метастазирование глиомы [72].

В СКГ Wnt-сигнальный путь рассматривается как один из ключевых сигнальных каскадов, участвующих в резистентности к лекарственной терапии. Так, активация компонентов Wnt-сигналинга, таких как FZD2, усиливает резистентность СКГ к тенозолмиду [73]. sFRP4, антагонист Wnt-каскада, сенсibilизировал СКГ к химиотерапевтическим средствам [74]. СКГ, обработанные ингибитором поркупина LGK974, показали значительное снижение общего роста клеток, пролиферации и клоногенности, а также более низкую экспрессию маркера CD133 и индукцию глиальной дифференцировки [75].

Wnt-сигнальный путь также регулирует радиорезистентность опухолевых клеток. Ионизирующее излучение индуцировало ядерную транслокацию и накопление β -катенина. Радиорезистентные клетки МГБ экспрессируют высокие уровни белков, связанных с Wnt-сигналингом, такие как WISP1, FZD1, LEF1, TCF4, WNT9B и AXIN2. Ингибирование Wnt-каскада посредством XAV939 сенсibilизировало клетки МГБ к облучению [76].

Значение Wnt-каскада в уклонении СКГ от иммунного надзора недостаточно изучено. В одном исследовании была показана роль лиганда WNT5A в регуляции иммунных функций в глиоме: значительная корреляция продукции WNT5A в опухоли с наличием МНС II-положительных микроглии/моноцитов [77].

В связи с участием Wnt-сигнального пути в патогенезе МГБ он представляется важной терапевтической мишенью и источником маркеров МГБ. В настоящее время найдены различные ингибиторы этого каскада, однако ни один из них не прошел все стадии клинических испытаний; большинство из них находится на стадии опытов *in vitro* [78].

Заключение

Сигнальный путь Wnt представляет собой достаточно сложный каскад, в который вовлечены разнообразные рецепторы, вторичные мессенджеры и транскрипционные факторы. Неудивительно, что Wnt-каскад регулирует транскрипцию генов, ответственных за множество важных клеточных процессов: самообновление, пролиферацию, дифференцировку и миграцию. В связи с возможностью данного каскада поддерживать стволовые свойства клеток и влиять на их дифференцировку Wnt-сигнальный путь активен в СК как на ранних стадиях развития (эмбриональные СК), так и во взрослом организме (соматические плюрипотентные СК).

Активность Wnt-сигнального пути отмечают при многих онкологических заболеваниях, в том числе при МГБ. Аберрантная активация Wnt-каскада в ОСК, схожих с нормальными СК и вовлеченных в развитие опухоли, может быть вызвана мутациями участников каскада и/или эпигенетическими изменениями и приводит к увеличению способности клеток к самообновлению, пролиферации, дифференцировке и инвазии, что вызывает прогрессию опухоли и ее метастазирование.

Значительный вклад Wnt-сигнального пути в патогенез МГБ открывает возможности для поиска новых онкомаркеров заболевания и разработки противоопухолевых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gulati S., Jakola A.S., Johannesen T.B., Solheim O. Survival and treatment patterns of glioblastoma in the elderly: a population-based study. *World Neurosurg* 2012;78(5):518–26. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.12.008. PMID: 22381305.
- Stupp R., Mason W.P., Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987–96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330. PMID: 15758009.
- Galli R., Binda E., Orfanelli U. et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res* 2004;64(19):7011–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1364. PMID: 15466194.
- Rheinbay E., Suvà M.L., Gillespie S.M. et al. An aberrant transcription factor network essential for Wnt signaling and stem cell maintenance in glioblastoma. *Cell Rep* 2013;3(5):1567–79. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.04.021. PMID: 23707066.
- McCord M., Mukoyama Y., Gilbert M.R., Jackson S. Targeting WNT signaling for multifaceted glioblastoma therapy. *Front Cell Neurosci* 2017;11:318. DOI: 10.3389/fncel.2017.00318. PMID: 29081735.
- Nusse R., Varmus H.E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell* 1982;31(1):99–109. PMID: 6297757.
- Tompa M., Kalovits F., Nagy A., Kalman B. Contribution of the Wnt pathway to defining biology of glioblastoma. *Neuromolecular Med* 2018. DOI: 10.1007/s12017-018-8514-x. PMID: 30259273.
- Ding D., Lim K.S., Eberhart C.G. Arsenic trioxide inhibits Hedgehog, Notch and stem cell properties in glioblastoma neurospheres. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:31. DOI: 10.1186/2051-5960-2-31. PMID: 24685274.
- Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:781–810. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126. PMID: 15473860.
- De Panfilis G., Ferrari D., Santoro S. et al. Cytoplasmic beta-catenin is lacking in a subset of melanoma-associated naevi, but is detectable in naevus-associated melanomas: potential implications for melanoma tumorigenesis? *Br J Dermatol* 2009;160(3):600–8.

- DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09001.x. PMID: 19183173.
11. Peifer M., Polakis P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis – a look outside the nucleus. *Science* 2000;287(5458):1606–9. PMID: 10733430.
 12. Tada M., Concha M. L., Heisenberg C.P. Non-canonical Wnt signalling and regulation of gastrulation movements. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13(3):251–60. PMID: 12137734.
 13. Nayak L., Bhattacharyya N.P., De R.K. Wnt signal transduction pathways: modules, development and evolution. *BMC Syst Biol* 2016;10(2):44. DOI: 10.1186/s12918-016-0299-7. PMID: 27490822.
 14. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(7):513–32. DOI: 10.1038/nrd4233. PMID: 24981364.
 15. Willert K., Nusse R. Wnt Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(9):a007864. DOI: 10.1101/cshperspect.a007864. PMID: 22952392.
 16. Kikuchi A., Yamamoto H., Sato A., Matsumoto S. New insights into the mechanism of Wnt signaling pathway activation. *Int Rev Cell Mol Biol* 2011;291:21–71. DOI: 10.1016/B978-0-12-386035-4.00002-1. PMID: 22017973.
 17. Mikels A.J., Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene* 2006;25(57):7461–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1210053. PMID: 17143290.
 18. Willert K., Nusse R. Beta-catenin: a key mediator of Wnt signaling. *Curr Opin Genet Dev* 1998;8(1):95–102. PMID: 9529612.
 19. MacDonald B.T., Tamai K., He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009;17(1):9–26. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016. PMID: 19619488.
 20. Baarsma H.A., Königshoff M., Gosens R. The WNT signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets. *Pharmacol Therapeutic* 2013;138(1):66–83. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.002. PMID: 23328704.
 21. Kierulf-Vieira K.S., Sandberg C.J., Grieg Z. et al. Wnt inhibition is dysregulated in gliomas and its re-establishment inhibits proliferation and tumor sphere formation. *Exp Cell Res* 2016;340(1):53–61. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.12.010. PMID: 26712519.
 22. Maher M.T., Mo R., Flozak A.S. et al. β -catenin phosphorylated at serine 45 is spatially uncoupled from β -catenin phosphorylated in the GSK3 domain: implications for signaling. *PLoS One* 2010;5(4):e10184. DOI: 10.1371/journal.pone.0010184. PMID: 20419129.
 23. Latres E., Chiari D.S., Pagano M. The human F box protein beta-TRCP associates with the Cul1/Skp1 complex and regulates the stability of beta-catenin. *Oncogene* 1999;18(4):849–54. DOI: 10.1038/sj.onc.1202653. PMID: 10023660.
 24. Hanson A.J., Wallace H.A., Freeman T.J. et al. XIAP mono-ubiquitylates Groucho/TLE to promote canonical Wnt signaling. *Molecular Cell* 2012;45(5):619–28. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.12.032. PMID: 22304967.
 25. Mao J., Wang J., Liu B. et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cell* 2001;7(4):801–9. PMID: 11336703.
 26. MacDonald B.T., He X. Frizzled and LRP5/6 Receptors for Wnt/ β -Catenin Signaling. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2012;4(12):a007880. DOI: 10.1101/cshperspect.a007880. PMID: 23209147.
 27. Zhang N., Wei P., Gong A. et al. FoxM1 promotes β -catenin nuclear localization and controls wnt target-gene expression and glioma tumorigenesis. *Cancer Cell* 2011;20(4):427–42. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.08.016. PMID: 22014570.
 28. Arya M., Thrasivoulou C., Henrique R. et al. Targets of Wnt/ β -catenin transcription in penile carcinoma. *PLoS One* 2015;10(4):e0124395. DOI: 10.1371/journal.pone.0124395. PMID: 25901368.
