

Оглядові статті

УДК 616.853+616.831-006]-092:611.018.013

Роль нейрональних стовбурових прогеніторів в процесах виникнення і прогресування деяких пухлин головного мозку, а також епілептогенезу (огляд літератури)

Цимбалюк В.І., Медведєв В.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

На підставі аналізу даних літератури обговорені питання генеалогії клітинних елементів деяких пухлин головного мозку, участі нейрональних стовбурових клітин (НСК) у процесах онкогенної трансформації та прогресії пухлин. Розглядаються роль НСК в епілептогенезі та можливі механізми мутаційного переродження НСК.

Ключові слова: нейрональна стовбурава клітина, гліальні пухлини головного мозку, прогресія пухлин, епілептогенез, мутації.

НСК належать до мультипотентних стовбурових клітин. Відомі кілька специфічних ділянок розташування НСК: субвентрикулярна зона (subventricular zone — SVZ) системи шлуночків головного (ГМ) та спинного (СМ) мозку; субгранулярна зона (subgranular zone — SGZ) зубчастої звивини (gyrus dentatus — GD) гіпокампа; ростральний міграторний потік (rostral migratory stream — RMS) та нюхова цибулина разом з нюховими зонами назального епітелію; судинна вистилка очного яблука в ділянці війкового тіла [5, 22, 46, 49]. Встановлено, що прогеніторні клітини SVZ утворюють острівці, до складу яких входять слабо проліферуючі клітини з астроцитарними маркерами, саме їх вважають НСК [5], оскільки для НСК характерна певна астроцитарна “мімікрія”, або астроцитарна псевдодиференційованість [5, 20, 31, 35]. Субвентрикулярні НСК мають тонкий, що контактує з лікворним простором шлуночкової системи, відросток з набором філаментів 9+0, притаманним війковим виростам ембріональних нейроепітеліальних клітин, що фактично робить НСК елементом вентрикулярної вистилки шлуночків мозку [5, 49]. Стійка гліальна спрямованість диференціації НСК утримується протягом усього життя людини завдяки секреції клітинами SVZ гліогенних факторів: FGF (Fibroblast growth factor), EGF (Epidermal growth factor) та BMP (Bone Morphogenic Protein) [49].

НСК під час утворення деяких пухлин головного мозку

Роль стовбурових прогеніторів певних ділянок ГМ у виникненні ембріональних нейроектодермальних пухлин безсумнівна. Проте, не з'ясовані питання щодо ступеня диференціації таких прогеніторних клітин. Очевидна наявність

первинної топічної детермінації нейрональних прогеніторів, які беруть участь в ембріогенезі тієї чи іншої ділянки ГМ. Проте, з іншого боку, НСК здатні до широкої міграції, у тому числі під час нейроембріогенезу. Тому можна лише наближено говорити про строки виникнення пухлинних онкогенно трансформованих стовбурових прогеніторів, що більшою мірою залежить від місця первинного розташування цих клітин. Наприклад, медулобластома мозочка розвивається з первинно детермінованих прогеніторних клітин, які мігрують під час розвитку мозочка до зовнішнього зернистого шару. Це підтверджене наявністю експресії гена нейротрофінового рецептора p75NTR клітинами медулобластоми мозочка у дітей [13].

Виникає питання і щодо генеалогії гангліогліоми, оскільки було показано, що клітини цієї пухлини теж експресують специфічні маркери НСК. Отже, гангліогліома розвивається або внаслідок порушення міграції ембріональних прогеніторів незрілого ГМ, або патологічної диференціації зрілих НСК [17].

