

УДК 611-013:577.23:575.191:616.831-006-092 (048.8)

Зозуля Юрій Панасович¹, Малишева Т.А.², Розуменко В.Д.¹, Орлов Ю.О.³, Шамаєв М.І.²**Ембріологічні та молекулярно-генетичні механізми патогенезу пухлин головного мозку**¹ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України, відділ нейроонкології, м. Київ,² Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України, відділ нейропатоморфології, м. Київ,³ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України, відділ нейрохірургії дитячого віку, м. Київ

В огляді літератури наведені дані про молекулярно-генетичні зміни при пухлинах головного мозку у дорослих і дітей, які діагностують найчастіше. Результати опублікованих даних свідчать про значну гетерогенність зазначених змін залежно від типу пухлини, періоду дослідження та віку хворих. Виявлення домінуючої молекулярної перебудови у конкретного пацієнта на певному етапі онкогенезу сприяє індивідуалізації вибору та підвищення ефективності лікування шляхом визначення пріоритетних потенційних мішеней для таргетного диференційованого впливу.

Ключові слова: головний мозок, пухлини, молекулярно-генетичні зміни, індивідуалізація лікування.

У 2002 р. розшифрована структура геному людини, сьогодні описана структура 30 000 генів. Крім генів, що кодують структурні білки клітини, існує велика кількість незрозумілих послідовностей, їх функції ще належить з'ясувати. Під час розшифрування структури геному людини виявлені два принципових типи генетичних порушень в пухлинній клітині.

1-ша група — мутації в геномі. Багато з цих мутацій ідентифіковані, проте, більшість з них перебувають у стадії вивчення, їх структура невідома. Мутації можуть бути значущими і нефункціональними. Значущі мутації стосуються тих ділянок і генів, які контролюють проліферацію клітин, клітинний цикл або передачу сигналу з поверхні клітини в ядро.

2-га група мутацій включає епігенетичні зміни, які не впливають на структуру генів, проте, активують або репресують синтез кодованих ними РНК, що може свідчити про індивідуальність кожної пухлини.

Мутації контролюють процеси проліферації, а специфічність пухлини зумовлена епігенетичними змінами. Пухлини з однаковим гістологічним діагнозом у різних хворих різняться одна від одної за типом і набором РНК, що синтезуються, чим і зумовлена їх індивідуальність і гетерогенність. Це — основна проблема у лікуванні пухлин.

В тканині пухлини співіснують як острівці пухлинних клітин, так і елементи інтактної тканини, а також строма, що містить клітини імунної системи і стовбурові пухлинні клітини. Розроблений метод лазерної дисекції, що дозволяє аналізувати чисті популяції пухлинних клітин. Проте, цей метод сьогодні використовують тільки у лабораторних умовах.

Молекулярна генетика пухлини нервової системи — надскладна проблема. Один з засновників досліджень в цій галузі D.N. Louis назвав молекулярну генетику пухлин мозку «тигром, який ховається за безліччю дверей» [1].

Найсуттєвішою особливістю нейроектодермальних пухлин (НЕП) є інвазивне поширення (активна міграція клітин) в навколишню тканину мозку з ураженням його функціонально важливих ділянок [2, 3].

Сучасні технології профілювання генної експресії, гібридизація мікроареїв, серійний аналіз експресії генів (Serial Analysis of Gene Expression — SAGE) докорінно змінили стратегію досліджень ролі генів в утворенні

злюкисних пухлин. Проте, незважаючи на суттєві можливості цих технологій для пошуку нових молекулярних маркерів пухлин у людини, існують певні сумніви щодо реальної цінності величезного обсягу даних, які ідентифікують мікроарейними дослідженнями. Для визначення диференційованого рівня експресії генів розроблені різні методи, найпоширеніші з яких: гібридизація ДНК-мікрочипів та SAGE.

Нові молекулярно-біологічні технології дозволяють визначати цілі кластери, що характеризують експресію багатьох генів в неураженій і патологічно зміненій тканині, а також профілі експресії генів злюкисних пухлин. Патогенез пухлин головного мозку має суттєві відмінності й особливості, зважаючи на різницю дисфункції генів у дорослих та дітей, індивідуальні й популяційні особливості паттерну експресії генів. Метод ланцюгової реакції з полімеразою у реальному часі для вивчення рівня їх експресії у конкретних ситуаціях дозволяє виявити інформацію про стан генетичних аберацій та забезпечити клініцистів даними про індивідуальні генетичні дисфункції у певному проміжку часу.

Спадковість інактивуючих мутацій в генах-супресорах пухлин може опосередковано спричинити значне збільшення частоти виникнення мутацій в онкогенах і антионкогенах, прискорювати злюкисну трансформацію клітин [4]. Таким пухлинам притаманний сімейний анамнез, причому, їх локалізація у родичів може бути однаковою (сайт-специфічні пухлини) (табл. 1).

Ембріологічні аспекти формування ЦНС заслуговують особливої уваги, зважаючи на певну роль нейрональних стовбурових клітин (НСК) у виникненні НЕП. НСК мозку людини зберігають здатність до максимальної кількості ділень у незрілому стані (за відсутності диференціювання), диференціюватися в будь-який спеціалізований тип олігодендроцитів та астроцитів, які зберігають фенотипову гетерогенність в різних відділах мозку (зокрема, до сигналів проліферації і диференціювання), мають «мінімальний» білковий фенотип та обмежений набір «маркерних» молекул ідентифікації (антигенний «профіль» НСК бідніший, ніж для диференційованих нейронів і глії) [5].

Аномалії експресії генів сегментації і гомеозису (Нох) в провізорних клонах НСК сприяють онкогенезу. Не ясно, яким чином відхилення в експресії Нох-генів

Таблиця 1. Характеристика онкогенів у формуванні пухлин мозку [4].

Протоонкогени	Типи генетичних порушень	Типи пухлин, асоційованих з цими молекулярно-генетичними порушеннями
Гени факторів росту : PDGFB, EGF, TGFA, TGF β , GDNF, INT2, IIST1, NT1/WNT3, VEGF, FGFA, FGFB	Ампліфікація, надекспресія чи/або ектопічна експресія	Гліоми різного ступеня злоякісності
Гени рецепторів факторів росту : PDGFRB, PDGFRA, EGFR, HER2/NEU, RET, EPH, ELK, FMS, KIT, MET, ROS, SEA, TRK, VEGFR	Ампліфікація, надекспресія, конститутивна індукція активності тирозинкінази	Гліобластоми
Гени сигнальних молекул цитоплазми : 1. Гени тирозинкінази: SRCсмейство (BLK, FGR, FYN, HCK, ICK, LYN, SRC, YES); CSK/ CYL, FPS/ FES ABL 2. Гени серин/треонінкінази: RAF/MIL, MOS, BCR, PIM1, AKT 3. Гени G-білків: гетеротримерні (великі) та мономерні (малі)	Конститутивна індукція активності тирозинкінази; злиття з bcr — філадельфійською хромосомою tr(9;22); сайт-специфічні мутації, аміно-термінальне злиття. Конститутивна індукція цАМФ- залежного кіназного каскаду	Нейробластоми
Гени ядерних факторів транскрипції : FOXB, FRA1, FRA2, JUNB, JUND, BCL3, EVI1, MYB, REL, ETS, TAL1, SKI, MYCL, MYCN	Надекспресія рівнів та ампліфікація tr(8;12), tr(8;14), tr(8;22)	Нейробластоми

зумовлюють іморталізацію клонів ембріональних стовбурових клітин (ЕСК). Припускають, що дефектні, аномальні (пухлинні) клітини здатні уникати сигналів апоптозу [5]. Припускають можливість утворення пухлин головного мозку і внаслідок первинної онкогенної трансформації як поліпотентних НСК, так і диференційованих астроцитів [6, 7]. Це підтверджується виявленням в астроцитомах, олігодендроцитомах, нейрочитомах і медуллобластомах інтенсивної експресії фактору росту Sox6 — маркера НСК, що зберігають здатність до поліпотентного диференціювання [8].