 29. Shu W., Guttentag S., Wang Z. et al. Wnt/ β -catenin signaling acts upstream of N-Myc, BMP4, and FGF signaling to regulate proximal-distal patterning in the lung. *Develop Biol* 2005;283(1):226–39. DOI: 10.1016/j.ydbio.2005.04.014. PMID: 15907834.
 30. Klaus A., Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(5):387–98. DOI: 10.1038/nrc2389. PMID: 18432252.
 31. Valenta T., Hausmann G., Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* 2012;31(12):2714–36. DOI: 10.1038/emboj.2012.22617422.
 32. De A. Wnt/ Ca^{2+} signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys Sin* 2011;43(10):745–56. DOI: 10.1093/abbs/gmr079. PMID: 21903638.
 33. Hogan P.G., Chen L., Nardone J., Rao A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes Dev* 2003;17(18):2205–32. DOI: 10.1101/gad.1102703. PMID: 12975316.
 34. Huang L., Jin Y., Feng S. et al. Role of Wnt/ β -catenin, Wnt/c-Jun N-terminal kinase and Wnt/ Ca^{2+} pathways in cisplatin-induced chemoresistance in ovarian cancer. *Exp Ther Med* 2016;12(6):3851–8. DOI: 10.3892/etm.2016.3885. PMID: 28101169.
 35. López-Escobar B., Cano D.A., Rojas A. et al. The effect of maternal diabetes on the Wnt-PCP pathway during embryogenesis as reflected in the developing mouse eye. *Dis Model Mechanism* 2015;8(2):157–68. DOI: 10.1242/dmm.017723. PMID: 25540130.
 36. Sparks A.B., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Mutational analysis of the APC/ β -catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(6):1130–4. PMID: 9515795.
 37. Nikuseva-Martić T., Beros V., Pečina-Slaus N. et al. Genetic changes of CDH1, APC, and CTNNB1 found in human brain tumors. *Pathol Res Pract* 2007;203(11):779–87. DOI: 10.1016/j.prp.2007.07.009. PMID: 17905526.
 38. Galuppo R., Mayanard E., Shah M. et al. Synergistic inhibition of HCC and liver cancer stem cell proliferation by targeting RAS/RAF/MAPK and WNT/ β -catenin pathways. *Anticancer Res* 2014;34(4):1709–13. PMID: 24692700.
 39. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* 2011;471(7337):189–95. DOI: 10.1038/nature09730. PMID: 21390126.
 40. Götze S., Wolter M., Reifenberger G. et al. Frequent promoter hypermethylation of Wnt pathway inhibitor genes in malignant astrocytic gliomas. *Int J Cancer* 2010;126(11):2584–93. DOI: 10.1002/ijc.24981. PMID: 19847810.
 41. Augustin I., Goidts V., Bongers A. et al. The Wnt secretion protein Evi/Gpr177 promotes glioma tumorigenesis. *EMBO Mol Med* 2012;4(1):38–51. DOI: 10.1002/emmm.201100186. PMID: 22147553.
 42. Vassallo I., Zinn P., Lai M. et al. WIF1 re-expression in glioblastoma inhibits migration through attenuation of non-canonical WNT signaling by downregulating the lncRNA MALAT1. *Oncogene* 2016;35(1):12–21. DOI: 10.1038/onc.2015.61. PMID: 25772239.
 43. Wickström M., Dyberg C., Milosevic J. et al. Wnt/ β -catenin pathway regulates MGMT gene expression in cancer and inhibition of Wnt signalling prevents chemoresistance. *Nat Commun* 2015;6:8904. DOI: 10.1038/ncomms9904. PMID: 26603103.
 44. Fong C.Y., Gilan O., Lam E.Y.N. et al. BET inhibitor resistance emerges from leukaemia stem cells. *Nature* 2015;525(7570):538–42. DOI: 10.1038/nature14888. PMID: 26367796.
 45. Jun S., Jung Y.S., Suh H.N. et al. LIG4 mediates Wnt signalling-induced chemoresistance. *Nat Commun* 2016;7:10994. DOI: 10.1038/ncomms10994. PMID: 27009971.
 46. Hong Y., Manoharan I., Suryawanshi A. et al. β -catenin promotes T regulatory cell responses in tumors by inducing vitamin A metabolism in dendritic cells. *Cancer Res* 2015;75(4):656–65. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2377. PMID: 25568183.
 47. Kaler P., Augenlicht L., Klampfer L. Macrophage-derived IL-1 β stimulates Wnt signaling and growth of colon cancer cells; a crosstalk interrupted by vitamin D $_3$.

