

### ***ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ГЛИОМ В ЖИДКИХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА***

*О.В. Красникова*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>

*А.Р. Кондратьева*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4537>

*С.К. Бадю*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9514-3810>

*И.А. Медяник*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>

*А.С. Гордецов*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-9108>

\*Приволжский исследовательский медицинский университет  
(г. Нижний Новгород)

Современная диагностика различных форм злокачественных опухолей мозга (глиом) проводится преимущественно методами визуализации, такими как магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, позитронно-эмиссионная томография, также применяется биопсия головного мозга. Недостатками данных методов являются их неточность и инвазивность, влекущие за собой определенные риски для здоровья пациента, поэтому в современной науке актуален поиск более достоверных и безопасных способов диагностики глиом, в т. ч. поиск биомаркеров данного вида рака в крови и спинномозговой жидкости. Целью обзора являлся сбор данных об обнаруженных в настоящее время и имеющих диагностическую значимость потенциальных биомаркерах злокачественных опухолей головного мозга в жидких средах организма, в частности в спинномозговой жидкости и крови. Поиск информации производился в базах данных UpToDate, eLibrary, PubMed, Medline, Scopus, поисковых системах Google Scholar, Web of Science, также были использованы материалы сайта Всемирной организации здравоохранения. В обзор преимущественно включались статьи, написанные за последние 5 лет. Найдена информация о таких биомаркерах, как микроРНК-15b и микроРНК-125b, пролин, гликопротеин YKL-40, циркДНК (циркулирующая ДНК) и циркРНК (циркулирующая РНК), внеклеточные везикулы, жирные кислоты, синтазы жирных кислот. Авторами сделан вывод, что следующие биомаркеры: YKL-40, циркДНК и циркРНК, внеклеточные везикулы – имеют крупную доказательную базу и могут уже использоваться в клинической практике. Остальные биомаркеры требуют более подробных и обширных исследований.

**Ключевые слова:** диагностика рака головного мозга, биомаркеры глиом, кровь, спинномозговая жидкость, жидкая биопсия, YKL-40, внеклеточные нуклеиновые кислоты, внеклеточные везикулы.

---

**Ответственный за переписку:** Красникова Ольга Владимировна, адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190а; e-mail: lala-g@yandex.ru

**Для цитирования:** Красникова О.В., Кондратьева А.Р., Бадю С.К., Медяник И.А., Гордецов А.С. Потенциальные диагностические биомаркеры глиом в жидких средах организма (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 52–63. DOI: 10.37482/2687-1491-Z090

Глиомы – злокачественные образования центральной нервной системы, которые берут начало из клеток глии: астроцитов, олигодендроцитов, эпендимоцитов – и делятся на астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы и некоторые другие [1]. Ежегодная заболеваемость глиомами во всем мире – приблизительно 6 случаев на 100 000 чел. [2]. По степени злокачественности и агрессивности Всемирная организация здравоохранения подразделяет опухоли центральной нервной системы на 4 степени, при этом клетки опухоли 4-й степени характеризуются анаплазией, высокой митотической активностью, микрососудистой пролиферацией и (или) некрозом и являются самыми агрессивными и злокачественными [3].

Медиана выживаемости пациентов варьирует в зависимости от степени злокачественности глиом: для диффузной астроцитомы IDH-mutant (2-я степень) этот показатель равен 10–12 годам, для глиобластомы (4-я степень) – в среднем 10–12 месяцам [4]. Несмотря на то, что меры по предотвращению глиом еще не известны, значимость их ранней диагностики, как и остальных видов рака, остается очевидной: установление диагноза на ранних стадиях, до появления симптомов, повышает шансы на успешное лечение пациента, способствующее замедлению скорости роста и развития опухоли и увеличению выживаемости [5].

На данный момент для диагностики опухолей головного мозга используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также электроэнцефалографию, если опухоль обнаружена при поиске причины эпилепсии [2, 6]. Для определения «горячих точек» метаболизма и места взятия биопсии кроме МРТ применяется и позитронно-эмиссионная томография с мечеными аминокислотами [7]. Однако в последнее время активно изучаются и предлагаются новые способы диагностики глиом – не только при помощи визуализации и биопсии, но и путем анализа биологических жидкостей, преимущественно крови и ликвора. Новые методы пока нуждаются в подробном ис-

следовании, но тем не менее некоторые их преимущества уже установлены. Обычно для определения вида злокачественного поражения пациент должен перенести хирургическое вмешательство, сопровождающееся риском постоперационных осложнений, а дальнейшее наблюдение опухоли с помощью МРТ не позволяет отличить прогрессирование опухоли от лучевого некроза [8]. Диагностика рака при помощи биомаркеров крови и ликвора отличается неинвазивностью (тем самым облегчается сбор проб на исследование и снижается риск неблагоприятных последствий до минимума), возможностью отслеживать прогрессирование опухоли в реальном времени, а также отличить прогрессирование от псевдопрогрессии [9].

В связи с вышеизложенным, остается актуальным изучение современного состояния проблемы поиска потенциальных биомаркеров злокачественных опухолей головного мозга (глиом) в жидких средах организма, в частности в спинномозговой жидкости и крови. В данном обзоре собраны результаты исследований иностранных и отечественных авторов, посвященных разработке новых методов диагностики глиом.

Биомаркер – биологический индикатор патогенного процесса или фармакологического ответа на терапию, определяемый количественно или объективно [10]. С помощью диагностических биомаркеров возможно обнаружить или подтвердить наличие заболевания, установить подтип патологии [11]. Содержимое опухолей, продукты метаболизма злокачественных клеток поступают в кровь и ликвор, поэтому их количественное и качественное определение в данных жидкостях является диагностическим критерием. В роли диагностических биомаркеров глиомы в теории могут выступать белки и отдельные аминокислоты, микроРНК, внеклеточные нуклеиновые кислоты, экзосомы, циркулирующие клетки опухоли [12].

**Аминокислоты.** В настоящее время недостаточно информации о том, какие белки и аминокислоты могут быть маркерами глиом в целом, что говорит о необходимости даль-

нейшего изучения данного вопроса. При поиске тематических работ нами было найдено исследование, в котором методом магнитно-резонансной спектроскопии в плазме крови больных глиомой (тип глиомы не определен, указаны лишь степени – 3-я и 4-я) выявлено уменьшение концентраций таких аминокислот, как изолейцин, лейцин, валин, аланин, глутамат, фенилаланин, тирозин, 1-метилгистидин, по сравнению с плазмой здоровых волонтеров [13].