В процесі ембріогенезу на ранніх етапах постнатального розвитку багатьом клітинам організму людини притаманна здатність до пересування — векторної адресної міграції. В ембріогенезі та ранньому постнатальному періоді нейробласти здатні до міграції у мангійний шар [9].

Перші докази клональної організації з певною експресійною панеллю генів нервової трубки отримані в експерименті з модифікацією гена тирозинази промотором нестину або виментину. За даними морфологічних досліджень, встановлений кластерний розподіл клітин нейроепітелію [10]. В субепендимарному шарі виявлені гетерогенні популяції НСК. Міграцію НСК виявляли за допомогою мічених антитіл до нестину [11], для ідентифікації прогеніторних клітин застосовували бромдезоксиридин (БУДР), що дозволило встановити основні шляхи й переважні напрямки міграції поліпотентних клітин в ембріогенезі [11]. Нестин — маркер НСК, є білком проміжних філаментів. Доведена його роль у модифікації цитоскелету при гіпоксії [12].

Серед Нох-генів виявлені ключові регулятори (mastergenes), що спрямовують диференціювання майбутніх нейронів [13]. Деякі Нох-гени дозволяють маркувати популяції нейронів, що мігрують. Експресія гена Brn-2 пов'язана з «навігаційною інформацією» мігруючих клітин у формуванні ядерних формацій певних зон [14].

Описаний механізм міграції клонів НСК. Рецептори адгезії клітин відіграють вирішальну роль у векторній міграції клітин ЦНС. В ембріогенезі НСК, що залишають клон, спрямовано мігрують вздовж відростків клітин радіальної глії (РГ), яка поперечно

диференціюється з нейроепітелію та спеціалізованих клітин судинного сплетення шлуночків мозку [5]. РГ — це клітини з довгими відростками, що відіграє важливу роль у векторній адресній міграції нейронів та формуванні шарів кори кінцевого мозку і мозочка [15, 16]. Деякі популяції глії, зокрема, Мюллерова глія в сітківці, таніцити в гіпоталамусі, Бергманівська глія в мозочку зберігають будову та молекулярно-генетичні й біохімічні властивості, притаманні РГ й у дорослому організмі [17]. При патології тканини мозку кількість регенеруючих попередників (НСК) в субепендимарній зоні шлуночків значно збільшується [11].

Однією з основних систем підтримки стабільності генетичного матеріалу під час ділення клітин є репарація ДНК, спрямована на виправлення дефектів, що виникають в процесі реплікації. Залежно від характеру пошкодження ДНК, зумовленого ультрафіолетовим вивірюванням, іонізуючою радіацією або дією хімічних мутагенів, набір ферментів репарації може бути різним. При виникненні генетичних дефектів функціонування певних білків порушується процес репарації двониткових розривів ДНК, і клітинимутанти, як правило, гинуть. Проте, при поєднанні подібних дефектів з генетичними аномаліями в регуляції проходження контрольних точок виникає нестабільність геному і канцерогенез. Генетичні дефекти в білках системи репарації двониткових розривів ДНК і, зокрема, мутації в генах BRCA1 і BRCA2 супроводжуються значним підвищенням чутливості клітин до генотоксичних агентів і накопиченням множинної аберації хромосом при дії хімічних канцерогенів, ультрафіолетового або іонізуючого випромінювання [3].

Антионкогени є генами-супресорами, їм притаманні дві особливості: у нормі вони справляють інактивуючий вплив на процеси проліферації і/або сприяють загибелі клітин; в експериментальних моделях вони здатні здійснювати реверсію злоякісного фенотипу. Гетерозиготи по мутантам алелям генів-супресорів, так звані «зародкові мутанти», часто мають підвищену спадкову схильність до утворення пухлин, що проявляються у хворих відносно молодого віку.

Уявлення про спектр генних спадкових захворювань у людини наприкінці ХХ сторіччя кардинально змінилися. Доведено, що найпоширенішою категорією моногенних захворювань є спадкові пухлинні синдроми. Умовно їх поділяють на групи. Першу групу представляють рідкісні спадкові хвороби, комплекс яких зумовлений новоутвореннями різного типу. Пухлини ЦНС не є єдиним клінічним проявом цих захворювань. Прикладами таких захворювань є факіоматоз або нейрокутанні синдроми (нейрофіброматоз I типу — хвороба Реклінгхаузена), нейрофіброматоз II типу (акустичні невриноми), туберозний склероз (хвороба Бурневілья), цереброретинальний ангиоматоз, або синдром Гіппеля–Ліндау, синдром базальноклітинних неусів, синдром Луї–Бар тощо [18].

Друга група спадкових онкосиндромів — це «сімейний рак», їх виявляють досить часто. Спадкові онкосиндроми характеризуються особливостями патогенезу, що принципово відрізняють їх від інших моногенних хвороб. До сімейних онкосиндромів належать синдром Лі–Фраумені, зумовлений наявністю гетерозиготних зародкових мутацій в гені Trp53; гетерозиготних мутацій в генах BRCA1 або BRCA2; спадкових інактивуючих мутацій в генах MSH2, MLH1 або APC; сімейні форми меланоми, зумовлені наявністю гетерозиготних мутацій відповідно в генах Trp16 і Trp15, та інші онкологічні захворювання [4].

Очевидно, механізм утворення пухлин в кожній групі спадкових онкосиндромів зумовлений наявністю у хворих гетерозиготних інактивуючих мутацій в супресорних генах (табл. 2). При цьому характерний домінуючий тип наслідування, висока частота виявлення онкологічних захворювань у кровних родичів хворого, незвично ранній вік появи неоплазми і множинність пухлин [4].

В діючій класифікації пухлин нервової системи значну увагу приділено **системним генетичним спадковим** захворюванням, асоційованим з утворен-

ням інтракраніальних пухлин різних гістологічних варіантів [18].

Нейрофіброматоз I і II типу (НФ1,2) різняться за молекулярною перебудовою і клініко-морфологічними проявами [19]. НФ1,2 — спадкові пухлинні синдроми з порушенням синтезу білків типу мерліну і шванноміну. НФ1 асоційований з оптичними гліомами, двобічні невриноми присінково-завиткових нервів (акустичні невриноми) вважають проявом НФ2 [20].

Гемангіобластоми у 25% спостережень є проявом хвороби **Гіппель–Ліндау** (VHL), вірогідним доказом цього є клітинний субстрат пухлини — стромальні вакуолізовані клітини, в цитоплазмі яких експресується онкобілок, продукт одного з генов VHL, відповідального за онкогенез [21, 22].