З іншого боку, зусилля різних груп дослідників були спрямовані на доведення можливості утворення первинних гліальних пухлин зрілого ГМ з прогеніторних клітин [16]. Так, у 60% лабораторних мишей з нокаутованим проапоптотичним геном p53 за наявності мутагену етил-нітрозосечовини спостерігали утворення GFAP- (glial fibrillary acidic protein) та Vcl-X(L)-позитивних супратенторіальних гліальних пухлин, що свідчило про малігнізацію проліферуючих стовбурових клітин [30]. НСК тварин з нокаутованим геном Ink4a/Arf (супресор мітогічної активності) та астроцити з конституційно активним рецептором до EGF спричиняють утворення гліом ГМ у реципієнтних тварин [6], тоді як внесення конституційно активних промітогич-

них генів KRas та Akt в геном нейрональних прогеніторів з нокаутованим геном Ink4a/Arf зумовлює їх пухлинне переродження, причому гліомні клітини експресують ген нестину (специфічний маркер НСК) [50]. Експресія маркерів НСК виявлена й у клітин кіркових гліальних пухлин [27], проте автори роблять висновок про НСК-подібне переродження або дедиференціацію клітин пухлини.

Аналізуючи шляхи сигнальної трансдукції у клітинах астроцитому ГМ, Г. Копорка та А. Вонпі дійшли висновку, що астрогліальні пухлини утворюються з ембріональних стовбурових клітин та астроцитів [28], що за наявності генеалогічних зв'язків (не виключено і двобічних) між цими двома типами клітин [5] свідчать про НСК-залежне походження астроцитому ГМ.

Застосування для лікування гліобластоми ГМ стовбурових прогеніторів з конституційно активним геном інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), імплантованих у ділянку розташування пухлини, виявилось значно ефективнішим, ніж класичне інтра tumorальне введення вірусних векторів з інкорпорованим геном (ІЛ-4), що зумовлене певним тропізмом стовбурових прогеніторів до клітин пухлини [8]. НСК, введені як інтракраніально, так і в судинне русло, мігрують до місця розташування експериментально отриманої інтракраніальної гліоми і оточують її своєрідним кордоном [4]. З огляду на це, деякі автори припускають можливість залучення НСК до прогресії пухлин ГМ [40]. Не з'ясована природа тропізму НСК до пухлин та фізіологічна роль такої широкої міграції НСК у структурах ГМ. Не виключено, що залучення НСК у ділянку росту пухлини забезпечується їх певними астроцитарними властивостями, адже астроцитарна глія ГМ бере активну участь у реалізації антиген-опосередкованого тканинного протипухлинного захисту.

При утворенні багатьох пухлин ГМ відбувається паралельний ангиогенез de novo. Останні дослідження свідчать, що джерелом клітинних елементів стінок судинного русла можуть бути ембріональні стовбурові клітини та гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку [7, 25]. Деякі автори вказують на залучення мезенхімальних стовбурових прогеніторів, внесених разом з ембріональними тканинами нервової пластинки, в ділянку ішемічного ураження ГМ, розвитку судинної мережі в місці імплантації [21]. Для активування ангиогенезу необхідна присутність специфічних ангиогенних факторів росту, наприклад VEGF (vascular endothelial growth factor), концентрація яких значно зростає в ділянках неопластичного переродження [9]. Крім того, патологічний перебіг ангиогенетичних процесів відіграє ключову роль у виникненні судинних мальформацій ГМ [9, 24]. З іншого боку, НСК має трансдиференціальні властивості, які виражаються можливістю відтворення

нею стовбурових клітин гемопоетичного ряду [10, 11]. Більше того, НСК експресує рецептор до ангиогенного фактору VEGF [32] а також рецептори багатьох інших факторів [37], які не мають прямого відношення до нейрогенезу, що свідчить про можливі ангиогенні потенції НСК [32]. З цієї точки зору, за наявності у ділянці пухлини факторів трансдиференціювання НСК або внаслідок мутаційної зміни потентного статусу, НСК може бути джерелом деяких клітинних елементів патологічної судинної мережі.

Отже, існуючі дані наводять на думку про стовбурову клональну природу деяких пухлин ГМ, тоді як міграційна здатність НСК зрілого ГМ свідчить про можливість онкогенного переродження стовбурових прогеніторів як у нейрогенераторних ділянках ГМ, так і поза їх межами, що значно розширює спектр патологічних факторів проонкогенного впливу на НСК.

