УДК 616.831-006.6:575.19

ВНЕХРОМОСОМНАЯ ДНК КАК ДРАЙВЕР ЭВОЛЮЦИИ ОНКОГЕНОВ В ГЛИОБЛАСТОМЕ

Соляник К.А.[1], Наумов А.В.[1]

[1]*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, e-mail: salianikkanstantsin@gmail.com*

Аннотация. Внехромосомная ДНК на данный момент признана одним из основных факторов патогенеза рака и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Глиобластома — наиболее распространенное опухолевое новообразование головного мозга у взрослых. Подавляющее большинство глиобластом развивается de novo у пожилых пациентов. Цель исследования — исследование вопроса эволюции внехромосомной ДНК и ее клинического значения при глиобластоме. Материалами для исследования стали научные статьи из рецензируемых журналов и электронных баз данных. Внехромосомная ДНК является преобладающим механизмом фокальной амплификации онкогенов. Описаны закономерности коамплификации онкогенов на одной молекуле внехромосомной ДНК, пространственная гетерогенность распределения копий такой ДНК в опухоли. Установлено, что варианты онкогена рецептора эпидермального фактора роста возникают на ранних стадиях канцерогенеза, а задержка между накоплением внехромосомной ДНК и последующей онкогенной мутацией может определять время для раннего терапевтического вмешательства. Обсуждаются феномены коамплификации и косегрегации множественных независимых видов внехромосомной ДНК, которые усиливают межклеточную гетерогенность и могут способствовать опухолевой прогрессии. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки подходов, которые будут направлены на элиминацию или функциональную инактивацию внехромосомной ДНК в терапевтических целях.

Ключевые слова: внехромосомная ДНК, амплификация, глиобластома, гетерогенность, онкоген.

EXTRACHROMOSOMAL DNA AS A DRIVER OF ONCOGENE EVOLUTION IN GLIOBLASTOMA

Salianik K.A.[1], Naumov A.V.[1]

[1]*Grodno State Medical University, Grodno, e-mail: salianikkanstantsin@gmail.com*

Abstract. Extrachromosomal DNA is currently recognized as one of the major factors in cancer pathogenesis and is associated with an unfavorable prognosis. Glioblastoma is the most common primary brain tumor in adults. The vast majority of glioblastomas arise de novo in elderly patients. The aim of this study is to investigate the evolution of extrachromosomal DNA and its clinical significance in glioblastoma. The materials for the study comprised scientific articles from peer-reviewed journals and electronic databases. Extrachromosomal DNA was found to be the predominant mechanism of focal oncogene amplification. The patterns of oncogene co-amplification on a single molecule of extrachromosomal DNA and the spatial heterogeneity of extrachromosomal DNA copy number distribution within the tumor are described. It was established that epidermal growth factor receptor gene variants arise at early stages of carcinogenesis, and the delay between the accumulation of extrachromosomal DNA and the subsequent oncogenic mutation may define a window for early therapeutic intervention. The phenomena of co-amplification and co-segregation of multiple independent species of extrachromosomal DNA, which enhance intercellular heterogeneity and may promote tumor progression, are discussed. The obtained results provide rationale for the development of therapeutic strategies aimed at the elimination or functional inactivation of extrachromosomal DNA.

Keywords: extrachromosomal DNA, amplification, glioblastoma, heterogeneity, oncogene.

Введение. Внехромосомная ДНК (ecDNA) в настоящее время признана одним из основных факторов патогенеза рака. Она обнаруживается в большинстве типов рака и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [1]. ecDNA обнаружена более 60 лет назад. Применение современных методов визуализации и вычислительных технологий позволило получить новые важные данные о ее роли в развитии рака. Нехромосомное наследование ecDNA во время клеточного деления приводит к высокому числу копий онкогенов, внутриопухолевой генетической гетерогенности и быстрой эволюции опухоли, что способствует резистентности к лечению и сокращению продолжительности жизни пациентов.

Глиобластома – наиболее распространенное опухолевое новообразование головного мозга у взрослых [2]. Глиобластома составляет от 12% до 15% всех внутричерепных опухолей.

Подавляющее большинство глиобластом быстро развиваются de novo у пожилых пациентов. В частности, глиобластомы IDH-дикого типа часто характеризуются наличием онкогенов, которые были амплифицированы на ecDNA. Однако эволюционные последствия амплификации различных онкогенов на ecDNA, а также их вклад в прогрессию опухоли и резистентность к лечению недостаточно изучены [3]. Сложность заключается в том, что случайная сегрегация ecDNA затрудняет реконструкцию эволюционной истории опухоли [4].

Цель исследования. Исследование пространственно-временной эволюции ecDNA и её клинического значения при глиобластоме.

Материал и методы исследования. Анализ научных статей за период с 2016 по 2026 из электронных баз данных, таких как PubMed, а также рецензируемых научных журналов.

Результаты исследования и их обсуждение.