Исходя из данных, опубликованных в 2020 году в журнале *British Journal of Cancer* авторами L. Vettore et al., одним из важных биомаркеров глиомы, в частности – глиом 2-й и 3-й степеней, вторичной глиобластомы, может стать пролин [14]. Мутация изоцитратдегидрогеназы-1, в норме регулирующей обратимую реакцию НАДФ-зависимого превращения альфа-кетоглутарата в изоцитрат, представляет собой гетерозиготную мутацию, заключающуюся в преобразовании аргинина в другую аминокислоту, часто – в гистидин [15]. Она приводит к синтезу из альфа-кетоглутарата онкогена R(-)-2-гидроксиглутарата (2-HG) вместо изоцитрата, вызывает опухолевую трансформацию посредством индукции фактора 1-альфа, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), способствующего росту опухоли при низких концентрациях кислорода [16, 17]. В исследовании L. Vettore et al. отмечается, что в клетках, экспрессировавших мутировавшую изоцитратдегидрогеназу, были обнаружены повышенные уровни продукции и экскреции пролина. Авторы объясняют это повышенной активностью митохондриального *PYCR1* за счет использования глутамин в качестве основного источника углерода, под действием которого восстанавливается нарушенный мутировавшим ферментом окислительно-восстановительный гомеостаз клетки [14]. Вопрос, может ли изменение уровня экскреции пролина клетками фиксироваться методами жидкой биопсии в крови или спинномозговой жидкости, открыт для исследования.

**Гликопротеины.** Процесс канцерогенеза связан с нарушением структуры гликолипидов

и гликопротеинов, а также с изменением их концентрации, поэтому их уже используют как биомаркеры для диагностики некоторых видов рака, например рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [18]. Наиболее распространенными изменениями являются повышенные сиалирование, фукозилирование и разветвление структуры гликопротеинов [19]. Изменения в структуре гликопротеинов, например усечение O-связанных гликанов, были найдены и у пациентов с глиобластомой [20].

N. Tsuchiya et al. выявили повышение концентрации биантенарных бигалактозилированных сахаров с одним фрагментом фукозилирования, которые экспрессируются лишь в головном мозге эмбрионов, у пациентов с глиобластомой [21].

Есть свидетельства о росте концентрации сиаловой кислоты как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости при злокачественных опухолях мозга. Однако повышенное содержание сиаловой кислоты в сыворотке не является специфическим критерием для глиом. Тем не менее данные факты были зафиксированы в работах, датированных 1989 и 1990 годами, что говорит о необходимости проведения повторных исследований для получения более достоверной и свежей информации [22].

В работе [23] приводятся данные об использовании сывороточного содержания гликопротеина YKL-40 как биомаркера глиобластомы. В метаанализ G. Qin et al. вошли 8 подобных исследований, содержащие данные о 1241 пациенте с глиобластомой, в результате авторами был сделан вывод о возможности использования YKL-40 как диагностического биомаркера глиобластомы [24].

**Внеклеточные нуклеиновые кислоты.** Внеклеточные нуклеиновые кислоты – это циркулирующие в плазме крови свободные опухолевые ДНК (циркДНК) и РНК (циркРНК). Источник нуклеиновых кислот – клетки первичной опухоли или метастазы.

Опухолевая ДНК содержит в себе соматические мутации, высокоспецифичные для каж-

дого типа опухоли. Частицы мутированной кислоты могут циркулировать в кровотоке и выделяются с помощью жидкой биопсии. Однако следует учесть, что количество мутированных фрагментов по отношению к фрагментам нормальной цепочки невелико, это затрудняет их обнаружение [25].

Жидкая биопсия – метод исследования опухолевых клеток в плазме крови. Ограничен в связи со сложностью платформ для выделения клеток. Из образца крови пациента извлекаются фрагменты ДНК, после чего они подвергаются секвенированию для поиска специфических мутаций с помощью специальных установок [26]. До сих пор не выяснено, сможет ли жидкая биопсия полностью заменить традиционную биопсию. Однако она может выступить альтернативой в тех случаях, когда извлечь образец ткани невозможно. Также жидкая биопсия позволяет избежать рисков кровотечения, попадания инфекции и боли, которые распространены при проведении традиционной биопсии [27]. Особую значимость это преимущество приобретает для исследования опухолей головного мозга, т. к. негативные последствия традиционной биопсии могут угрожать жизни пациента.

За последние 5 лет были проведены исследования, подтверждающие возможность использования жидкой биопсии с биомаркером циркДНК в диагностике злокачественных опухолей головного мозга [28–31]. Тем не менее стоит учесть, что концентрация циркДНК в биологических жидкостях пациентов с глиомами относительно низкая, что может создавать трудности для извлечения нуклеиновых кислот при проведении жидкой биопсии [29].

ЦиркРНК – класс одноцепочечных, не кодирующих белок РНК, имеющих ковалентно замкнутую петлевую структуру и характеризующихся высокой стабильностью [32]. Ранее их считали лишь побочными продуктами или «шумом сплайсинга» и не приписывали им значимых функций, тем не менее эта гипотеза в настоящее время опровергается путем исследований и доказательства роли данных молекул

в клеточных процессах (в качестве регулятора белков, ловушки для матричной РНК, участника трансляции), а также в развитии раковых клеток [33, 34]. В ходе исследования J. Zhu et al. было установлено, что 1411 циркРНК в клетках опухоли пациентов с глиомой экспрессируются отлично от клеток головного мозга здоровых пациентов, из них у 1205 молекул снижена экспрессия, у 206 – повышена, что объясняется связыванием с белками [35]. Вследствие значительной роли циркРНК в метаболизме клеток глиом исследователями изучается возможность использования их как биомаркеров. Так, было установлено, что повышенная концентрация таких циркРНК, как circFOXO3, circ\_0029426 и circ-SHPRH, выявленная методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в плазме крови, может быть биомаркером глиобластомы [36]. Рассматривается возможность определения уровня циркРНК с помощью жидкой биопсии, но для утверждения данного способа необходимо провести дополнительные исследования [37].

**Внеклеточные везикулы.** Внеклеточные везикулы (ВКВ) – группа мембранных структур клеточного происхождения из эндосомальной системы или из плазмы крови, к которым соответственно относятся экзосомы и микровезикулы. Внутри везикул содержатся характерные для исходных клеток РНК, липиды, протеины [38]. Роль микровезикул впервые была замечена в процессе коагуляции крови, однако затем выяснилось, что они участвуют и в межклеточном взаимодействии, в т. ч. между клетками раковых опухолей и окружающей их средой [39]. Такой тип микровезикул, характеризующихся атипично большими размерами (1–10 мкм), получил название «онкосомы» [40]. В последнее десятилетие проводятся исследования роли ВКВ и в генезе глиомы. Высказываются предположения, что эти структуры участвуют в межклеточной передаче молекул нуклеиновых кислот, ферментов, лигандов рецепторов и других метаболитов – участников канцерогенеза [41].