НСК в умовах епілептогенезу

Під час кінатного та кіндлінгового моделювання епілептогенезу виявлене підвищення мітотичної активності прогеніторних клітин SGZ GD [34] та SVZ передніх відділів бічних шлуночків, а при виникненні індукованого пілокарпіном епілептичного статусу спостерігали активацію нейрогенераторних процесів у ростральних відділах SVZ шлуночкової системи ГМ та гліогенезу — в каудальних її відділах [38]. Встановлено також збільшення кількості нестин-вмісних прогеніторів SGZ GD у зразках гіпокампальних тканин, отриманих під час резекції епілептичного вогнища [12]. Нейрогенез у цій ділянці ГМ відбувається постійно і значно зростає при запам'ятовуванні нової інформації специфічної гіпокампальної модальності [23, 39, 47]. Проте, під час епілептогенезу порушується процес правильного встановлення зв'язків нових нейронів з існуючими клітинами, внаслідок чого молоді нейроцити, які мігрують до межі CA4(Hilus)/CA3, зберігають синаптичні контакти з нейронами гіпокампального поля CA3, що зумовлює утворення замкнутих шляхів циркуляції збудження у гіпокампі [22, 45]. Не останню роль в порушенні топології міжнейронних зв'язків відіграють розлади імунних механізмів під час епілептогенезу [2], оскільки вважають, що молекули МНС-I (Major histocompatibility complex-I), МНС-II та TCR (T-cell receptor) нейрональних клітин [48] можуть брати участь у топічному відборі нових нейроцитів та спрямуванні росту їх закінчень [15]. Гіпокампальні нейрони генеровані під час епілептогенних процесів, їх відростки мають певну аномальну структуру, що характеризує компенсаторний нейрогенез за цієї ситуації як патологічний [38].

Існують дані про часовий розподіл активності проліферативних процесів у різних нейро-

генераторних ділянках ГМ під час електричного амігдалярного кіндлінгу. Так, у стадії парціальних судорожних реакцій відзначають підвищення мітотичної активності НСК ростральних відділів SVZ ГМ, тоді як у стадії генералізованих судорог активність проліферації у цій ділянці зменшується. Проліферація НСК GD, за даними цих авторів, у зазначених стадіях амігдалярного кіндлінгу практично відсутня [43]. За флуоритилового кіндлінгу виявляють підвищення мітотичної активності НСК GD, причому після генерування першої судорожної реакції вона утримується протягом 3 діб, тоді як після генерування восьмої судорожної реакції – протягом 7 діб, при цьому більшість народжених клітин належать до нейронального типу [19]. Незважаючи на наявність нейродегенеративних процесів в ділянці епілептичного вогнища, значна кількість нейронів, генерованих *de novo* у SGZ GD, гине шляхом апоптозу, особливо під час формування епілептичного статусу [18].

Міграція як стовбурових, так і частково диференційованих клітин у проліферуючих ділянках зрілого ГМ ссавців відбувається за участю фактору PSA-NCAM (polysialylated neural cell adhesion molecule) [22]. В експерименті встановлено, що під час перебігу кіндлінгових реакцій експресія гена цього адгезивного білка клітинами SVZ та SGZ GD зростає. Часові та просторові характеристики синтезу PSA-NCAM вивчали при амігдалярному кіндлінгу. У тварин з парціальними судорожними реакціями кількість молекул PSA-NCAM у SVZ та SGZ GD дещо більша, ніж у контрольній групі, тоді як у тварин з генералізованими судорожними реакціями виявляли значне збільшення концентрації PSA-NCAM в ділянці GD, SVZ та у грушоподібному шарі [44]. Проте, процес нормальної міграції та функціональної інтеграції проміжних прогеніторів і молодих нейробластів у типові для них нейрональні структури під час епілептогенезу значно спотворюється [38].

З огляду на існування епілептогенних диснейроємбріогенетичних ділянок ГМ у хворих з так званим туберальним склеротичним комплексом (tuberous sclerosis complex), клітини яких експресують деякі ранні нейрональні маркери та ген білка GFAP [36], постає питання про наявність у таких ділянках ГМ персистуючих НСК-подібних клітин та можливість існування схожих НСК-залежних механізмів генезу епілептичних реакцій при цій патології.