Туберозний склероз (хвороба Бурневілья, Бурневілья–Прингла) у ЦНС проявляється субependимарною гігантоклітинною астроцитомою низького ступеня злоякісності. Ця системна дизгенетична патологія асоційована з порушеннями у генах TSC1 і TSC2. Проявами в інших органах і системах є аденоми придатків шкіри, рабдоміоми серця, множинні ангиоміоліптоми нирок [23, 24].

Синдром Лі–Фраумені (Li–Fraumeni) характеризується множинними первинними злоякісними пухлинами у дітей, підлітків і дорослих молодого віку, що проявляються підвищеною частотою виникнення пухлин ЦНС, з яких переважають астроцитоми і ембріональні пухлини, саркоми, рак грудної залози, лейкоз. Вважають, що причиною є мутація «сторожа» гену — гена-супресора Trp53 [25].

Хвороба Ковдена (Cowden) і диспластична гангліоцитомоза мозочка (хвороба Лермітт–Дюкло) — аутосомно-домінантний стан, що характеризується множинними гамартомами і пухлинами. Основним проявом в ЦНС є диспластична гангліоцитомоза мозочка — морфологічно доброякісна пухлина з двохклітинною субпопуляцією зрілих нейронів, похідних групоподібних нейронів [18].

Таблиця 2. Характеристика антионкогенів (генів-супресорів) при утворенні пухлин мозку [4].

Ген та його локалізація	Білок, який кодується геном, та його функція	Ефект вроджених мутацій, соматичні мутації
Антионкогени, які беруть участь в контролі клітинного циклу Trp53, 17p13	p53; фактор транскрипції; регуляція переходу контрольних точок G1-S, G2-M, арешт просування клітин по циклу у відповідь на антионкогени. Антионкогени, які беруть участь у негативному контролі клітинного циклу Trp53, 17p13	Синдром Лі–Фраумені
Антионкогени Trp53, 17p13, RB, 13q14	Ядерний білок. Контроль переходу фаз G1-S	Білатеральна ретинобластома
TP16(INK4A;CDKN2A), 9p21	p16/INK4aи p14/p19ARF; контроль клітинного циклу у фазах G1 і G2 шляхом інгібіції супресорних шляхів, опосередкованих Rb та p53	Гліоми різного ступеня злоякісності
TP15(INK4BCDKN2B), 9p21	p15; ефектор TGFβ-опосередкованого арешту клітинного циклу у фазі G1	Менінгіоми, інші пухлини
ATM, Hq22-q23	P13'-кіназа (PKD1), що активує p53 і Bca1, медіатор сигнальної трансдукції, що бере участь в регуляції довжини тіломер; проходження G1-S та G2-M фаз клітинного циклу, апоптозу, репарації двониткових розривів ДНК	Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї–Бар), інші пухлини
MLH1, 3p23-p21.3	Мутаза L1; репарація неспарених фрагментів ДНК	Пухлини головного мозку
BRCA1, 17q21	Bca1; ядерний білок, що бере участь у контролі репарації двониткових розривів ДНК	Пухлини головного мозку
BRCA2, 13q12-q13	Bca2; ядерний білок, що бере участь у контролі репарації двониткових розривів ДНК	Пухлини головного мозку
PTEN (Mmac1), 10q23	Pten-інгібітор PI3k/akt-сигнального шляху, що бере участь в регуляції інвазії і метастазуванні	Хвороба Коудена; пухлини головного мозку

Синдромом Тюрко (Turcot syndrom) — поєднання медулобластом або анапластичних астроцитом/гліобластом з колоректальними аденомами/карциномами. У більшості спостережень синдром Тюрко виявляють за дифузною сімейною поліпозу або синдрому вродженої неполозної аденокарциноми кишечника [18, 26].

Синдром Горліна (Gorlin syndrom) проявляється множинними базаліомами шкіри, ураженням ЦНС, карциномами різної локалізації у поєднанні з гамартомами. З пухлин ЦНС переважають медулобластоми, менінгіоми. Найчастішою пухлиною ЦНС при цьому синдромі є медулобластома мозочка, частіше десмопластичного гістотипу [26, 27].

Деякі клініко-патологічні особливості відрізняють пухлини головного мозку у дітей і дорослих. Підсумовані дані, що стосуються молекулярно-генетичних основ різних типів пухлин головного мозку [28–30].

У фундаментальних дослідженнях пухлин ЦНС відзначено існування альтернативних шляхів утворення пухлин головного мозку [31, 32]. За теорією пухлинної прогресії відбувається постійне стадійне збільшення пухлини шляхом якісно відмінних стадій [4, 26]. Пухлина трансформується: відбувається прогресія з збільшенням її злоякісності, що проявляється інвазивним ростом та утворенням метастазів [33, 34] (*табл. 3*).

Більшість авторів вважають, що НЕП, передусім, у дитячому віці мають переважно дизонтогенетичне походження [35, 36].

Молекулярні основи етіології різних типів пухлин головного мозку у дітей високо специфічні. Це стосується не тільки типів пухлин та їх гістологічних особливостей, а й характеру, локалізації, прогнозу росту, тактики хірургічної, променевої та медикаментозної терапії [37].

З первинних пухлин головного мозку у дітей переважають НЕП, насамперед, астроцитоми (у 31% спостережень), медулобластоми (у 21–25%) епендимоми (у 9–10%). Найбільш частими злоякісними пухлинами у дітей є медулобластоми, що локалізуються у мозочку і метастазують по лікворних шляхах. Для дітей і підлітків характерні також краніофарингіоми, тератоми, кісти і деякі пухлини нез'ясованого походження [38]. У дітей першого року життя описані атипові тератоїд-рабдоїдні пухлини. За даними гістологічного дослідження ці пухлини подібні до пухлини Вільмса (нефробластоми). Рідкісними пухлинами головного мозку у дітей є менінгіоми (в 1,2% спостережень), невриноми (в 1,3%). Основною особливістю менінгіом у дитячому віці є їх схильність до злоякісного росту [38].

Медулобластоми утворюються з попередників гранулярних клітин мозочка [39]. Типовими генетичними порушеннями в них вважають гіперекспресію протоонкогенів MYC, активацію сигнального шляху, що індукується секрецією глікопротеїну “Sonichedghog” (Shh). Ця активація може відбуватися внаслідок мутаційного пошкодження супресорних генів PTCH і SUFU або гіперекспресії протоонкогенів SMO чи гена VM 11, що специфічно бере участь в активації проліферації попередників гранулярних клітин мозочка [39]. У медулобластомах часто виявляють делеції та інактивуючі мутації в гені PTCH. Продуктом гена PTCH є трансмембранний рецепторний білок, що бере участь в регуляції нейродиференціювання [40]. Лігандом для PTCH є фактор транскрипції Shh — потужний мітоген. Ген SHH трансактивує інші гени, які мають супресорні функції щодо пухлин ЦНС, зокрема, ген GLI1 і протоонкоген SMO. Активація Shh/Ptch-сигнального шляху особливо висока в десмопластичних медулобластомах [40].