ВКВ, в т. ч. и онкосомы, циркулируют в биологических жидкостях организма, поэтому их можно обнаружить в моче, ликворе, амниотической, асцитической, семенной жидкостях и крови [38]. В последние несколько лет рассматривается возможность малых РНК быть биомаркерами глиобластомы. Примечательно, что в генезе этого типа рака играют роль не большие везикулы, как, к примеру, при раке простаты, а малые (меньше 200 нм в диаметре) [42]. Благодаря способности ВКВ преодолевать гематоэнцефалический барьер, а также возможности выделять их неинвазивным путем из крови или спинномозговой жидкости, данные структуры могут выступать потенциальными биомаркерами такого типа глиомы, как глиобластома [43, 44]. Результаты исследования крови и выделения ВКВ с помощью центрифугирования, опубликованные D. Osti et al., показали отличия содержания ВКВ в плазме крови больных глиобластомой по сравнению с контрольной группой (концентрация у больных выше, чем у здоровых), изученный протеомный профиль также указал на наличие глиобластомы у пациентов опытной группы [38]. Таким образом, ВКВ действительно могут служить биомаркерами глиобластомы при исследовании плазмы крови.

**Липидный обмен.** Одним из признаков специфического метаболизма раковой клетки является повышенная интенсивность липогенеза [45]. Это объясняется увеличенным уровнем синтазы жирных кислот, который характерен для клеток как глиобластомы, так и некоторых других видов рака [46].

Одной из жирных кислот, активно участвующей в метаболизме глиобластомы (4-я степень глиомы), по данным исследований, является олеиновая кислота, которая активизирует пролиферацию клеток глиобластомы, регулирует активность в них генов липогенеза, активирует бета-окисление и процессы утилизации глюкозы [47]. Индукция пролиферации клеток глиобластомы требует гидролиза триглицеридов, а перед этим, следовательно, мобилизации молекул из липидных запасов организма, чему

способствуют высокоэкспрессируемые в раковых клетках моноацилглицероллипазы [48]. Так, В. Taïb et al. предоставили сведения, что в клетках глиобластомы происходит накопление липидных капель, преимущественно состоящих из жирных кислот [47]. В свою очередь, D. Guo et al., исходя из данных анализируемых ими исследований, высказали предположение, что накопление фосфолипидов, холестерина и его эфиров в сыворотке крови и спинномозговой жидкости может выступить биомаркером злокачественных опухолей головного мозга [45].

Повышенная экспрессия синтазы жирных кислот, заключенной в ВКВ, стала объектом исследования F.L. Ricklefs et al., в ходе которого было показано, что синтаза является еще одним, помимо описанных выше, потенциальным биомаркером глиобластомы [49].

**МикроРНК.** МикроРНК – семейство небольших тканеспецифичных не кодирующих белок РНК, поддерживающих клеточный гомеостаз посредством негативной регуляции активности генов на посттрансляционном уровне [50]. В результате процессинга микроРНК образует комплекс с ферментами (RNA-induced silencing complex – RISC), способствующий комплементарному связыванию микроРНК с матричной РНК-мишенью и в итоге подавлению ее экспрессии [51]. Так, микроРНК вовлечена во многие процессы метаболизма клетки: воспаление, ответ на стрессовые воздействия, дифференцировку, регуляцию клеточного цикла, апоптоз и миграцию, поэтому отклонения в экспрессии данных молекул могут привести к развитию различных видов рака [52].

Метаанализ, проведенный С. Ma et al., включал в себя данные 16 работ, посвященных исследованию микроРНК как биомаркера глиомы. Из них 5 работ изучали глобальную экспрессию микроРНК с использованием панели микроРНК, 9 публикаций были сосредоточены только на целевой микроРНК, которая ранее была оценена как потенциальный биомаркер или диагностический маркер при глиоме или других типах рака. В некоторых исследованиях в качестве контроля использовались здоровые

добровольцы, одно исследование включало пациентов с другими неврологическими состояниями в качестве группы контроля. Во всех работах биологическая жидкость собиралась во время диагностики глиомы или до операции, однако некоторые исследования также включали анализ крови, собранной после операции. В результате метаанализа авторы определили, что наиболее распространенные биомаркеры в работах с опытной и контрольной группами – микроРНК-15b и микроРНК-125b, при этом у пациентов с глиомой концентрация микроРНК-15b в плазме крови была повышена во всех случаях, концентрация микроРНК-125b – повышена в одной из работ, понижена в двух. В заключение авторы заявляют о необходимости продолжения проверки данных биомаркеров в будущих клинических испытаниях и достижения консенсуса в отношении стандар-

тизированных методов обработки образцов и обнаружения микроРНК перед внедрением данного диагностического метода в клиническую практику [51].

Проведенный нами обзор показал, что на данный момент потенциальными биомаркерами глиом выступают UKL-40, циркДНК и циркРНК, ВКВ. В дополнительных исследованиях нуждаются такие биомаркеры, как микроРНК, фосфолипиды, холестерол и его эфиры, сиаловая кислота, аминокислотный состав сыворотки крови и ликвора. Кроме того, мы считаем необходимым определение конкретных гликопротеинов и микроРНК, способных выступить в роли биомаркеров, а также установление корреляции между ними и различными видами глиом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Louis D.N., Schiff D., Batchelor T. Classification and Pathologic Diagnosis of Gliomas. URL: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas/> (дата обращения: 13.05.2021).
2. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffiatti R., Reifenberger G., Wick W. EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 18, № 3. P. 170–186. DOI: [10.1038/s41571-020-00447-z](https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z)
3. Gupta A., Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016 // *J. Neurosci. Rural Pract.* 2017. Vol. 8, № 4. P. 629–641. DOI: [10.4103/jnrp.jnrp\\_168\\_17](https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_168_17)
4. Batchelor T. Initial Treatment and Prognosis of Newly Diagnosed Glioblastoma in Adults. URL: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults#:~:text=Most%20patients%20are%20managed%20with,two%20years%20in%20most%20patients/> (дата обращения: 13.05.2021).
5. Promoting Cancer Early Diagnosis. URL: [www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis#:~:text=Early%20diagnosis%20of%20cancer%20focuses,and%20higher%20costs%20of%20care/](http://www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis#:~:text=Early%20diagnosis%20of%20cancer%20focuses,and%20higher%20costs%20of%20care/) (дата обращения: 13.05.2021).
6. Drappatz J., Avila E.K. Seizures in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. URL: <https://www.uptodate.com/contents/seizures-in-patients-with-primary-and-metastatic-brain-tumors#:~:text=Seizures%20are%20a%20common%20and,disorder%20is%20usually%20made%20clinically/> (дата обращения: 13.05.2021).
7. Albert N.L., Weller M., Suchorska B., Galldiks N., Soffiatti R., Kim M.M., la Fougère C., Pope W., Law I., Arbizu J., Chamberlain M.C., Vogelbaum M., Ellingson B.M., Tonn J.C. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas // *Neuro Oncol.* 2016. Vol. 18, № 9. P. 1199–1208. DOI: [10.1093/neuonc/now058](https://doi.org/10.1093/neuonc/now058)
8. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S. Liquid Biopsy for Brain Tumors // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017. Vol. 17, № 10. P. 943–947. DOI: [10.1080/14737159.2017.1374854](https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1374854)
9. Wang J., Bettgowda C. Applications of DNA-Based Liquid Biopsy for Central Nervous System Neoplasms // *J. Mol. Diagn.* 2017. Vol. 19, № 1. P. 24–34. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2016.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.08.007)

10. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клини. лаб. диагностика. 2017. Т. 62, № 1. С. 52–59.
11. Califf R.M. Biomarker Definitions and Their Applications // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2018. Vol. 243, № 3. P. 213–221. DOI: [10.1177/1535370217750088](https://doi.org/10.1177/1535370217750088)
12. Müller Bark J., Kulasinghe A., Chua B., Day B.W., Punyadeera C. Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma // Br. J. Cancer. 2020. Vol. 122, № 3. P. 295–305. DOI: [10.1038/s41416-019-0603-6](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0603-6)
13. Pandey R., Caflisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S. Metabolomic Signature of Brain Cancer // Mol. Carcinog. 2017. Vol. 56, № 11. P. 2355–2371. DOI: [10.1002/mc.22694](https://doi.org/10.1002/mc.22694)
14. Vettore L., Westbrook R.L., Tennant D.A. New Aspects of Amino Acid Metabolism in Cancer // Br. J. Cancer. 2020. Vol. 122, № 2. P. 150–156. DOI: [10.1038/s41416-019-0620-5](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0620-5)
15. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer // Cancer Cell. 2018. Vol. 34, № 2. P. 186–195. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011)
16. Batchelor T., Louis D.N. Molecular Pathogenesis of Diffuse Gliomas. URL: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas> (дата обращения: 13.05.2021).
17. Zhao S., Lin Y., Xu W., Jiang W., Zha Z., Wang P., Yu W., Li Z., Gong L., Peng Y., Ding J., Lei Q., Guan K.L., Xiong Y. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 $\alpha$  // Science. 2009. Vol. 324, № 5924. P. 261–265. DOI: [10.1126/science.1170944](https://doi.org/10.1126/science.1170944)
18. Mereiter S., Balmaña M., Campos D., Gomes J., Reis C.A. Glycosylation in the Era of Cancer-Targeted Therapy: Where Are We Heading? // Cancer Cell. 2019. Vol. 36, № 1. P. 6–16. DOI: [10.1016/j.ccell.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.06.006)
19. Pinho S.S., Reis C.A. Glycosylation in Cancer: Mechanisms and Clinical Implications // Nat. Rev. Cancer. 2015. Vol. 15, № 9. P. 540–555. DOI: [10.1038/nrc3982](https://doi.org/10.1038/nrc3982)
20. Dusoswa S., Verhoeff J., Abels E., Breakefield X., Noske D., Würdinger T., Broekman M., Van Kooyk Y., Garcia-Vallejo J. TMIC-28. Glioblastoma Exploits Cell Surface Glycosylation-Mediated Immune Regulatory Circuits for Immune Escape // Neuro Oncol. 2018. Vol. 20, № 6. P. vi262. DOI: [10.1093/neuonc/nyy148.1087](https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy148.1087)
21. Tsuchiya N., Yamanaka R., Yajima N., Homma J., Sano M., Komata T., Ikeda T., Fujimoto I., Takahashi H., Tanaka R., Ikenaka K. Isolation and Characterization of an N-Linked Oligosaccharide That Is Increased in Glioblastoma Tissue and Cell Lines // Int. J. Oncol. 2005. Vol. 27, № 5. P. 1231–1239.
22. Veillon L., Fakih C., Abou-El-Hassan H., Kobeissy F., Mechref Y. Glycosylation Changes in Brain Cancer // ACS Chem. Neurosci. 2018. Vol. 9, № 1. P. 51–72. DOI: [10.1021/acschemneuro.7b00271](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00271)
23. Linhares P., Carvalho B., Vaz R., Costa B.M. Glioblastoma: Is There Any Blood Biomarker with True Clinical Relevance? // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 16. Art. № 5809. DOI: [10.3390/ijms21165809](https://doi.org/10.3390/ijms21165809)
24. Qin G., Li X., Chen Z., Liao G., Su Y., Chen Y., Zhang W. Prognostic Value of YKL-40 in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // Mol. Neurobiol. 2017. Vol. 54, № 5. P. 3264–3270. DOI: [10.1007/s12035-016-9878-2](https://doi.org/10.1007/s12035-016-9878-2)
25. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., Romans K., Goodman S., Li M., Thornton K., Agrawal N., Sokoll L., Szabo S.A., Kinzler K.W., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics // Nat. Med. 2008. Vol. 14, № 9. P. 985–990. DOI: [10.1038/nm.1789](https://doi.org/10.1038/nm.1789)
26. Heidrich I., Aćkar L., Mossahebi Mohammadi P., Pantel K. Liquid Biopsies: Potential and Challenges // Int. J. Cancer. 2021. Vol. 148, № 3. P. 528–545. DOI: [10.1002/ijc.33217](https://doi.org/10.1002/ijc.33217)
27. Alix-Panabières C. The Future of Liquid Biopsy // Nature. 2020. Vol. 579, suppl. 9. DOI: [10.1038/d41586-020-00844-5](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00844-5)
28. Liang J., Zhao W., Lu C., Liu D., Li P., Ye X., Zhao Y., Zhang J., Yang D. Next-Generation Sequencing Analysis of ctDNA for the Detection of Glioma and Metastatic Brain Tumors in Adults // Front. Neurol. 2020. Vol. 11. Art. № 544. DOI: [10.3389/fneur.2020.00544](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00544)
29. Moulriere F., Chandrananda D., Piskorz A.M., Moore E.K., Morris J., Ahlborn L.B., Mair R., Goranova T., Marass F., Heider K., Wan J.C.M., Supernat A., Hudecova I., Gounaris I., Ros S., Jimenez-Linan M., Garcia-Corbacho J., Patel K., Østrup O., Murphy S., Eldridge M.D., Gale D., Stewart G.D., Burge J., Cooper W.N., van der Heijden M.S., Massie C.E., Watts C., Corrie P., Pacey S., Brindle K.M., Baird R.D., Mau-Sørensen M., Parkinson C.A., Smith C.G., Brenton J.D., Rosenfeld N. Enhanced Detection of Circulating Tumor DNA by Fragment Size Analysis // Sci. Transl. Med. 2018. Vol. 10, № 466. DOI: [10.1126/scitranslmed.aat4921](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat4921)
30. Moulriere F., Mair R., Chandrananda D., Marass F., Smith C.G., Su J., Morris J., Watts C., Brindle K.M., Rosenfeld N. Detection of Cell-Free DNA Fragmentation and Copy Number Alterations in Cerebrospinal Fluid from Glioma Patients // EMBO Mol. Med. 2018. Vol. 10, № 12. Art. № e9323. DOI: [10.15252/emmm.201809323](https://doi.org/10.15252/emmm.201809323)