Існують поодинокі повідомлення про порушення структури судинної мережі в епілептичному вогнищі. Так, О.Н. Гайкова та А.П. Новожилова на основі дослідження матеріалу, отриманого під час видалення скроневої епілептичної вогнищі, виявили в цих епілептогенних ділянках ГМ мальформації судинного русла в 11.6 % хворих (у дітей цей показник становить

17,8%) [1]. Аномалії судинного русла (гіперваскуляризація) спостерігали і під час дослідження видалених епілептогенних ділянок у хворих з дисембріопластичною нейроепітеліальною і доброякісною гліомою та гангліогліомою. Проте, при цьому активний неоангіогенез та збільшення концентрації VEGF не виявлені [26]. Не з'ясоване питання про можливу участь НСК в утворенні таких судинних аномалій епілептичних вогнищ.

Отже, за скроневої форми епілепсії (та, можливо, й інших її форм) НСК є центральною ланкою патологічних тканинних реакцій, що зумовлюють утворення міжнейронних зв'язків, притаманних сформованій епілептичній системі. Очевидно, саме стовбурові прогеніторні клітини є джерелом астроцитарних гліоцитів під час астрогліозу гіпокампа при скроневої (і не лише скроневої [29]) форми епілепсії.

Заключення. Поки що не з'ясовані можливі конкретні молекулярні механізми онкогенного переродження НСК. Досить приблизно можна говорити і про процеси, що зумовлюють виникнення проонкогенних мутацій у геномі НСК. Так, встановлено, що астроглія виконує функцію презентації антигенів у комплексі з молекулами МНС-II [3]. Водночас, модифіковані НСК гіпокампального клону МНР36 утримують на власній поверхні антигени класів МНС-I та МНС-II [33]. Ще рано робити певні висновки про можливий функціональний паралелізм між цими двома типами клітин, проте, не виключено, що саме завдяки цьому за певних умов НСК можуть перебувати під надмірним впливом факторів оточення. Очевидно, це може спричинити підвищення вразливості геному НСК до мутагенних внутрішньоклітинних чинників. Тим більше, що, незважаючи на високий проліферативний потенціал, НСК може вступати на шлях апоптозу [14], а отже, перебувати у передапоптозному стані, під час якого концентрація внутрішньоклітинних промутагенних сполук значно зростає. Генетичні мутації унеможливають реплікацію геному НСК шляхом блокування клітинного циклу, проте, завдяки діяльності спеціальних репаразно-реплікаційних комплексів може відбуватися реплікація і мutowаної ДНК (так звана SOS-репарація), особливо за умови значної промітотичної стимуляції клітини. Наявність у клітинах фактору Hsp90 (Heat-shock protein 90) забезпечує тривале персистування мutowаних генів за відносного збереження основних функцій клітин [42]. З цієї точки зору зрозуміло, що тривалий перебіг різноманітних патологічних тканинних реакцій може спричинити онкогенну трансформацію прогеніторної клітини.

Подібним чином, на нашу думку, НСК можуть зазнавати мутаційного переродження і під час тканинних реакцій, що виникають при формуванні епілептичної системи. При

цьому мутації генів НСК, патологічні варіанти яких мають пряме відношення до виникнення епілепсії, можуть спричиняти появу клонів гіпокампальних нейронів з аномальними властивостями, тоді як онкогенні трансформації НСК можуть сприяти вивільненню цих клітин з специфічного мікрооточення і, в такий спосіб, потенціювати утворення пухлини ГМ на певній відстані від епілептичного вогнища. Водночас, беручи до уваги наведені дані, можна припускати можливість реалізації зворотного процесу: тривале залучення НСК у ділянку прогресії пухлини, очевидно, зумовлює компенсаторне підвищення проліферативної активності стовбурових прогеніторів SVZ та SGZ GD, що збільшує ймовірність виникнення стовбурових клітин з зміненими проепілептичними генами.

З загальнобіологічної точки зору, цікавим є й той факт, що, як показали дослідження хромосомного апарату кіркових нейронів свавців, у 33% постнатогенетичних нейронів нормальної кори ГМ виявляють хромосомні аберації [41]. Це означає, що під час розвитку та функціонування ГМ свавців відбуваються активні мутаційні процеси, причому не виключено, що деякі з них є складовим елементом мнестичного ремоделювання кіркових нейрональних ансамблів.