Проведений аналіз експресії генів з використанням мікроареїв в тканині медулобластом виявив зміни понад 80 генів, експресія яких визначає прогноз у хворих. Гени, що асоціюються з сприятливим прогнозом, це гени-активатори диференціювання нейронів, апоптозу та імунної відповіді. До генів несприятливого прогнозу відносять групу гомологів вірусних онкогенів (RAS, MYCC, MLL, REL), ферменти (MGMT, AOX), активатори клітинного циклу (MKI67, Top2a, STK15) [38]. Зв'язок з порушеннями ембріогенезу вірогідно доведений лише для медулобластом [31].

Мутації в гені SNF5/INI1 часто виявляють в карциномах судинного сплетення і пухлинах задньої черепної ямки [41].

Астроцитоми, у дітей переважно кістозні, локалізуються, як правило, в півкулях мозочка і стовбурі мозку. Малігнізуються відносно рідко. Під час вивчення астроцитом у дітей виявлено інактивуючі р53 та надекспресію протоонкогена MDM2 [42]. За даними дослідження гена-супресора p53, розташованого на короткому плечі хромосоми 17 (17p13.1), і його мутацій встановлений зв'язок між накопиченням p53 і збільшенням ступеня злоякісності. Мутація гена p53 характерна для багатьох астроцитом і корелює з показниками апоптозу і тяжкості гіпоксії у тканині [43]. Порушення контролю клітинного циклу — ознака злоякісного прогресування астроцитом. Цей процес опосередкований інактивуючою антионкогенів TP53 на хромосомі 17p, CDKN2/p16 на хромосомі 9p та Rb на хромосомі 13q [4].

Таблиця 3. Молекулярні дефекти, що супроводжують прогресування злоякісних гліом

Диференційовані астроцитоми (Grade II)		Анапластичні астроцитоми (Grade III)		Гліобластоми (Grade IV)	
Ген	Порушення функції	Ген	Порушення функції	Ген	Порушення функції
TP53	Апоптоз, пригнічення росту, ангиогенез	P16/P15	Пригнічення росту	PTEN	Інвазія
MDM2	Інактивуюча p53	P19/ARF	Інактивуюча mdm-2	DMBT1	Рецептор-скавенджер
FGFB	Проліферація	CCND1	Проліферація	HNEU	Невідоме
P21	Пригнічення росту	RB	Пригнічення росту	EGF/EGFR	Проліферація
IGF/IGFR	Проліферація	CDK4	Проліферація	SDGF	Проліферація
PDGF	Проліферація/ ангиогенез	CDK6	Проліферація	FGFBR	Проліферація
PDGFR	Проліферація/ ангиогенез	VEGF	Проліферація ендотелію	VEGF	Ангиогенез

В анапластичних астроцитомах виявлено інактивцію антионкогенів NF1 та PTEN [44]. Вивчаючи генетичні порушення як прогностичні чинники у пацієнтів за наявності астроцитом, встановлено кореляцію між втратою супресорних функцій трьох генів TP53, NF1 та PTEN і агресивним фенотипом астроцитом, отже, поганим прогнозом [25, 45, 46].

В епендимоммах часто ідентифікують втрату хромосоми 22 і делеції 6q [47–49].

В плексускарциномах часто виявляють мутації в гені SNF5/INI1 [18].

Під час вивчення змін гена p53 в нейроцитомах не виявлені ознаки його мутації [50]. Імунореактивність с-erbB-2 в нейроцитомах характеризується гетерогенністю і корелює з експресією БТШ-70, який відіграє важливу роль у прогресуванні пухлин [3, 51].

За наявності пухлин головного мозку у дорослих встановлені втрати на 3p, 6q, X і Y, а також додавання генетичного матеріалу на 1q, 9q, 12q (гени CDK4 і MDM2), 15q і 20q [3, 18].

Найтипівішими генетичними змінами, характерними для гліобластом, вважають ампліфікацію онкогена EGFR (епідермального фактору росту) і делеції генів-супресорів p16 (CDKN2) і PTEN. Виявлені зміни свідчать про крайній ступінь нестабільності геному гліобластом [52].

Однією з характерних ознак первинних гліобластом є надекспресія гена EGFR, характерна майже для 50% цих пухлин (варіант EGFR+). За даними експресійного аналізу з використанням олігонуклеотидних мікрочипів, відзначений специфічний транскрипційний профіль гліобластом, що експресують EGFR. Експресія 90 генів дозволила відрізнити варіант EGFR+ від гліобластом, що не експресують EGFR (варіант EGFR-). Крім того, серед (EGFR-) гліобластом були виявлені два молекулярні підтипи, один з яких характеризувався координованою активацією експресії генів на хромосомі 12q13-15 [53], інший — не проявляв такої активації. Молекулярне профілювання показало, що первинні гліобластоми відрізняються за профілем експресії генів від вторинних, які представляють дуже гетерогенну групу [53, 54]. Звичайно, потрібні додаткові дослідження для з'ясування впливу інших генів, що регулюють передачу сигналу (TP53, PTEN, CDKN2/p16, PDGFR), часто мutowаних в гліобластомах, на транскрипційний профіль EGFR-експресуючих гліобластом.

В першій хромосомі локалізований ген GABRD в ділянці 1p36, делеція якого пов'язана з патологією нервової системи [55]. GABRD (gamma-aminobutyric acid — GABA) A receptor delta) — нейротрансмітер в мозку лігандзалежних хлоридних каналів [56]. При співставленні рівнів експресії в нейробластоми виявлені зміни експресії генів ГАМКергічної системи. Експресія гена GABRD в нейробластомах є несприятливою прогностичною ознакою [57].

Ген GSTM1 картований на довгому плечі хромосоми 1 (1p13.3). GST кодується геном GSTM1, відіграє важливу роль у детоксикації продуктів перекисного окиснення ліпідів тощо [58]. Зміни рівня гена GSTM1 описані у пухлинах ЦНС. Ген GSTT1-глутатіон-S-трансферази картований і на хромосомі 22 (22q 11.2). Наявність його делеційного поліморфізму модифікує фенотип клітин нервової системи [59, 60].

Ген гомолога фосфатази і тензину (phosphatase and tensin homolog — PTEN) є геном-супресором росту пухлини. Через синтез фосфатази він сприяє пригніченню проліферації та індукції апоптозу. Ген PTEN контролює синтез супресора росту пухлин. Встановлено, що PTEN (-) клітини характеризуються інтенсивнішою проліферацією [5].

Мутацію PTEN виявлено у 20–40% гліобластом. Отримані переконливі дані про наявність зв'язку між рівнем метилювання MGMT і показниками виживання та імунопозитивним статусом за PTEN і метилюванням MGMT. Відзначено асоціацію коекспресії EGFRvIII і мутації PTEN з несприятливим прогнозом перебігу гліобластом [61].

Доведена висока прогностична значущість стану метилювання MGMT, рівня експресії PTEN, визначених за даними імуногістохімічних досліджень, встановлена перспективність прогностичного значення цих показників [62, 63]. Співставні дані отримані й іншими авторами під час вивчення значення механізмів кооперації EGFR і PTEN в утворенні гліобластом [64]. Проте, зв'язок цих біомаркерів потребує подальшого вивчення.