Ландшафт онкогенов. В 86% образцов была обнаружена ecDNA и только один случай с фокальной внутрихромосомной амплификацией. В большинстве случаев ecDNA содержала как минимум один известный онкоген. Фокальные амплификации онкогенов, таких как *MDM2*, *CDK4*, *CDK6*, *MET*, *NMYC*, *AGAP2*, *DDIT3* и *CLOCK*, происходили исключительно на ecDNA. Фокальные амплификации гена EGFR чаще всего локализовались на ecDNA, а нефокальные хромосомные – реже. Эти результаты демонстрируют разнообразие онкогенов, которые могут амплифицироваться на ecDNA при глиобластоме, а также указывают на то, что ecDNA является подавляющим и основным механизмом амплификации онкогенов при данном типе опухоли.

ecDNA, содержащие ген *EGFR*, не коамплифицируют никакие другие известные онкогены на той же молекуле ecDNA. Напротив, ecDNA, содержащие *PDGFRA* или *MDM2*, часто коамплифицируют другие онкогены. В случае с *PDGFRA* также обнаруживаются гены *KIT*, *KDR*, *CHIC2*, *FIP1L1*, *PIK3C2B* и/или *CLOCK* на той же кольцевой ecDNA. Аналогичным образом, ecDNA, содержащие *MDM2*, во всех случаях также несли онкогены *CDK4* и *AGAP2* на той же ecDNA, а в одном случае — и *DDIT3*.

Большинство ecDNA содержат генетический материал одной хромосомы. Однако обнаруживаются ecDNA, содержащие генетический материал из двух хромосом, так называемые транслокационные ecDNA. Комбинаций трех или более хромосом на одной ecDNA не были установлены [5].

Пространственная гетерогенность числа копий ecDNA. Ген SEC61G, способствующий уклонению от иммунного ответа [6], коамплифицируется на ecDNA с EGFR.

Количество копий ecDNA демонстрирует характерные вариации от клетки к клетке, которые возникают из-за случайной сегрегации ecDNA во время клеточного деления. Распределения числа копий ecDNA сильно варьируют в разных участках опухоли.

Большие значения диапазона пространственных ограничений приводят к гомогенности опухоли, тогда как малые — к появлению локальных пространственных секторов. При больших значениях силы репликативного преимущества клетки, позитивные по ecDNA, вытесняют клетки, свободные от ecDNA.

Опухолевые клетки ограничены в пространстве во время расширения опухоли, но не строго ограничены ростом только по границе. Эволюционное моделирование подтверждает, что большинство ecDNA, содержащих онкогены, являются важными драйверами рака [7].

Эволюция гетероплазмии вариантов ecDNA EGFR. EGFRvIII амплифицировался исключительно на ecDNA и сосуществовал с EGFRwt (EGFR-дикого типа). Оба варианта имеют идентичные точки разрыва ДНК, что указывает на происхождение EGFRvIII из EGFRwt. Наиболее вероятный сценарий возникновения EGFRvIII предполагает первоначальное образование ecDNA с EGFRwt, её амплификацию и последующее приобретение варианта EGFRvIII.

Вариант EGFRvIII обнаруживался как в центральной части опухоли, так и в зоне инфильтрации. Это свидетельствует о том, что EGFRvIII возникает до начала клональной экспансии и присутствует в клетках-основателях. Позднее возникновение EGFRvIII приводит к формированию мозаичной картины пространственного распределения EGFRwt и EGFRvIII.

Со временем число копий EGFRwt увеличивается, что повышает вероятность приобретения активирующей мутации (vIII или C-концевой делеции) на одной из молекул ecDNA. Наблюдается кооперация между EGFRwt и EGFRvIII в процессе злокачественной трансформации. Более того, были получены данные, свидетельствующие о продолжающейся эволюции активирующих мутаций EGFR в пределах ecDNA [8].

Динамика коселекции и косегрегации множественных видов ecDNA. Недавние исследования выявили уникальный феномен коамплификации и коселекции множественных независимых видов ecDNA при различных типах рака [9]. Примерно в 16% глиобластом было обнаружено не менее двух независимых онкогенов, амплифицированных на разных ecDNA. В одном из случаев в опухоли присутствовало три различных вида ecDNA, которые в совокупности несли амплификации семи онкогенов.

Известно, что инактивация гена-супрессора TP53 (кодирующего белок p53) способствует образованию ecDNA [10]. Присутствие более чем одного вида ecDNA может усиливать межклеточную гетерогенность экспрессии онкогенов.

В образцах глиобластом, несущих несколько видов ecDNA, эти популяции сохранялись совместно по всей опухоли.

Выводы. ecDNA является наиболее распространенным механизмом фокальной амплификации онкогенов в глиобластоме с диким типом IDH.

EGFR и его варианты на ecDNA возникают на ранних стадиях развития опухоли, обеспечивая сильный онкогенный стимул для запуска канцерогенеза.