Таким чином, наведені дані про роль НСК у виникненні та прогресуванні деяких пухлин ГМ, а також участь НСК в епілептогенезі спонукають до пошуку нових патогенетичних взаємозв'язків між цими двома патологічними процесами.

Список літератури

1. Гайкова О.Н., Новожилова А.П. Морфология эпилептической лейкоэнцефалопатии // *Арх. патологии.* — 1998. — Т.60, №2. — С.42–47.
2. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. — М.: Ин-т общ. патологии и патофизиологии РАМН, 1997. — 282 с.
3. Руденко В.А., Маркова О.В. Иммунные свойства клеток головного мозга // *Иммунная система головного мозга.* — К.: ВПОЛ, 1999. — С.32–49.
4. Aboody K.S., Brown A., Rainov N.G. et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas // *PNAS USA.* — 2000. — V.97, N23. — P.12846–12851.
5. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M., Tramontin A.D. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — V.2, N4. — P.287–293.
6. Bachoo R.M., Maher E.A., Ligon K.L. et al. Epidermal growth factor receptor and Ink4a/Arf: convergent mechanisms governing terminal differentiation and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis // *Cancer Cell.* — 2002. — V.1, N3. — P.296–277.
7. Baudino T.A., McKay C., Pendeville-Samain H. et al. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression // *Gen. Dev.* — 2002. — V.16, N19. — P.2530–2543.
8. Benedetti S., Pirola B., Pollo B. et al. Gene therapy of experimental brain tumors using neural progenitor cells // *Nat. Med.* — 2000. — V.6, N4. — P.369–370.
9. Berkman R.A., Merrill M.J., Reinhold W.C. et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V.91, N1. — P.153–159.
10. Bjorklund A., Svendsen C. Breaking the brain-blood barrier // *Nature.* — 1999. — V.397, N6720. — P.569–570.
11. Bjornson C.R.R., Rietze R.L., Reynolds B.A. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adapted by adult stem cells in vivo // *Science.* — 1999. — V.283, N5401. — P.534–566.
12. Blumcke I., Schewe J.C., Normann S. et al. Increase of nestin-immunoreactive neural precursor cells in the dentate gyrus of pediatric patients with early-onset temporal lobe epilepsy // *Hippocampus.* — 2001. — V.11, N3. — P.311–321.
13. Buhren J., Christoph A.H., Buslei R. et al. Expression of the neurotrophin receptor p75NTR in medulloblastomas is correlated with distinct histological and clinical features: evidence for a medulloblastoma subtype derived from the external granule cell layer // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2000. — V.59, N3. — P.229–240.
14. Cecconi F., Alvarez-Bolado G., Meyer B.I. et al. Apaf1 (CED-4 homolog) regulates programmed cell death in mammalian development // *Cell.* — 1998. — V.94, N6. — P.727–737.
15. Darhell R.B. Immunologic complexity in neurons // *Neuron.* — 1998. — V.21, N5. — P.947–950.
16. Dirks P.B. Glioma migration: clues from the biology of neural progenitor cells and embryonic CNS cell migration // *J. Neurooncol.* — 2001. — V.53, N2. — P.203–212.
17. Duggal N., Hammond R.R. Nestin expression in ganglioglioma // *Exp. Neurol.* — 2002. — V.174, N1. — P.89–95.
18. Ekdahl C.T., Mohapel P., Weber E. et al. Caspase-mediated death of newly formed neurons in the adult rat dentate gyrus following status epilepticus // *Europ. J. Neurosci.* — 2002. — V.16, N8. — P.1463–1471.
19. Ferland R.J., Gross R.A., Applegate C.D. Increased mitotic activity in the dentate gyrus of the hippocampus of adult C57BL/6J mice exposed to the flurothyl kindling model of epileptogenesis // *Neuroscience.* — 2002. — V.115, N3. — P.669–683.
20. Fuchs E., Segre J.A. Stem cells: a new lease on life // *Cell.* — 2000. — V.100, N1. — P.143–155.
21. Fukunaga A., Uchida K., Hara K. et al. Differentiation and angiogenesis of central nervous system stem cells implanted with mesenchyme into ischemic rat brain // *Cell. Transplant.* — 1999. — V.8, N4. — P.435–441.
22. Gage F.H. Mammalian neural stem cells // *Science.* — 2000. — V.287, N5451. — P.1433–1438.
23. Gould E., Vail N., Wagers M., Gross C.G. Adult generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence // *PNAS USA.* — 2001. — V.98, N19. — P.10910–10917.
24. Hashimoto T., Mesa-Tejada R., Quick C.M. et al. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations // *Neurosurgery.* — 2001. — V.49, N1. — P.124–131.
25. Hattori K., Heissig B., Wu Y. et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by

- recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment // *Nat. Med.* — 2002. — V.8, N8. — P.841–849.
26. Hodozuka A., Hashizume K., Nakai H., Tanaka T. Vascular abnormalities in surgical specimens obtained from the resected focus of intractable epilepsy // *Brain Tumor Pathol.* — 2000. — V.17, N3. — P.121–131.
 27. Ignatova T.N., Kukekov V.G., Laywell E.D. et al. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro // *Glia.* — 2002. — V.39, N3. — P.193–206.
 28. Konopka G., Bonni A. Signaling pathways regulating gliomagenesis // *Curr. Mol. Med.* — 2003. — V.3, N1. — P.73–84.
 29. Lawn N., Londono A., Sawrie S. et al. Occipitoparietal epilepsy, hippocampal atrophy, and congenital developmental abnormalities // *Epilepsia.* — 2000. — V.41, N12. — P.1546–1553.
 30. Leonard J.R., D'Sa C., Klocke B.J., Roth K.A. Neural precursor cell apoptosis and glial tumorigenesis following transplacental ethyl-nitrosourea exposure // *Oncogene.* — 2001. — V.20, N57. — P.8281–8286.
 31. Malatesta P., Hartfuss E., Gotz M. Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage // *Development.* — 2000. — V.127, N24. — P.5253–5263.
 32. Maurer M.H., Tripps W.K., Feldmann R.E.Jr., Kuschinsky W. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rat neural stem cells // *Neurosci. Lett.* — 2003. — V.344, N3. — P.165–168.
 33. Modo M., Mellodew K., Rezaie P. In vitro expression of major histocompatibility class I and class II antigens by conditionally immortalized murine neural stem cells // *Neurosci. Lett.* — 2003. — V.337, N2. — P.85–88.
 34. Nakagawa E., Aimi Y., Yasuhara O et al. Enhancement of progenitor cell division in the dentate gyrus triggered by initial limbic seizures in rat models of epilepsy // *Epilepsia.* — 2000. — V. 41, N1. — P.10–18.
 35. Noctor S.C., Flint A.C., Weissmann T.A. et al. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex // *Nature.* — 2001. — V.409, N6821. — P.714–720.
 36. Onda H., Crino P.B., Zhang H. et al. Tsc2 null murine neuroepithelial cells are a model for human tuber giant cells, and show activation of an mTOR pathway // *Mol. Cell. Neurosci.* — 2002. — V.21, N4. — P.561–574.
 37. Parati E.A., Bez A., Ponti D. et al. Human neural stem cells express extra-neural markers // *Brain Res.* — 2002. — V.925, N2. — P.213–221.
 38. Parent J.M., Lowenstein D.H. Seizure-induced neurogenesis: are more new neurons good for an adult brain? // *Prog. Brain Res.* — 2002. — V.135. — P.121–31.
 39. Praag H., Kempermann G., Cage F.H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus // *Nat. Neurosci.* — 1999. — V.2. — P.266–70.
 40. Recht L., Jang T., Savarese T., Litofsky N.S. Neural stem cells and neuro-oncology: quo vadis? // *J. Cell Biochem.* — 2003. — V.88, N. — P.11–19.
 41. Rehen S.C., McConnell M.I., Kaushal D. et al. Chromosomal variation in neurons of the developing and adult mammalian nervous system // *PNAS USA.* — 2001. — V.98, N23. — P.13361–13366.
 42. Rutherford S.L., Lindquist S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution // *Nature.* — 1998. — V.396, N6709. — P.336–342.
 43. Sato K., Iwai M., Nagano I. et al. Temporal and spacial changes of BrdU immunoreactivity in amygdala kindling development // *Neurol. Res.* — 2002. — Vol.24, N6. — P.593–596.
 44. Sato K., Iwai M., Nagano I., Shoji M., Abe K. Temporal and spacial changes of highly polysialylated neural cell adhesion molecule immunoreactivity in amygdala kindling development // *Neurol. Res.* — 2003. — V.25, N1. — P.79–82.
 45. Scharfman H.E., Goodman J.H., Sollas A.L. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis // *J. Neurosci.* — 2000. — V.20, N16. — P.6144–6158.
 46. Scheffler B., Horn M., Blumcke I. et al. Marrow-mindedness : a perspective on neurogenesis // *TINS.* — 1999. — V.22, N8. — P.348–357.
 47. Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A. et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories // *Nature.* — 2001. — V.410, N6826. — P.372–375.
 48. Syken J., Shatz C.J. Expression of T- cell receptor beta locus in central nervous system neurons // *PNAS USA.* — 2003. — V.100, N22. — P.13048–13053.
 49. Temple S. The development of neural stem cells // *Nature.* — 2001. — V.414, 6859. — P.112–117.
 50. Uhrbom L., Dai C., Celestino J.C. et al. Ink4a-Arf loss cooperates with KRas activation in astrocytes and neural progenitors to generate glioblastomas of various morphologies depending on activated Akt // *Cancer Res.* — 2002. — V.62, N19. — P.5551–5558.