Гермінальні мутації PTEN спричиняють хворобу Коудена, що проявляється спадковою схильністю до утворення гамартом, найчастіше у мозку. Інактивція PTEN характеризує значну частину і неспадкових пухлин, зокрема, гліом, менінгіом, меланом тощо. На початкових стадіях захворювання виявляють делецію тільки одного з його алелей, тоді як в пухлинах на пізніх стадіях частіше інактивовані обидва. Білковий продукт гена PTEN має високий ступінь гомології з фосфатазами. Його особливістю є здатність дефосфорилувати не тільки білки, а й ліпіди та білки регуляції клітинного циклу й апоптозу. Оскільки онкоген Pkb/akt пригнічує мітохондріальний шлях індукції апоптозу кількома механізмами (інгібує Bad, активує Bcl2 тощо), при втраті функції PTEN клітини стають менш чутливими до апоптогенних стимулів. У клітинах з інактивованим PTEN активується проліферація (підвищення експресії Pkb/akt збільшує рівень цикліну D). Відновлення функції PTEN в клітинах пухлин зумовлює призупинення клітинного циклу в G1 (гліобластома). Клітини гліобластом стають сенсibiliзованими до дії додаткових апоптогенних стимулів [4].

Припускають, що PTEN бере участь і в регуляції адгезії і міграції клітин. Його N-кінцевий домен гомологічний з тензином — білком, що взаємодіє у фокальних контактах з актиновим цитоскелетом. Дефосфорилуючи тирозинові залишки кінази у фокальних контактах FAK, PTEN можуть пригнічувати утворення фокальних контактів і стимулювати рух клітин [65]. SYP — синаптофізин (p38) — інтегральний мембранний білок синаптичних пухирців. Він є специфічним маркером поряд з нестином, хроматограніном A, нейрональною молекулою клітинної адгезії (NCAM), нейрон специфічною енолазою, нейрональним ядерним антигеном та білками нейрофіламентів. Продукція цих білків в пухлині свідчить про їх нейроепітеліальний генез [66, 67].

Деякі експресійні зміни, що зумовлюють активну інвазію, визначені в пухлинах мозку у дорослих, проте, ці дані потребують систематизації та проведення клінічних досліджень. Зокрема, для генів родини CCK, які кодують холецистокінін — пептид мозку

(brain/gut peptide), EPHB6, що кодує рецептор ефрину B6 та нейрограніну (NRGN), який контролює субстрат протеїнкінази C. За даними імуногістохімічних досліджень визначають зменшення вмісту холецистокиніну в злоякісних астроцитомах (high grade) порівняно з таким у диференційованих астроцитомах (low grade). Цей білок виявлений в нейронах, що збереглися в зоні росту супратенторіальних анапластичних астроцитом, проте, відсутній при дифузних астроцитомах, гліобластомах [68] та субependимарних гігантоклітинних астроцитомах [69]. Припускають, що пригнічення експресії гена ССК відбувається при злоякісному прогресуванні НЕП. Холецистокинін індукуює сигнальні процеси з залученням протеїнкінази C в експерименті (клітинні лінії гліом C6), в яких виявлено експресію рецепторів типу ССКВ [70]. Холецистокинін стимулює ріст клітин C6 гліом, активуючи ізоферменти протеїнкінази C, при цьому клітини мають підвищену рухливість активності [71].

EPHB6-EPH (Ephrin) receptor B6. Рецептори ефрину та їх ліганди опосередковують процеси формування міжклітинних зв'язків, васкулогенез і міграцію клітин. Виділяють А-ефрини (EFNA) та В-ефрини (EFNB), які є трансмембранними білками. Рецептори ефринів складають найбільшу підгрупу родини рецепторів тирозинкіназ (RTK). Зміни профілю експресії ефринів та їх рецепторів спостерігають в клітинах гліом, що зумовлює зменшення адгезії клітин і збільшення інвазії [45].

Ptch та Smo опосередковують клітинну відповідь на Shh-сигнал. Ідентифікована в тканинах пухлин гіперекспресія гена SMO, як і інактивуючі мутації, трансактивують в умовах гіпоксії групу індукційних генів, включаючи ген судинного ендотеліального фактору росту (VEGF). З інфільтрацією пухлинних клітин і ангиогенезом асоційовані також молекули фокальної адгезії, що мають кіназну активність. Збільшення ступеня злоякісності певних гліом критичним чином залежить від її ангиогенного потенціалу [72]. Диференційовані астроцитомати можуть інкорпорувати передіснуючі судини. Проліферацію ендотелію в астроцитомах використовують як критерій анаплазії [2].

У контролі фокальної адгезії клітин і сигнальної трансдукції бере участь продукт гена PTEN, відповідальний за хворобу Коудена — рідкісний аутосомно-домінантний онкосиндром. Делеції в ділянці локалізації гена PTEN виявлені більш ніж у 70% гліобластом. Протоонкоген c-erbB-2 (HER 2/neu) локалізується на довгому плечі 17-ї хромосоми (17q21) і кодує синтез глікопротеїну, подібного до рецепторів епідермального фактору росту. Експресія про c-erbB-2 виявлена в гліобластомах [3, 18].

Роль строми пухлини і процесів ангиогенезу в її прогресуванні та інвазії слід розглядати окремо. Важливо пам'ятати, що елементи строми пухлини представлені мезенхімальними клітинами, волокнистими структурами, позаклітинним матриксом, судинами. Клітини пухлини активно формують специфічну строми. Ангиогенез у пухлині забезпечує група ангиогенних факторів росту, що можуть генеруватися активними епітеліальними клітинами у вогнищах хронічного запалення й регенерації. Судини в пухлинах формуються на тлі спотвореної мітогенної стимуляції і трансформованого позаклітинного матриксу [73].

Експресію різних молекулярно-генетичних маркерів спостерігають в багатьох типах пухлин людини,

вона має зв'язок з дисемінацією і прогнозом злоякісних новоутворень [3]. Вивчення рівня експресії білків в первинній пухлині робить можливою точнішу оцінку одного з основних факторів прогнозу захворювання — здатності клітин пухлини до інвазії та/або метастазування. Імунофенотип метастазів відрізняється від імунофенотипу первинної пухлини. Вивчення особливостей експресії маркерів у вторинних пухлинних вогнищах (метастазах) представляє значний інтерес.

Значна гетерогенність НЕП, множинність шляхів їх утворення потребують проведення подальших досліджень з виявлення нових молекулярних маркерів для більш детального й точного субтипуювання гліом, визначення потенційних мішеней та оптимальних підходів до їх терапії.

Спрямований пошук нових ген-асоційованих протипухлинних препаратів важливий, оскільки лікування з використанням одного препарату можливе лише протягом певного часу. Потім виникає стійкий до препарату клон клітин, і пухлина починає прогресувати. Якщо виникає множинна медикаментозна стійкість, це супроводжується перемиканням і в генетичному апараті, починають функціонувати інші гени. Таким чином, після початку рецидиву захворювання виникає необхідність проведення повторного чип-аналізу для виявлення іншої групи активованих генів і використання в подальших циклах лікування інших таргетних схем.

Іноді в онкоморфологічній практиці при використанні світлооптичних пристроїв складно встановити достовірний гістологічний діагноз. За таких ситуацій метод експресійної генетики (мікрочипів) дозволяє чітко верифікувати види, форми або типи варіантів пухлин за критеріями ВООЗ або виявити не описану раніше нозологічну форму.