31. Huang T.Y., Piunti A., Lulla R.R., Qi J., Horbinski C.M., Tomita T., James C.D., Shilatifard A., Saratsis A.M. Detection of Histone H3 Mutations in Cerebrospinal Fluid-Derived Tumor DNA from Children with Diffuse Midline Glioma // *Acta Neuropathol. Commun.* 2017. Vol. 5, № 1. Art. № 28. DOI: [10.1186/s40478-017-0436-6](https://doi.org/10.1186/s40478-017-0436-6)
32. Sun J., Li B., Shu C., Ma Q., Wang J. Functions and Clinical Significance of Circular RNAs in Glioma // *Mol. Cancer.* 2020. № 19. Art. № 34. DOI: [10.1186/s12943-019-1121-0](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1121-0)
33. Rybak-Wolf A., Stottmeister C., Glažar P., Jens M., Pino N., Giusti S., Hanan M., Behm M., Bartok O., Ashwal-Fluss R., Herzog M., Schreyer L., Papavasileiou P., Ivanov A., Öhman M., Refojo D., Kadener S., Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed // *Mol. Cell.* 2015. Vol. 58, № 5. P. 870–885. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.03.027](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.027)
34. Guarnerio J., Bezzi M., Jeong J.C., Paffenholtz S.V., Berry K., Naldini M.M., Lo-Coco F., Tay Y., Beck A.H., Pandolfi P.P. Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations // *Cell.* 2016. Vol. 166, № 4. P. 1055–1056. DOI: [10.1016/j.cell.2016.07.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.035)
35. Zhu J., Ye J., Zhang L., Xia L., Hu H., Jiang H., Wan Z., Sheng F., Ma Y., Li W., Qian J., Luo C. Differential Expression of Circular RNAs in Glioblastoma Multiforme and Its Correlation with Prognosis // *Transl. Oncol.* 2017. Vol. 10, № 2. P. 271–279. DOI: [10.1016/j.tranon.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.12.006)
36. Chen A., Zhong L., Ju K., Lu T., Lv J., Cao H. Plasmatic circRNA Predicting the Occurrence of Human Glioblastoma // *Cancer Manag. Res.* 2020. № 12. P. 2917–2923. DOI: [10.2147/CMAR.S248621](https://doi.org/10.2147/CMAR.S248621)
37. Wen G., Zhou T., Gu W. The Potential of Using Blood Circular RNA as Liquid Biopsy Biomarker for Human Diseases // *Protein Cell.* 2020. Vol. 12, № 12. P. 911–946. DOI: [10.1007/s13238-020-00799-3](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00799-3)
38. Osti D., Del Bene M., Rappa G., Santos M., Matafora V., Richichi C., Faletti S., Beznoussenko G.V., Mironov A., Bachi A., Fornasari L., Bongetta D., Gaetani P., DiMeco F., Lorico A., Pelicci G. Clinical Significance of Extracellular Vesicles in Plasma from Glioblastoma Patients // *Clin. Cancer Res.* 2019. Vol. 25, № 1. P. 266–276. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1941](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1941)
39. van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. Vol. 19, № 4. P. 213–228. DOI: [10.1038/nrm.2017.125](https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125)
40. Minciocchi V.R., Spinelli C., Reis-Sobreiro M., Cavallini L., You S., Zandian M., Li X., Mishra R., Chiarugi P., Adam R.M., Posadas E.M., Viglietto G., Freeman M.R., Cocucci E., Bhowmick N.A., Di Vizio D. MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer // *Cancer Res.* 2017. Vol. 77, № 9. P. 2306–2317. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2942](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2942)
41. Quezada C., Torres Á., Niechi I., Uribe D., Contreras-Duarte S., Toledo F., San Martín R., Gutiérrez J., Sobrevia L. Role of Extracellular Vesicles in Glioma Progression // *Mol. Aspects Med.* 2018. № 60. P. 38–51. DOI: [10.1016/j.mam.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.12.003)
42. Mahmoudi K., Ezrin A., Hadjipanayis C. Small Extracellular Vesicles as Tumor Biomarkers for Glioblastoma // *Mol. Aspects Med.* 2015. № 45. P. 97–102. DOI: [10.1016/j.mam.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.008)
43. Lane R., Simon T., Vintu M., Solkin B., Koch B., Stewart N., Benstead-Hume G., Pearl F.M.G., Critchley G., Stebbing J., Giamas G. Cell-Derived Extracellular Vesicles Can Be Used as a Biomarker Reservoir for Glioblastoma Tumor Subtyping // *Commun. Biol.* 2019. № 2. Art. № 315. DOI: [10.1038/s42003-019-0560-x](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0560-x)
44. Mallawaarachy D.M., Hallal S., Russell B., Ly L., Ebrahimkhani S., Wei H., Christopherson R.I., Buckland M.E., Kaufman K.L. Comprehensive Proteome Profiling of Glioblastoma-Derived Extracellular Vesicles Identifies Markers for More Aggressive Disease // *J. Neurooncol.* 2017. Vol. 131, № 2. P. 233–244. DOI: [10.1007/s11060-016-2298-3](https://doi.org/10.1007/s11060-016-2298-3)
45. Guo D., Bell E.H., Chakravarti A. Lipid Metabolism Emerges as a Promising Target for Malignant Glioma Therapy // *CNS Oncol.* 2013. Vol. 2, № 3. P. 289–299. DOI: [10.2217/cns.13.20](https://doi.org/10.2217/cns.13.20)
46. Ricklefs F., Mineo M., Rooj A.K., Nakano I., Charest A., Weissleder R., Breakefield X.O., Chiocca E.A., Godlewski J., Bronisz A. Extracellular Vesicles from High-Grade Glioma Exchange Diverse Pro-Oncogenic Signals That Maintain Intratumoral Heterogeneity // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76, № 10. P. 2876–2881. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-3432](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3432)
47. Taib B., Aboussalah A.M., Moniruzzaman M., Chen S., Haughey N.J., Kim S.F., Ahima R.S. Lipid Accumulation and Oxidation in Glioblastoma Multiforme // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. Art. № 19593. DOI: [10.1038/s41598-019-55985-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55985-z)
48. Mulvihill M.M., Nomura D.K. Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors // *Life Sci.* 2013. Vol. 92, № 8-9. P. 492–497. DOI: [10.1016/j.lfs.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.025)
49. Ricklefs F.L., Maire C.L., Matschke J., Dührsen L., Sauvigny T., Holz M., Kolbe K., Peine S., Herold-Mende C., Carter B., Chiocca E.A., Lawler S.E., Westphal M., Lamszus K. FASN Is a Biomarker Enriched in Malignant Glioma-Derived Extracellular Vesicles // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 6. Art. № 1931. DOI: [10.3390/ijms21061931](https://doi.org/10.3390/ijms21061931)



50. Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA Based Approaches in Cancer Diagnostics and Therapeutics // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016. № 98. P. 12–23. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.003)
51. Ma C., Nguyen H.P.T., Luwor R.B., Stylli S.S., Gogos A., Paradiso L., Kaye A.H., Morokoff A.P. A Comprehensive Meta-Analysis of Circulation miRNAs in Glioma as Potential Diagnostic Biomarker // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 2. Art. № e0189452. DOI: [10.1371/journal.pone.0189452](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189452)
52. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in Cancer // *Annu. Rev. Pathol.* 2014. Vol. 9. P. 287–314. DOI: [10.1146/annurev-pathol-012513-104715](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104715)

## References

1. Louis D.N., Schiff D., Batchelor T. *Classification and Pathologic Diagnosis of Gliomas*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas/> (accessed: 13 May 2021).
2. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffietti R., Reifenberger G., Wick W. EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 170–186. DOI: [10.1038/s41571-020-00447-z](https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z)
3. Gupta A., Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *J. Neurosci. Rural Pract.*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 629–641. DOI: [10.4103/jnrp.jnrp\\_168\\_17](https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_168_17)
4. Batchelor T. *Initial Treatment and Prognosis of Newly Diagnosed Glioblastoma in Adults*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults#:~:text=Most%20patients%20are%20managed%20with,two%20years%20in%20most%20patients/> (accessed: 13 May 2021).
5. *Promoting Cancer Early Diagnosis*. Available at: [www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis#:~:text=Early%20diagnosis%20of%20cancer%20focuses,and%20higher%20costs%20of%20care/](http://www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis#:~:text=Early%20diagnosis%20of%20cancer%20focuses,and%20higher%20costs%20of%20care/) (accessed: 13 May 2021).
6. Drappatz J., Avila E.K. *Seizures in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/seizures-in-patients-with-primary-and-metastatic-brain-tumors#:~:text=Seizures%20are%20a%20common%20and,disorder%20is%20usually%20made%20clinically/> (accessed: 13 May 2021).
7. Albert N.L., Weller M., Suchorska B., Galldiks N., Soffietti R., Kim M.M., la Fougère C., Pope W., Law I., Arbizu J., Chamberlain M.C., Vogelbaum M., Ellingson B.M., Tonn J.C. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas. *Neuro Oncol.*, 2016, vol. 18, no. 9, pp. 1199–1208. DOI: [10.1093/neuonc/now058](https://doi.org/10.1093/neuonc/now058)
8. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S. Liquid Biopsy for Brain Tumors. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2017, vol. 17, no. 10, pp. 943–947. DOI: [10.1080/14737159.2017.1374854](https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1374854)
9. Wang J., Bettgeowda C. Applications of DNA-Based Liquid Biopsy for Central Nervous System Neoplasms. *J. Mol. Diagn.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 24–34. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2016.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.08.007)
10. Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I., Tarasov S.A. Biomarkery v meditsine: poisk, vybor, izuchenie i validatsiya [The Biomarkers in Medicine: Search, Choice, Study and Validation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 52–59.
11. Califf R.M. Biomarker Definitions and Their Applications. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2018, vol. 243, no. 3, pp. 213–221. DOI: [10.1177/1535370217750088](https://doi.org/10.1177/1535370217750088)
12. Müller Bark J., Kulasinghe A., Chua B., Day B.W., Punyadeera C. Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma. *Br. J. Cancer*, 2020, vol. 122, no. 3, pp. 295–305. DOI: [10.1038/s41416-019-0603-6](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0603-6)
13. Pandey R., Cafilisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S. Metabolomic Signature of Brain Cancer. *Mol. Carcinog.*, 2017, vol. 56, no. 11, pp. 2355–2371. DOI: [10.1002/mc.22694](https://doi.org/10.1002/mc.22694)
14. Vettore L., Westbrook R.L., Tennant D.A. New Aspects of Amino Acid Metabolism in Cancer. *Br. J. Cancer*, 2020, vol. 122, no. 2, pp. 150–156. DOI: [10.1038/s41416-019-0620-5](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0620-5)
15. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell*, 2018, vol. 34, no. 2, pp. 186–195. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011)
16. Batchelor T., Louis D.N. *Molecular Pathogenesis of Diffuse Gliomas*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas> (accessed: 13 May 2021).
17. Zhao S., Lin Y., Xu W., Jiang W., Zha Z., Wang P., Yu W., Li Z., Gong L., Peng Y., Ding J., Lei Q., Guan K.L., Xiong Y. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 $\alpha$ . *Science*, 2009, vol. 324, no. 5924, pp. 261–265. DOI: [10.1126/science.1170944](https://doi.org/10.1126/science.1170944)