Роль нейрональных стволовых прогениторов в процессах возникновения и прогрессивирования некоторых опухолей головного мозга, а также эпилептогенеза
Цымбалюк В.И., Медведев В.В.

На основании анализа данных литературы рассмотрены вопросы генеалогии клеточных элементов некоторых опухолей головного мозга, участия нейрональных стволовых клеток (НСК) в процессах онкогенной трансформации и прогрессии опухолей, а также роль НСК в эпилептогенезе и возможные механизмы мутационного перерождения НСК.

The role of neural stem progenitors in the process of emergence and development of some brain tumours and during the epileptogenesis
Tsybalyuk V.I., Medvedev V.V.

On the grounds of scientific data the article highlights the issues of some brain tumours' genealogy and participation of neural stem cells (NSC) in the processes of oncogenic transformation and tumour progression. The authors consider the role of NSC in epileptogenesis and possible mechanisms of mutation transformation of NSC.

КОМЕНТАР

до статті Цимбалюка В.І. та Медведєва В.В. “Роль нейрональних стовбурових прогеніторів в процесах виникнення та прогресування деяких пухлин головного мозку, а також епілептогенезу”

Подальший розвиток нейрохірургії у XXI сторіччі буде оснований на впровадженні новітніх біотехнологій, серед яких на першому місці стоїть впровадження в клінічну практику методів лікування з застосуванням нейрональних стовбурових клітин (НСК).

В той же час вивчення природи НСК, особливостей їх локалізації, міграції в головному мозку, зміни активності при деяких захворюваннях ЦНС дозволяють правомірно ставити питання про нове явище в нейробіології — про “хвороби” стовбурових клітин, коли їх функціональна активність, а саме проліферація, міграція, диференціювання та інтеграція з іншими клітинами виходять за рамки фізіологічно дозволених параметрів, що, в свою чергу, може спричинити виникнення різних за механізмом та проявами невропатологічних процесів у мозку.

Огляд проф. Цимбалюка В.І. і Медведєва В.В. є продовженням серії публікацій на цю тему, і саме він присвячений вивченню ролі НСК в утворенні пухлини мозку та епілепсії.

Стовбурові клітини, як свідчать дані, наведені в огляді літератури, мають специфічну локалізацію, в свою чергу, розподіляються на кілька функціональних типів, генетично запрограмовані на диференціювання більш за гліальним, ніж нейрональним напрямком, що забезпечує протягом усього життя людини здатність до регенеративних гліальних реакцій при різному за природою та ступенем тяжкості пошкодженні мозку.