- Oncogene 2009;28(44):3892–902. DOI: 10.1038/onc.2009.247. PMID: 19701245.
48. Liu Z., Rebowe R.E., Wang Z. et al. KIF3a promotes proliferation and invasion via Wnt signaling in advanced prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2014;12(4):491–503. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0418. PMID: 24413182.
 49. Kwon M., Lee S.J., Wang Y. et al. Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer* 2014;135(1):48–60. DOI: 10.1002/ijc.28662. PMID: 24327474.
 50. Qiang L., Yang Y., Ma Y.J. et al. Isolation and characterization of cancer stem like cells in human glioblastoma cell lines. *Cancer Lett* 2009;279(1):13–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.01.016. PMID: 19232461.
 51. Schüle R., Dictus C., Campos B. et al. Potential canonical Wnt pathway activation in high-grade astrocytomas. *Sci World J* 2012;2012:697313. DOI: 10.1100/2012/697313. PMID: 22919349.
 52. Kaur N., Chettiar S., Rathod S. et al. Wnt3a mediated activation of Wnt/ β -catenin signaling promotes tumor progression in glioblastoma. *Mol Cell Neurosci* 2013;54:44–57. DOI: 10.1016/j.mcn.2013.01.001. PMID: 23337036.
 53. Phillips H.S., Kharbanda S., Chen R. et al. Molecular subclasses of high grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 2006;9:157–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.019. PMID: 16530701.
 54. Chen L., Huang K., Han L. et al. β -catenin/TCF-4 complex transcriptionally regulates AKT1 in glioma. *Int J Oncol* 2011;39(4):883–90. DOI: 10.3892/ijo.2011.1104. PMID: 21720709.
 55. Gong A., Huang S. FoxM1 and Wnt/ β -catenin signaling in glioma stem cells. *Cancer Res* 2012;72:5658–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0953. PMID: 23139209.
 56. Zheng H., Ying H., Wiedemeyer R. et al. PLAGL2 regulates Wnt signaling to impede differentiation in neural stem cells and gliomas. *Cancer Cell* 2010;17(5):497–509. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.03.020. PMID: 20478531.
 57. Jin X., Jeon H.Y., Joo K.M. et al. Frizzled 4 regulates stemness and invasiveness of migrating glioma cells established by serial intracranial transplantation. *Cancer Res* 2011;71(8):3066–75. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1495. PMID: 21363911.
 58. Kamino M., Kishida M., Kibe T. et al. Wnt-5a signaling is correlated with infiltrative activity in human glioma by inducing cellular migration and MMP-2. *Cancer Sci* 2011;102(3):540–8. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01815.x. PMID: 21205070.
 59. Florian M.C., Nattamai K.J., Dörr K. et al. A canonical to non-canonical-Wnt signalling switch in haematopoietic stem-cell ageing. *Nature* 2013;503(7476):392–6. DOI: 10.1038/nature12631. PMID: 24141946.
 60. Yu J.M., Jun E.S., Jung J.S. et al. Role of Wnt5a in the proliferation of humangioblastoma cells. *Cancer Lett* 2007;257(2):172–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.07.011. PMID: 17709179.
 61. Wu M., Guan J., Li C. et al. Aberrantly activated Cox-2 and Wnt signaling interact to maintain cancer stem cells in glioblastoma. *Oncotarget* 2017;8(47):82217–30. DOI: 10.18632/oncotarget.19283. PMID: 29137258.
 62. Gao L., Chen B., Li J. et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway inhibits the proliferation and apoptosis of U87 glioma cells via different mechanisms. *PLoS One* 2017;12(8):e0181346. DOI: 10.1371/journal.pone.0181346. PMID: 28837560.
 63. Velpula K.K., Dasari V.R., Tsung A.J. et al. Regulation of glioblastoma progression by cord blood stem cells is mediated by down-regulation of cyclin D1. *PLoS One* 2011;6(3):e18017. DOI: 10.1371/journal.pone.0018017. PMID: 21455311.
 64. Wang J., Wang H., Li Z. et al. c-Myc is required for maintenance of glioma cancer stem cells. *PLoS One* 2008;3(11):e3769. DOI: 10.1371/journal.pone.0003769. PMID: 19020659.
 65. Niu C.S., Li D.X., Liu Y.H. et al. Expression of NANOG in human gliomas and its relationship with undifferentiated glioma cells. *Oncol Rep* 2011;26(3):593–601. DOI: 10.3892/or.2011.1308. PMID: 21573506.
 66. Rome C., Arsaut J., Taris C. MMP-7 (matrilysin) expression in human brain tumors. *Mol Carcinog* 2007;46(6):446–52. DOI: 10.1002/mc.20293. PMID: 17219436.
 67. Ben-Porath I., Thomson M.W., Carey V.J. et al. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet* 2008;40(5):499–507. DOI: 10.1038/ng.127. PMID: 18443585.
 68. Lin J.J., Zhao T.Z., Cai W.K. et al. Inhibition of histamine receptor 3 suppresses glioblastoma tumor growth, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncotarget* 2015;6(19):17107–20. DOI: 10.18632/oncotarget.3672. PMID: 25940798.
 69. Siebzehnrubl F.A., Silver D.J., Tugertimur B. et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance. *EMBO Mol Med* 2013;5(8):1196–212. DOI: 10.1002/emmm.201302827. PMID: 23818228.
 70. Myung J.K., Choi S.A., Kim S.K. et al. SNAIL plays an oncogenic role in glioblastoma by promoting epithelial mesenchymal transition. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(5):1977–87. PMID: 24966907.
 71. Krossa S., Schmitt A.D., Hattermann K. et al. Down regulation of Akirin-2 increases chemosensitivity in human glioblastomas more efficiently than Twist-1. *Oncotarget* 2015;6(25):21029–45. DOI: 10.18632/oncotarget.3763. PMID: 26036627.
 72. Sharma V., Dixit D., Koul N. et al. Ras regulates interleukin- β -induced HIF-1 α transcriptional activity in glioblastoma. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(2):123–36. DOI: 10.1007/s00109-010-0683-5. PMID: 20865400.
 73. Pyko I.V., Nakada M., Sabit H. et al. Glycogen synthase kinase 3 β inhibition sensitizes human glioblastoma cells to temozolomide by affecting O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation via c-Myc signaling. *Carcinogenesis* 2013;34(10):2206–17. DOI: 10.1093/carcin/bgt182. PMID: 23715499.
 74. Warrior S., Balu S.K., Kumar A.P. et al. Wnt antagonist, secreted frizzled-related protein 4 (sFRP4), increases chemotherapeutic response of glioma stem-like cells. *Oncol Res* 2013;21(2):93–102. DOI: 10.3727/096504013X13786659070154. PMID: 24406045.
 75. Kahlert U.D., Suwala A.K., Koch K. et al. Pharmacological WNT inhibition reduces proliferation, survival and clonogenicity of glioblastoma cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015;74(9):889–900. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000227. PMID: 2622250.
 76. Dong Z., Zhou L., Han N. et al. Wnt/ β -catenin pathway involvement in ionizing radiation-induced invasion of U87 glioblastoma cells. *Strahlenther Onkol* 2015;191(8):672–80. DOI: 10.1007/s00066-015-0858-7. PMID: 26072169.
 77. Dijksterhuis J.P., Arthofer E., Marinescu V.D. et al. High levels of WNT-5A in human glioma correlate with increased presence of tumor-associated microglia/monocytes. *Exp Cell Res* 2015;339(2):280–8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.10.022. PMID: 26511503.
 78. Lee Y., Lee J.K., Ahn S.H. et al. WNT signaling in glioblastoma and therapeutic opportunities. *Lab Invest* 2016;96(2):137–50. DOI: 10.1038/labinvest.2015.140. PMID: 26641068.