18. Mereiter S., Balmaña M., Campos D., Gomes J., Reis C.A. Glycosylation in the Era of Cancer-Targeted Therapy: Where Are We Heading? *Cancer Cell*, 2019, vol. 36, no. 1, pp. 6–16. DOI: [10.1016/j.ccell.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.06.006)
19. Pinho S.S., Reis C.A. Glycosylation in Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. *Nat. Rev. Cancer*, 2015, vol. 15, no. 9, pp. 540–555. DOI: [10.1038/nrc3982](https://doi.org/10.1038/nrc3982)
20. Dusoswa S., Verhoeff J., Abels E., Breakefield X., Noske D., Würdinger T., Broekman M., Van Kooyk Y., Garcia-Vallejo J. TMIC-28. Glioblastoma Exploits Cell Surface Glycosylation-Mediated Immune Regulatory Circuits for Immune Escape. *Neuro Oncol.*, 2018, vol. 20, suppl. 6, p. vi262. DOI: [10.1093/neuonc/ny148.1087](https://doi.org/10.1093/neuonc/ny148.1087)
21. Tsuchiya N., Yamanaka R., Yajima N., Homma J., Sano M., Komata T., Ikeda T., Fujimoto I., Takahashi H., Tanaka R., Ikenaka K. Isolation and Characterization of an N-Linked Oligosaccharide That Is Increased in Glioblastoma Tissue and Cell Lines. *Int. J. Oncol.*, 2005, vol. 27, no. 5, pp. 1231–1239.
22. Veillon L., Fakih C., Abou-El-Hassan H., Kobeissy F., Mechref Y. Glycosylation Changes in Brain Cancer. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 51–72. DOI: [10.1021/acschemneuro.7b00271](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00271)
23. Linhares P., Carvalho B., Vaz R., Costa B.M. Glioblastoma: Is There Any Blood Biomarker with True Clinical Relevance? *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 16. Art. no. 5809. DOI: [10.3390/ijms21165809](https://doi.org/10.3390/ijms21165809)
24. Qin G., Li X., Chen Z., Liao G., Su Y., Chen Y., Zhang W. Prognostic Value of YKL-40 in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Neurobiol.*, 2017, vol. 54, no. 5, pp. 3264–3270. DOI: [10.1007/s12035-016-9878-2](https://doi.org/10.1007/s12035-016-9878-2)
25. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., Romans K., Goodman S., Li M., Thornton K., Agrawal N., Sokoll L., Szabo S.A., Kinzler K.W., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics. *Nat. Med.*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 985–990. DOI: [10.1038/nm.1789](https://doi.org/10.1038/nm.1789)
26. Heidrich I., Ačkar L., Mossahebi Mohammadi P., Pantel K. Liquid Biopsies: Potential and Challenges. *Int. J. Cancer*, 2021, vol. 148, no. 3, pp. 528–545. DOI: [10.1002/ijc.33217](https://doi.org/10.1002/ijc.33217)
27. Alix-Panabières C. The Future of Liquid Biopsy. *Nature*, 2020, vol. 579, suppl. 9. DOI: [10.1038/d41586-020-00844-5](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00844-5)
28. Liang J., Zhao W., Lu C., Liu D., Li P., Ye X., Zhao Y., Zhang J., Yang D. Next-Generation Sequencing Analysis of ctDNA for the Detection of Glioma and Metastatic Brain Tumors in Adults. *Front. Neurol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 544. DOI: [10.3389/fneur.2020.00544](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00544)
29. Moulriere F., Chandrananda D., Piskorz A.M., Moore E.K., Morris J., Ahlborn L.B., Mair R., Goranova T., Marass F., Heider K., Wan J.C.M., Supernat A., Hudecova I., Gounaris I., Ros S., Jimenez-Linan M., Garcia-Corbacho J., Patel K., Østrup O., Murphy S., Eldridge M.D., Gale D., Stewart G.D., Burge J., Cooper W.N., van der Heijden M.S., Massie C.E., Watts C., Corrie P., Pacey S., Brindle K.M., Baird R.D., Mau-Sørensen M., Parkinson C.A., Smith C.G., Brenton J.D., Rosenfeld N. Enhanced Detection of Circulating Tumor DNA by Fragment Size Analysis. *Sci. Transl. Med.*, 2018, vol. 10, no. 466. DOI: [10.1126/scitranslmed.aat4921](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat4921)
30. Moulriere F., Mair R., Chandrananda D., Marass F., Smith C.G., Su J., Morris J., Watts C., Brindle K.M., Rosenfeld N. Detection of Cell-Free DNA Fragmentation and Copy Number Alterations in Cerebrospinal Fluid from Glioma Patients. *EMBO Mol. Med.*, 2018, vol. 10, no. 12. Art. no. e9323. DOI: [10.15252/emmm.201809323](https://doi.org/10.15252/emmm.201809323)
31. Huang T.Y., Piunti A., Lulla R.R., Qi J., Horbinski C.M., Tomita T., James C.D., Shilatifard A., Saratsis A.M. Detection of Histone H3 Mutations in Cerebrospinal Fluid-Derived Tumor DNA from Children with Diffuse Midline Glioma. *Acta Neuropathol. Commun.*, 2017, vol. 5, no. 1. Art. no. 28. DOI: [10.1186/s40478-017-0436-6](https://doi.org/10.1186/s40478-017-0436-6)
32. Sun J., Li B., Shu C., Ma Q., Wang J. Functions and Clinical Significance of Circular RNAs in Glioma. *Mol. Cancer*, 2020, no. 19. Art. no. 34. DOI: [10.1186/s12943-019-1121-0](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1121-0)
33. Rybak-Wolf A., Stottmeister C., Glažar P., Jens M., Pino N., Giusti S., Hanan M., Behm M., Bartok O., Ashwal-Fluss R., Herzog M., Schreyer L., Papavasileiou P., Ivanov A., Öhman M., Refojo D., Kadener S., Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol. Cell*, 2015, vol. 58, no. 5, pp. 870–885. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.03.027](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.027)
34. Guarnerio J., Bezzi M., Jeong J.C., Paffenholz S.V., Berry K., Naldini M.M., Lo-Coco F., Tay Y., Beck A.H., Pandolfi P.P. Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. *Cell*, 2016, vol. 165, no. 4, pp. 1055–1056. DOI: [10.1016/j.cell.2016.07.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.035)
35. Zhu J., Ye J., Zhang L., Xia L., Hu H., Jiang H., Wan Z., Sheng F., Ma Y., Li W., Qian J., Luo C. Differential Expression of Circular RNAs in Glioblastoma Multiforme and Its Correlation with Prognosis. *Transl. Oncol.*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 271–279. DOI: [10.1016/j.tranon.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.12.006)
36. Chen A., Zhong L., Ju K., Lu T., Lv J., Cao H. Plasmatic circRNA Predicting the Occurrence of Human Glioblastoma. *Cancer Manag. Res.*, 2020, no. 12, pp. 2917–2923. DOI: [10.2147/CMAR.S248621](https://doi.org/10.2147/CMAR.S248621)