Іншим новим революційним фактом, про який йде мова в огляді, є те, що субвентрикулярні стовбурові клітини контактують з лікворними шляхами, що забезпечує їм швидке реагування на зміни хімічного складу спинномозкової рідини — це, можна сказати, є “сили швидкого реагування” на розвиток патологічних процесів у ЦНС, які здатні сприймати сигнал, а потім відповідним чином реагувати чи то шляхом міграції, чи диференціювання, чи апоптозною загибеллю і т.ін. Мабуть є відповідні цитокіни, які активують НСК, природа їх поки що невідома, хоча автори вказують на кілька цитокінів, які забезпечують фізіологічний стан цих стовбурових клітин. Вивчається природа стимулюючих та гальмівних цитокінів, які можуть модулювати активність НСК, що дозволить цілеспрямовано керувати цими процесами, використовувати внутрішньолікворне введення цих чинників.

Велику увагу приділяють зараз вивченню ролі НСК в генезі первинних пухлин мозку. Існує припущення, що пухлини мозку можуть утворюватись не тільки завдяки дії онтогенетичних, вірусних та канцерогенних чинників, які зумовлюють дедиференціювання й анаплазію вже спеціалізованих клітин, а й гіперпроліферації НСК різного ступеня диференціювання. Причини та механізми гіперактивації та гіперпроліферації стовбурових клітин можуть бути різні і вони глибоко проаналізовані в роботі. Особливо цікаві дані про утворення гліобластоми, яка виникає не в дитячому віці як медулобластома, а у зрілому віці (після 30 років), це дозволяє припустити, що можливі два вікові періоди онкопереродження — в дитячому віці (ембріональні порушення НСК) та в зрілому віці, коли трансформації зазнають НСК зрілого дорослого мозку. Поки що деталі цих особливостей онкотрансформації НСК вивчаються, хочеться сподіватись, що кардинальні успіхи в лікуванні злоякісних пухлин будуть отримані після встановлення молекулярних механізмів та чинників диференціювання НСК, за допомогою яких можна буде викликати диференціювання або апоптоз клітин пухлини. Сьогодні лише можна говорити, що мутації НСК та їх “патологічна” проліферація зумовлюють гіперпроліферацію та утворення пухлин як гліального, так і гемопоетичного ряду, про що наголошено в роботі.

Якщо участь НСК в онкогенезі зрозуміла, то їх роль у формуванні епілепсії та постійної судорожної готовності головного мозку певною мірою виявилась несподіваною: підвищення мітогенної активності прогеніторних НСК під час моделювання епілептогенезу свідчить про утворення “патологічних” нейронів з НСК, тим більше, що значна кількість нейронів, генерованих під час епістатусу, гине шляхом апоптозу. Відзначені деякі умови та чинники, що визначають розвиток нейронів та їх міграцію в епілептичну зону. Наведені в огляді дані дозволяють зробити деякі припущення: по-перше, в нормі НСК запрограмовані на розвиток, як зазначене на початку огляду, за гліальним шляхом диференціювання, при хімічному чи фізичному епілептогенезі НСК диференціюються за нейрональним напрямком. Отже, можна думати, що епілепсія пов'язана з порушенням фізіологічного шляху розвитку й диференціювання НСК та переходом на патологічний для нейронів шлях розвитку, і це проявляється судорожною готовністю головного мозку. Слушним є запитання, що є чинником цього переключення НСК на патологічний шлях розвитку - чи це зовнішньоклітинні чи внутрішньоклітинні, генетичні причини цього процесу.

По-друге, “хвороби НСК”, мабуть, можуть бути різні і мають різні клінічні прояви, в першому випадку — це пухлини, в другому — епілепсія. В заключенні автори обговорюють можливі молекулярні механізми патології стовбурових клітин. Висловлені цікаві гіпотези, що пояснюють механізми порушення фізіологічного та гомеостатичного розвитку НСК.

В цілому представлена робота започатковує дуже цікавий науковий напрямок, пов'язаний з патологією стовбурових клітин і їх роллю у виникненні захворювань ЦНС, що є застереженням до необдуманого їх використання в клінічній практиці і потребує подальшого всебічного вивчення та аналізу.

*Професор М.І.Лісяний
Зав.відділом нейроімунології
Інституту нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України*