Вклад авторов

Ю.Д. Василец: анализ литературы для раздела «Wnt-сигнальный путь», формирование общего списка литературы;

Н.Е. Арноцкая: анализ литературы для раздела «Wnt-сигнальный путь в глиоматогенезе»;

И.А. Кудрявцев: анализ литературы для раздела «Wnt-сигнальный путь в опухолевых стволовых клетках»;

В.Е. Шевченко: общий анализ литературы, написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

Yu.D. Vasilets: literature analysis for the «Wnt signal pathway» section, formation of the final reference list;

N.E. Arnotskaya: literature analysis for the «Wnt signal pathway in gliomagenesis» section;

I.A. Kudryavtsev: literature analysis for the «Wnt signal pathway in tumor stem cells» section;

V.E. Shevchenko: general literature analysis, manuscript preparation and editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.Д. Василец/Yu.D. Vasilets: 0000-0002-6367-3785

Н.Е. Арноцкая/N.E. Arnotskaya: 0000-0002-0154-8604

И.А. Кудрявцев/I.A. Kudryavtsev: 0000-0001-7588-1066

В.Е. Шевченко/V.E. Shevchenko: 0000-0002-0401-9900

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.10.2018. **Принята к публикации:** 31.10.2018.

Article received: 02.10.2018. **Accepted for publication:** 31.10.2018.