Гетероплазмия ecDNA дикого типа и вариантов EGFR является обычным явлением, причем EGFRvIII или C-концевые делеции происходят от ecDNA дикого типа EGFR до последнего клонального расширения.

Задержка между накоплением ecDNA и последующей онкогенной мутацией может предоставить время для раннего врачебного вмешательства.

Список литературы.

1. Kim H., Nguyen N.P., Turner K., Wu P., Spear C.C., Rajkumar U., Martinez M., Lemos D.R., Amin S.B., Kock L., Carvalho A.C.F., Li S., Weerasinghe A., Yoon S., Krasnitz A., Iacobuzio-Donahue C.A., Hajirasouliha I., Bakhoum S.F. Extrachromosomal DNA is associated with oncogene amplification and adverse outcome in multiple cancers. Nature Genetics. 2020. vol. 52. no. 9. P. 891-897. DOI: 10.1038/s41588-020-0678-2.

2. Schaff L.R., Mellinghoff I.K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults. JAMA. 2023. vol. 329. no. 7. P. 574-587. DOI: 10.1001/jama.2023.0023.

3. de Carvalho A.C., Kim H., Cope L., Hjelmeland A., Wu P., Barckhausen R.B., Ohgaki H., Barton C., Zhou S., Yerneni S., Kannan R., Kang H., Tang X., Iacobuzio-Donahue C., Mischel P.S., Vortmeyer A., Bertalan M., Burrell K., Sahm F., Heiland D.H., Vandin F., Hajirasouliha I., Bakhoum S.F. Discordant Inheritance of Chromosomal and Extrachromosomal DNA Elements Contributes to Dynamic Disease Evolution in Glioblastoma. Nature Genetics. 2018. vol. 50. no. 5. P. 708-717. DOI: 10.1038/s41588-018-0105-0.

4. Lange J.T., Rose J.C., Chen C.Y., Wang J.Y., Bhatt P., Mischel P.S., Simon M., Norman T.M., Bafna V. The evolutionary dynamics of extrachromosomal DNA in human cancers. Nature Genetics. 2022. vol. 54. no. 10. P. 1527-1533. DOI: 10.1038/s41588-022-01177-x.

5. Noorani I., Haughey M., Luebeck J., Rowan A., Grönroos E., Terenzi F., Wong I.T., Kittel J., Bailey C., Weeden C., Bell D., Joo E., Barbe V., Jones M.G., Nye E., Green M., Meader L., Norton E.J., Fabian M., Kanu N., Jamal-Hanjani M., Santarius T., Nicoll J., Boche D., Chang H.Y., Bafna V., Huang W., Mischel P.S., Swanton C., Werner B. Extrachromosomal DNA-Driven Oncogene Spatial Heterogeneity and Evolution in Glioblastoma. Cancer Discovery. 2025. vol. 15. no. 10. P. 2078-2095. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-1555.

6. Zeng K., Chen X., Wang H., Li L., Liu H., Zhao Y., Zhang X., Yang M., Yu R. SEC61G Assists EGFR-Amplified Glioblastoma to Evade Immune Elimination. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2023. vol. 120. no. 32. P. e2303400120. DOI: 10.1073/pnas.2303400120.

7. Yi E., Javaid S., Shah S., Lunn J., Elbashir R., Tanaka H., Hwang T., Sharma R., Abou-Alfa G.K., Galle P.R., Xu R., Van Deusen J., Greig B., Levine R., Bafna V., Mischel P.S., Lee S.B. Live Cell Imaging Shows Uneven Segregation of Extrachromosomal DNA Elements and Transcriptionally Active Extrachromosomal DNA Hubs in Cancer. Cancer Discovery. 2022. vol. 12. no. 2. P. 468-483. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1376.

8. Noorani I., Mischel P.S., Swanton C. Leveraging extrachromosomal DNA to fine-tune trials of targeted therapy for glioblastoma: opportunities and challenges. Nature Reviews Clinical Oncology. 2022. vol. 19. no. 11. P. 733-743. DOI: 10.1038/s41571-022-00679-1.

9. Shoshani O., Martinez M., Lemos R.R., Kim H., Hsu S., Gore J., Wang G., Zaraoza-Ledesma V., Liao C., Guo L., Bafna V., Hajirasouliha I., Elemento O., Kannan R., Li S., Bakhoum S.F. Coordinated inheritance of extrachromosomal DNA species through mitotic co-segregation. Nature. 2024. vol. 635. no. 8037. P. 201-209. DOI: 10.1038/s41586-024-07861-8.

10. Luebeck J., Ng A.W.T., Galipeau P.C., Li X., Sanchez C.A., Katz-Summercorn A.C., Kim H., Jammula S., He Y., Lippman S.M., et al. Extrachromosomal DNA in the cancerous transformation of Barrett's oesophagus. Nature. 2023. vol. 616. no. 7958. P. 798-805. DOI: 10.1038/s41586-023-05937-5.