Встановлені зміни геному і фенотипові зміни клітин пухлин, виявлені в НЕП сприяють селекції та формуванню локомоторного і метастатичного фенотипу клітин. Зміни профілю експресії генів і модифіковане мікрооточення стимулюють клональну селекцію в популяції пухлинних клітин з переважанням клітин, підвищено адаптованих до гіпоксії, що зумовлює збільшення злоякісності, високу інвазивну потенцію, підвищення резистентності до протипухлинних дій.

Клініко-генетичні зіставлення на сучасному етапі не дозволяють встановити чітку залежність між рівнем експресії панелі проаналізованих генів і особливостями клінічного перебігу. Гетерогенність пухлин мозку (однієї нозологічної форми) ускладнює оцінку й трактування отриманих результатів. Категоричність їх оцінки, без аналізу особливостей клініки конкретного спостереження не обґрунтована.

Результати клінічних досліджень свідчать, що під час аналізу даних анамнезу тривалість захворювання залежала, насамперед, від гістологічних особливостей і ступеня злоякісності гліальної пухлини. Якщо визначено кореляційний зв'язок рівня експресії певних генів та гістогенезу пухлини, що, наприклад, підтверджується дослідженням генетичних змін в різних гістологічних варіантах олігоастроцитом, співставлення генної експресії з клініко-неврологічними проявами захворювання некоректне. Більш того, навіть під час аналізу в динаміці перебігу захворювання у пацієнтів за однакових за гістоструктурою та ступенем злоякісності пухлин клінічні прояви залежать від локалізації пухлини, глибини поширення процесу, взаєморозта-

шування патологічного вогнища та функціонально важливих структур мозку, ураження пухлиною магистральних артеріальних судин і крупних венозних колекторів, реакції тканини мозку на ріст пухлини й інших чинників.

Надія клініцистів на практичні результати значених методичних підходів зосереджена на можливості ранньої діагностики, насамперед, спадкових синдромів, асоційованих з пухлинами. Використання молекулярної класифікації пухлини у спірних ситуаціях, обґрунтування ген-спрямованої диференційованої терапії є першочерговим завданням сучасної морфологічної діагностики з уточненням прогнозу. Вибір «мішені» дуже складний, зважаючи на динамічність онкогенезу, отже, мішень для лікувального впливу доцільно обирати для конкретного часу. Намагання «виправити» мутацію чи впливати на рівень експресії — це завдання майбутнього.

Крім генних аномалій, існують трансляційні аномальні модифікації білків, що вимагає певної корекції, а також порушення гормонального, імунного статусу організму хворого. Тому проблема лікування НЕП і високо злоякісних їх форм вимагає комплексного підходу, зважаючи на корекцію порушень гомеостазу, зокрема, енергетичного, на всіх рівнях регуляції. Описані гени в майбутньому можуть бути корисними як молекулярні маркери НЕП. Значення більшості цих маркерів за інвазивності та прогресивності перебігу НЕП і можливої їх дисемінації потребує подальшого вивчення.

На підставі аналізу наведених даних зрозуміло, що молекулярна генетика здатна реально допомогти сучасній нейроонкології.

Рівень клініко-генетичних спостережень сьогодні, на жаль, не завжди дозволяє встановити чітку залежність між рівнем експресії численних генів, які вже досліджені, та особливостями клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з пухлинами головного мозку. Проте, співставлення функції окремих генів в умовах продовженого росту пухлин, зокрема, за тривалого міжрецидивного періоду та задовільної якості життя хворих після операції виявляє певні закономірності, які набудуть більшої переконливості у міру накопичення результатів нових досліджень у майбутньому.

Список літератури

- Louis D.N. A molecular genetic model of astrocytoma histopathology / D.N. Louis // *Brain Pathol.* — 1997. — V.7. — P.755–764.
- Хоминский Б.С. Опухоли центральной нервной системы // Многотомное руководство по патологической анатомии. Т.2. Патологическая анатомия нервной системы; под ред. Б.С. Хоминского. — М., 1962. — С.376–559.
- Collins V.P. Brain tumors: classification and genes / V.P. Collins // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 2004. — V.75. — P.2–11.
- Молекулярная неврология. Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены / В.Н. Горбунова, Е.Я. Имянитов, Т.А. Ледашева [и др.]; под ред. А.А. Скоромца. — СПб.: Интермедика, 2004. — Ч.III. — 432 с.
- Репин В.С. Медицинская клеточная биология / В.С. Репин, Г.Т. Сухих. — М.: БЭБиМ, 1998. — 200 с.
- Цымбалюк В.И. Нейрогенные стволовые клетки / В.И. Цымбалюк, В.В. Медведев. — К.: Коваль, 2005. — 596 с.
- Konopka G. Signaling pathways regulating gliomagenesis / G. Konopka, A. Bonni // *Curr. Mol. Med.* — 2003. — V.3. — P.73–84.
- Immunohistochemical analysis of SOX6 expression in human brain tumors / R. Ueda, K. Yoshida, Y. Kawakami // *Brain Tumour Pathol.* — 2004. — V.21. — P.117–120.
- Садлер Т.В. Медицинская эмбриология за Жангманом / Т.В. Садлер. — Львів: Наутилус, 2001. — 550 с.
- Tyrosinase is a new marker for cell population in the mouse neural tube / K. Tief, A. Schmidt, A. Aguzzi [et al.] // *Dev. Dyn.* — 1996. — V.205. — P.445–456.
- Rao Y. Neuronal migration and the evolution of human brain / Y. Rao, Y.Y. Wu // *Nature Neurosci.* — 2001. — V.4. — P.860–861.
- Гиляров А. В. Нестин в клетках центральной нервной системы / А.В. Гиляров // *Морфология.* — 2007. — Т.131, №10. — С.85–90.
- Pattyn A. Specification of the central noradrenergic phenotype by the Phox2 / A. Pattyn, C. Goridis, J.F. Brunet // *Mol. Cell Neurosci.* — 2000. — V.15. — P.235–243.
- Development and survival of the endocrine hypothalamus and posterior pituitary gland requires the Brn-2 / M.D. Schonemann, A.K. Ryan, R.J. McEvilly [et al.] // *Gen. Dev.* — 1995. — V.9. — P.3122–3135.
- Campbell K. Radial glia: multipurpose cells for vertebrate brain development / K. Campbell, M. Götz // *Trends Neurosci.* — 2002. — V.25, N5. — P.235–238. PMID 11972958.
- Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone / F.T. Merkle, A.D. Tramontin, J.M. Garcia-Verdugo, A. Alvarez-Buylla // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — V.101, N50. — P.17528–17532. DOI:10.1073/pnas.0407893101. PMID 15574494.
- Rakic P. Development and evolutionary adaptations of cortical radial glia / P. Pakic // *Cereb. Cortex.* — 2003. — V.13, N6. — P.541–549. PMID 12764027.
- WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System; eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. — Lyon: IARC, 2007. — 309 p.
- Quantitative analysis of NF1 and OMGP gene transcription in sporadic gliomas, sporadic meningiomas, and neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas / N. Peters, A. Waha, R. Wellenreuther [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1999. — V.97. — P.547–551.
- Wiestler O.D. Pathology of Neurofibromatosis 1 and 2 / O.D. Wiestler, H. Radner // *The Neurofibromatoses. A pathogenetic and clinical overview*; eds. S.M. Huson, R.A.C. Hughes. — London; New York; Tokyo; Melbourne: Chapman&Hall Medical, 1993. — P.135–159.
- Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome / H.P. Neumann, H.R. Eggert, R. Scheremet [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 1992. — V.55. — P.898–901.
- Neumann H.P. The clustering of manifestations of von Hippel-Lindau syndrome suggests a complex genetic locus / H.P. Neumann, O.D. Wiestler // *Lancet.* — 1991. — V.337. — P.1052–1054.
- Tuberous sclerosis-like lesions in epileptogenic human neocortex lack allelic loss at the TSC1 and TSC2 regions / H.K. Wolf, S. Normann, A.J. Green [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1997. — V.93. — P.93–96.
- Analysis of a polymorphism in the tuberous sclerosis (TSC2) gene does not predispose to schizophrenia / R. Przkora, P. Falkai, A. von Deimling [et al.] // *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.* — 1998. — V.248. — P.314–315.
- Astrocytic gliomas: Characterization on a molecular genetic basis / A. Von Deimling, D.N. Louis, J. Schramm, O.D. Wiestler // *Molecular Neuro-Oncology and its Impact on the Clinical Management of Brain Tumors*; eds. O.D. Wiestler, U. Schlegel, J. Schramm. — Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer Verlag. — Recent Results in Cancer Research, 1994. — V.135. — P.33–42.
- Wiestler O.D. The molecular and genetic basis of neurological disease / O.D. Wiestler // *Book Review. Brain Pathol.* — 1993. — V.3. — P.431–432.
- Pietsch T. Molecular genetic studies in medulloblastomas:

- evidence for tumor suppressor genes at the chromosomal regions 1q31-32 and 17p13 / T. Pietsch, A. Koch, O.D. Wiestler // *Clin. Paediatr.* — 1997. — V.209. — P.150-155.
28. Kitange G.J. Recent advances in the molecular genetics of primary gliomas / G.J. Kitange, K.L. Templeton, R.B. Jenkins // *Curr. Opin. Oncol.* — 2003. — V.15. — P.197-203.
 29. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression / S.L. Pomeroy, P. Tamayo, M. Gaasenbeek [et al.] // *Nature.* — 2002. — V.415. — P.436-442.
 30. Zho Y. Molecular and genetic basis of neurological tumours / Y. Zho, L.F. Parada // *Nature Rev. Cancer.* — 2002. — V.2. — P.616-626.
 31. Cavernous angioma associated with oligo-astrocytoma-like proliferation. Report of two cases and review of the literature with a reappraisal of the term "angioglioma" / L. Palma, E. Mastronardi, P. Celli, R. d'Addetta // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1995. — Bd.133, N.3-4. — S.169-173.
 32. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour with discrete bilateral multifocality: Further evidence for a germinal origin / I.R. Whittle, G.R. Dow, G.A. Lammie, J. Wardlaw // *Br. J. Neurosurg.* — 1999. — V.13, N5. — P.508-511.
 33. Коган Е.А. Морфологическая характеристика, морфогенез и гистогенез опухолей / Е.А. Коган // *Патологическая анатомия: курс лекций; под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева.* — М.: Медицина, 1998. — С.247-262.
 34. Коган Е.А. Опухолевый рост / Е.А. Коган // *Патологическая анатомия: курс лекций; под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева.* — М.: Медицина, 1998. — С.224-247.
 35. Григорьев Д.Г. Избранные вопросы онкоморфологии / Д.Г. Григорьев // *Сб. науч. работ; под ред. Г.И. Кравцовой.* — Минск, 2000. — С.45-53.
 36. Григорьев Д.Г. Патоморфология редких нейроэпителиальных опухолей ЦНС: монография // Д.Г. Григорьев. — Минск: БГМУ, 2005. — 195 с.
 37. Никифоров Б.М. Особенности опухолей головного мозга у детей / Б.М. Никифоров, Д.Е. Мацко // *Нейрохирургия и неврология дет. возраста.* — 2002. — №1. — С.21-27.
 38. Горбунова В.Н. Генетика канцерогенеза и молекулярная этиология опухолей головного мозга у детей / В.Н. Горбунова, В.А. Хачатрян // *Нейрохирургия и неврология дет. возраста.* — 2006. — №2-3. — С.88-99.
 39. Mammalian suppressor-of-fused modulates nuclear-cytoplasmic shuttling of Gli-1 / P. Kogerman, T. Grimm, L. Kogerman [et al.] // *Nature Cell Biol.* — 1999. — V.1. — P.312-319.
 40. Isolation and characterization of human Patched 2 (PTCH2), a putative tumour suppressor gene in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32 / I. Smyth, M.A. Narang, T. Evans [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 1999. — V.8. — P.291-297.
 41. Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the hSNF5 gene / M.D. Taylor, N. Gokgoz, I.L. Andrulis [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — V.66. — P.1403-1406.
 42. A novel germ line p53 mutation in intron 6 in diverse childhood malignancies / S. Avigad, D. Barel, O. Blau [et al.] // *Oncogen.* — 1997. — V.14. — P.1541-1545.
 43. *Molecular Genetic of the Nervous System Tumors*; eds. A.J. Levine, H.H. Schmidek. — N.Y.: John Wiley & Sons, 1993. — 442 p.
 44. Pietsch T. Molecular neuropathology of astrocytic brain tumors / T. Pietsch, O.D. Wiestler // *J. Neurooncol.* — 1997. — V.35. — P.211-222.
 45. Wiestler O.D. Model for the molecular pathogenesis of astrocytic gliomas / O.D. Wiestler, A.A. von Deimling // *Brain Tumor Research and Therapy*; ed. M. Nagai. — Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer Verlag, 1995. — P.173-186.
 46. Prognostic relevance of transforming genes / U. Schlegel, J. Neumann, D. Kindermann [et al.] // *Molecular Neuro-Oncology and its Impact on the Clinical Management of Brain Tumors*; eds. O.D. Wiestler, U. Schlegel, J. Schramm. — Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer Verlag, Recent Results in Cancer Research, 1994. — V.135. — P.43-53.
 47. Genetic abnormalities in oligodendroglial and ependymal tumours / A.C. Goussia, A.P. Kyritsis, P. Mitlianga, J.M. Bruner // *J. Neurol.* — 2001. — V.248. — P.1030-1035.
 48. Molecular genetic analysis of ependymal tumors: NF 2 mutation and chromosome 22q loss occur preferentially in intramedullary spinal ependymomas / C. Ebert, M. von Haken, B. Meyer-Puttlitz [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 1999. — V.155. — P.627-632.
 49. Трунин Ю.Ю. Комплексный подход к лечению эпендимом / Ю.Ю. Трунин // *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2007. — №3. — С.40-47.
 50. Mutations of the p53 tumor suppressor gene in neoplasms of the human nervous system / H. Ohgaki, R.H. Eibl, M. Schwab [et al.] // *Mol. Carcinogen.* — 1993. — V.8. — P.74-80.
 51. Sager R. Expression genetics in cancer: shifting the focus from DNA to RNA / R. Sager // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — V.94. — P.952-955.
 52. PTEN gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas / B.K. Rasheed, T.T. Stenzel, R.E. McLendon [et al.] // *Cancer Res.* — 1997. — V.57. — P.4187-4190.
 53. Identification of molecular subtypes of glioblastoma by gene expression profiling / P.S. Mischel, R. Shai, T. Shi [et al.] // *Oncogene.* — 2003. — V.22. — P.2361-2373.
 54. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of gliomas / R. Shai, T. Shi, T.J. Kremen [et al.] // *Oncogene.* — 2003. — V.22. — P.4918-4923.
 55. The human gamma-aminobutyric acid A receptor delta (GABRD) gene: Molecular characterisation and tissue-specific expression / C. Windpassinger, P.M. Kroisel, K. Wagner, E. Petek // *Gene.* — 2002. — V.292, N1-2. — P.25-31.
 56. Overexpression of alpha4 chain-containing laminins in human glial tumors identified by gene microarray analysis / J.Y. Ljubimova, A.J. Lakhter, A. Loksh [et al.] // *Cancer Res.* — 2001. — V.61. — P.5601-5610.
 57. GABAergic system gene expression predicts clinical outcome in patients with neuroblastoma / S.S. Roberts, M. Mori, P. Pattee [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — V.22, N20. — P.4127-4134.
 58. Association of tumor necrosis factor- α and Interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis / B. Yucelou, V. Vallyathan, D.P. Landsittel [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2001. — V.172. — P.75-82.
 59. Актуальные проблемы онкоморфологии: сб. науч.-тр. к 100-летию со дня рождения проф. М.Ф. Глазунова / Н.Т. Райхлин, С.В. Петров; под ред. Н.М. Аничкова, А.Е. Колосова. — М., 1996. — 109 с.
 60. Flanagan J.U. Glutathione transferases / J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2005. — V.45. — P.51-88.
 61. Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma / D. Koul // *Cancer Biol. Ther.* — 2008. — V.7. — P.1321-1325.
 62. Chu E.C. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology / E.C. Chu, A.S. Tarnawski // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — V.10. — P.235-241.
 63. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PDK/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells / J. Ma, H. Sawai, Y. Matsuo [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2010. — V.160, N1. — P.90-101.
 64. EGFRvIII expression and PTEN loss synergistically induce chromosomal instability and glial tumors / L. Li, A. Dutra, E. Pak, J.E. Labrie 3rd // *Neurooncology.* — 2009. — V.11. — P.9-21.
 65. Копнин Б.П. Молекулярные механизмы канцерогенеза / Б.П. Копнин // *Энциклопедия клинической онкологии; под ред. М.И. Давыдова.* — М.: РЛС-Пресс, 2004. — С.39-53.
 66. Metabotropic glutamate receptor expression in cultured