37. Wen G., Zhou T., Gu W. The Potential of Using Blood Circular RNA as Liquid Biopsy Biomarker for Human Diseases. *Protein Cell*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 911–946. DOI: [10.1007/s13238-020-00799-3](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00799-3)
38. Osti D., Del Bene M., Rappa G., Santos M., Matafora V., Richichi C., Faletti S., Beznoussenko G.V., Mironov A., Bachi A., Fornasari L., Bongetta D., Gaetani P., DiMeco F., Lorico A., Pelicci G. Clinical Significance of Extracellular Vesicles in Plasma from Glioblastoma Patients. *Clin. Cancer Res.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 266–276. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1941](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1941)
39. van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2018, vol. 19, no. 4, pp. 213–228. DOI: [10.1038/nrm.2017.125](https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125)
40. Minciacchi V.R., Spinelli C., Reis-Sobreiro M., Cavallini L., You S., Zandian M., Li X., Mishra R., Chiarugi P., Adam R.M., Posadas E.M., Viglietto G., Freeman M.R., Cocucci E., Bhowmick N.A., Di Vizio D. MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer. *Cancer Res.*, 2017, vol. 77, no. 9, pp. 2306–2317. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2942](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2942)
41. Quezada C., Torres Á., Niechi I., Uribe D., Contreras-Duarte S., Toledo F., San Martín R., Gutiérrez J., Sobrevia L. Role of Extracellular Vesicles in Glioma Progression. *Mol. Aspects Med.*, 2018, no. 60, pp. 38–51. DOI: [10.1016/j.mam.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.12.003)
42. Mahmoudi K., Ezrin A., Hadjipanayis C. Small Extracellular Vesicles as Tumor Biomarkers for Glioblastoma. *Mol. Aspects Med.*, 2015, no. 45, pp. 97–102. DOI: [10.1016/j.mam.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.008)
43. Lane R., Simon T., Vintu M., Solkin B., Koch B., Stewart N., Benstead-Hume G., Pearl F.M.G., Critchley G., Stebbing J., Giamas G. Cell-Derived Extracellular Vesicles Can Be Used as a Biomarker Reservoir for Glioblastoma Tumor Subtyping. *Commun. Biol.*, 2019, no. 2. Art. no. 315. DOI: [10.1038/s42003-019-0560-x](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0560-x)
44. Mallawaarachy D.M., Hallal S., Russell B., Ly L., Ebrahimkhani S., Wei H., Christopherson R.I., Buckland M.E., Kaufman K.L. Comprehensive Proteome Profiling of Glioblastoma-Derived Extracellular Vesicles Identifies Markers for More Aggressive Disease. *J. Neurooncol.*, 2017, vol. 131, no. 2, pp. 233–244. DOI: [10.1007/s11060-016-2298-3](https://doi.org/10.1007/s11060-016-2298-3)
45. Guo D., Bell E.H., Chakravarti A. Lipid Metabolism Emerges as a Promising Target for Malignant Glioma Therapy. *CNS Oncol.*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 289–299. DOI: [10.2217/cns.13.20](https://doi.org/10.2217/cns.13.20)
46. Ricklefs F., Mineo M., Rooj A.K., Nakano I., Charest A., Weissleder R., Breakefield X.O., Chiocca E.A., Godlewski J., Bronisz A. Extracellular Vesicles from High-Grade Glioma Exchange Diverse Pro-Oncogenic Signals That Maintain Intratumoral Heterogeneity. *Cancer Res.*, 2016, vol. 76, no. 10, pp. 2876–2881. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-3432](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3432)
47. Taïb B., Aboussalah A.M., Moniruzzaman M., Chen S., Haughey N.J., Kim S.F., Ahima R.S. Lipid Accumulation and Oxidation in Glioblastoma Multiforme. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1. Art. no. 19593. DOI: [10.1038/s41598-019-55985-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55985-z)
48. Mulvihill M.M., Nomura D.K. Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors. *Life Sci.*, 2013, vol. 92, no. 8-9, pp. 492–497. DOI: [10.1016/j.lfs.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.025)
49. Ricklefs F.L., Maire C.L., Matschke J., Dührsen L., Sauvigny T., Holz M., Kolbe K., Peine S., Herold-Mende C., Carter B., Chiocca E.A., Lawler S.E., Westphal M., Lamszus K. FASN Is a Biomarker Enriched in Malignant Glioma-Derived Extracellular Vesicles. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 6. Art. no. 1931. DOI: [10.3390/ijms21061931](https://doi.org/10.3390/ijms21061931)
50. Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA Based Approaches in Cancer Diagnostics and Therapeutics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2016, no. 98, pp. 12–23. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.003)
51. Ma C., Nguyen H.P.T., Luwor R.B., Stylli S.S., Gogos A., Paradiso L., Kaye A.H., Morokoff A.P. A Comprehensive Meta-Analysis of Circulation miRNAs in Glioma as Potential Diagnostic Biomarker. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 2. Art. no. e0189452. DOI: [10.1371/journal.pone.0189452](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189452)
52. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in Cancer. *Annu. Rev. Pathol.*, 2014, vol. 9, pp. 287–314. DOI: [10.1146/annurev-pathol-012513-104715](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104715)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z090

*Ol'ga V. Krasnikova*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>  
*Anastasiya R. Kondrat'eva*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4537>  
*Simon Q. Badu*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9514-3810>  
*Igor' A. Medyanik*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>  
*Aleksandr S. Gordetsov*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-9108>

\*Privolzhsky Research Medical University  
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

### POTENTIAL DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF GLIOMA IN THE LIQUID MEDIA OF THE BODY

Modern diagnosis of various forms of malignant brain tumours (gliomas) is primarily carried out by imaging methods, such as magnetic resonance imaging, electroencephalography, and positron emission tomography; brain biopsy is also used. The disadvantages of these methods are their inaccuracy and invasiveness, which entails certain risks for the patient's health. Therefore, finding more reliable and safe methods for diagnosing gliomas, including their biomarkers in the blood and cerebrospinal fluid, is an urgent task. This review aimed to collect data on potential biomarkers of malignant brain tumours in body fluids, in particular, cerebrospinal fluid and blood, discovered so far and having diagnostic value. The information was searched for in the following databases: UpToDate, eLibrary, PubMed, Medline, and Scopus, as well as in the search engines Google Scholar and Web of Science. Materials from the website of the World Health Organization were also used. The review mainly included articles written over the past 5 years. We found information on such biomarkers as miRNA-15b and miRNA-125b, proline, YKL-40 glycoprotein, circDNA (circular DNA) and circRNA (circular RNA), extracellular vesicles, fatty acids, and fatty acid synthases. The authors conclude that the following biomarkers: YKL-40, circDNA, circRNA, and extracellular vesicles have a large evidence base and can already be used in clinical practice. Other biomarkers require more detailed and extensive studies.

**Keywords:** *diagnosis of brain cancer, glioma biomarkers, blood, cerebrospinal fluid, liquid biopsy, YKL-40, extracellular nucleic acids, extracellular vesicles.*

Поступила 11.06.2021

Принята 10.11.2021

Received 11 June 2021

Accepted 10 November 2021

---

**Corresponding author:** Ol'ga Krasnikova, *address:* ul. Rodionova 190a, Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation; *e-mail:* lala-g@yandex.ru

**For citation:** Krasnikova O.V., Kondrat'eva A.R., Badu S.Q., Medyanik I.A., Gordetsov A.S. Potential Diagnostic Biomarkers of Glioma in the Liquid Media of the Body (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 52–63. DOI: 10.37482/2687-1491-Z090