- rat astrocytes and human gliomas / D.F. Condorelli, P. Dell'Albani, M. Corsaro [et al.] // *Neurochem. Res.* — 1997. — V.22, N9. — P.1127–1133.
67. Isolation and characterization of a new member of the human Ly6 gene family (LY6H) / M. Horie, K. Okutomi, Y. Taniguchi [et al.] // *Genomics.* — 1998. — V.53, N3. — P.365–368.
68. Neuropeptide Y somatostatin and cholecystokinin neuron preservation in anaplastic astrocytomas / S. Przedborski, S. Goldman, S.N. Schiffmann [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1988. — V.76, N5. — P.507–510.
69. Immunohistochemical characterization of subependymal giant cell astrocytomas / M.B. Lopes, H.J. Altermatt, B.W. Scheithauer [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1996. — V.91, N4. — P.368–375.
70. Cholecystokinin induced signaling in rat glioma C6 cells / R. Kaufmann, T. Schoneberg, C. Lindschau [et al.] // *Neuropeptides.* — 1995. — V.29, N5. — P.251–256.
71. Protein kinase C is involved in cholecystokinin octapeptide-induced proliferative action in rat glioma C6 cells / R. Kaufmann, H. Schafberg, M. Zieger [et al.] // *Neuropeptides.* — 1998. — V.32, N2. — P.185–189.
72. Westphal M. Perspectives of cellular and molecular neurosurgery / M. Westphal, P.M. Black // *J. Neurooncol.* — 2004. — V.70, N2. — P.255–269.
73. Prognostic relevance of transforming genes / U. Schlegel, J. Neumann, D. Kindermann [et al.] // *Molecular Neuro-Oncology and its Impact on the Clinical Management of Brain Tumors.*: eds. O.D. Wiestler, U. Schlegel, J. Schramm. — Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: SpringerVerlag, Recent Results in Cancer Research, 1994. — N135. — P.43–53.

Надійшла до редакції 07.12.11

Прийнята до публікації 17.02.12

Адреса для листування:

Малишева Тетяна Андріївна
04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32
Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України,
відділ нейропатоморфології
e-mail: morpho.neuro@gmail.com

Зозуля Юрий Афанасьевич¹, Малышева Т.А.²,
Розуменко В.Д.¹, Орлов Ю.А.³, Шамаев М.И.²

Эмбриологические и молекулярно-генетические механизмы патогенеза опухолей головного мозга

¹ Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины, отдел нейроонкологии, г. Киев,
² Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины, отдел нейропатоморфологии, г. Киев,
³ Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины, отдел нейрохирургии детского возраста, Киев

В обзоре литературы приведены данные о молекулярно-генетических изменениях при опухолях головного мозга у взрослых и детей, которые диагностируются чаще всего. Результаты опубликованных данных свидетельствуют о значительной гетерогенности и различиях указанных изменений в зависимости от типа опухоли, периода исследования и возраста больных. Выявление доминирующей молекулярной перестройки у конкретного пациента на определенном этапе онкогенеза способствует индивидуализации выбора и повышению эффективности лечения путем определения приоритетных потенциальных мишеней для таргетного дифференцированного влияния.

Ключевые слова: головной мозг, опухоли, молекулярно-генетические изменения, индивидуализация лечения.

Поступила в редакцию 07.12.11
Принята к публикации 17.02.12

Адрес для переписки:

Малышева Татьяна Андреевна
04050, Киев, ул. Платона Майбороды, 32
Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины,
отдел нейропатоморфологии
e-mail: morpho.neuro@gmail.com

Zozulya Yuriy Afanasievich¹, Malysheva T.A.²,
Rozumenko V.D.¹, Orlov Yu.A.³, Shamaev M.I.²

The embryology and molecular-genetic mechanisms of brain tumor pathogenesis

¹ Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Neurooncology Department, Kiev, Ukraine
² Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Neuropathomorphology Department, Kiev, Ukraine
³ Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Pediatric neurosurgery Department, Kiev, Ukraine

The literature review describes molecular-genetic changes in adults and children's brain tumors which are diagnosed most often. The results of the published data show considerable heterogeneity and differences of these changes depending on the type of a tumor, period of research, and the age of patients. Identification of dominant molecular rearrangements in a particular patient at a certain stage of carcinogenesis helps customize the selection and enhance the effect of treatment by determining the priority of potential targets for differentiated influence.

Key words: brain, cancer, molecular-genetic changes, individualization of treatment.

Received December 7, 2011

Accepted February 17, 2012

Address for correspondence:

Tatiana Malysheva
04050, 32 Platon Mayboroda St, Kiev, Ukraine
Institute of Neurosurgery
named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine,
Neuropathomorphology Department
e-mail: morpho.neuro@gmail.com