

УДК 616.831.71-006.482:577.23-575.191(048.8)

## Молекулярно-генетические нарушения при медуллобластоме

Трош Р.М., Лисяный А.Н.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Приведены данные о генетических изменениях при медуллобластоме, показано, что наиболее часто возникают изменения в 17-й хромосоме в виде укорочения короткого плеча. Для медуллобластомы характерны также изменения в 22-й хромосоме, которая изменяется и при других нейроэктодермальных опухолях.

Для медуллобластомы, как и для других злокачественных опухолей, характерны нарушения в нескольких генах, в частности, в генах пролиферации Erb-B-2, Trk-C, APC, Muc 1,2, Muc N, которые гиперэкспрессируются в клетках опухоли, тогда как онкосупрессорные гены p53, p-15/p-16 — мутируют и не выполняют своих регуляторных функций.

Обращено внимание на то, что медуллобластома, особенно у детей раннего возраста, может возникать вследствие неправильного онтогенетического развития нейронов эмбрионального мозжечка, нарушений в сигнальных путях дифференцировки, что подтверждено многими исследованиями в клинике и эксперименте.

**Ключевые слова:** медуллобластома, молекулярно-генетические нарушения.

Медуллобластома — нейроэпителиальная эмбриональная опухоль мозжечка, наиболее часто ее выявляют в детском возрасте, хотя по данным статистики до 24–30% таких новообразований обнаруживают у пациентов в возрасте старше 18 лет и даже пожилого возраста [15, 20–22, 44]. Современные технологии лечения медуллобластомы, включающие хирургическое лечение в сочетании с радио- и химиотерапией [9], позволили значительно улучшить исход, увеличить продолжительность жизни больных. Так, показатель пятилетней выживаемости составляет 50–70% в зависимости от гистологических особенностей опухоли и возраста больного, примененных схем терапии [24, 30, 41]. У больных с медуллобластомой, составляющих группу риска (а это возраст до 3 лет), раннее метастазирование, нерадикальное удаление опухоли, 5-летний безрецидивный период наблюдают менее чем у 25% [7, 28]. В лечении опухолей этого вида достигнуты значительные успехи, дальнейший прогресс в терапии будет зависеть как от углубленного изучения их биологии, в частности, молекулярно-генетических особенностей и разработки на этой основе уточненных прогностических показателей, так и совершенствования комбинированного лечения [19, 29]. Уточнение гистологического строения таких опухолей и поиск гистологических прогностических критериев проводятся постоянно на протяжении последнего столетия, тогда как цитогенетические и особенно молекулярно-генетические исследования в нейроонкологии стали использовать недавно.

По данным цитогенетических исследований медуллобластомы отмечены значительные и разнообразные нарушения в строении хромосом.

Наиболее часто (до 40–45% наблюдений) выявляют нарушения в 17-й хромосоме — отмечается укорочение ее короткого плеча [2, 11, 12, 16], хотя изолированное нарушение целостности 17-й хромосомы обнаруживают редко, чаще оно ассоциируется с изменениями в других хромосомах, в частности, 8, 9, 16-й и 22-й [19]. Изменение 22-й хромосомы выявляют при таких эктодермальных опухолях, как невринома, нейробластома, глиобластома [1]. Укорочение 17-й и 22-й хромосом обусловлено потерей или изменением локализации супрессорных генов, в частности, потеря короткого плеча 17-й хромосомы связана с супрессорным геном p53 [5, 8, 11, 12]. В то же время клиническое значение изменения строения хромосом недостаточно изучено, в имеющихся единичных работах не всегда отражена связь между клиническим течением, продолжительностью жизни больных и нарушением строения хромосом. Так, при генетическом исследовании медуллобластомы у 32 больных изменения строения 17-й хромосомы выявлены у 50%, при сравнении катамнеза у 4 больных с измененной и у 4 — с неизменной 17-й хромосомой различия продолжительности безрецидивного периода не выявлены [17]. Клинико-прогностическое значение цитогенетических нарушений хромосом во многом не ясно, полагают, что уменьшение 17-й хромосомы больше связано с классическим и анапластическим большеклеточным гистологическими вариантами медуллобластомы, а уменьшение 9-й хромосомы — с десмопластическим вариантом опухоли [18, 34, 39].

Для медуллобластомы характерно разнообразие генетических изменений, приводящих к делециям или мутациям не только онкогенов, но и

других структурных и регуляторных генов [19]. В медуллобластоме выявляют также мутации генов, характерные для эмбриональных опухолей другой локализации. Так, при изучении 39 медуллобластом установлена мутация в гене AXINI, что характерно для рака кишечника [4]. При исследовании полиморфизма нуклеотидов в этих опухолях, а именно соотношения отдельных нуклеотидов установлено, что соотношение G:A составляло 0,76:0,24, тогда как в интактной ткани мозга — 0,91:0,09, что косвенно свидетельствовало о наличии множественных мутаций в этом типе опухоли.

Большое внимание уделяют изучению гена ERBB-2, который повышенно экспрессируется не только в медуллобластоме, но и в опухолях легкого, и в клетках крови при лейкозе. Наиболее выраженная экспрессия этого гена выявлена в опухолях с высоким потенциалом к метастазированию [27]. Установлено, что, наряду с увеличением уровня белка ERBB-2 в клетках высокопотенциальных к метастазированию медуллобластом, увеличивается содержание и других белков метастазирования, в частности, S-100, A-4, которые являются мишенью для действия белка ERBB-2, с последующей активацией фосфатидилинозитол 3-киназы и запуском киназного пути активации пролиферации. С помощью специфического ингибитора ERBB индуцированной активности киназы, так называемого OSI-774 установлено, что после обработки клеток медуллобластомы они теряли способность к пролиферации и повышенной адгезивности, т.е. к метастазированию. Авторы полагают, что ген ERBB-2 является не только проонкогенным, но и прометастатическим, при воздействии на его активность или белковый рецептор возникает торможение как роста опухоли, так и метастазирования. Наиболее полно изучены онкогены c-myc-n, n-myc, ампликацию которых выявляют у 5–10% больных с медуллобластомой [3, 6]. Повышенная ампликация myc-онкогенов коррелирует с плохим прогнозом, агрессивными биологическими свойствами медуллобластомы и анапластическим вариантом гистологического строения [26, 32, 38]. Увеличение в клетках опухоли mPNC myc-гена свидетельствует о его активности и также является плохим прогностическим фактором [23, 26].

В медуллобластоме отмечают повышение экспрессии и других маркеров пролиферации, характерных для других типов опухолей, в частности, установлена усиленная экспрессия в клетках медуллобластомы bcl-2, bcl-2n, Вах, p53, p-21, Ki-67 и PCNA. В то же время связать их экспрессию и выявляемость в ткани опухоли с продолжительностью жизни больных или особенностями метастазирования удается не всегда [37].

Любопытные данные получены на генетически дефектных линиях мышей, у которых специальным образом выключен (нокаутирован) один из генов. Установлено, что, если у мышей выключить ген Lig-4, синтезирующий ДНК, которая восстанавливает лигазу IV, мыши рождаются с недоразвитым мозгом, после рождения у них быстро возникает апоптоз нервных клеток, сразу после рождения они погибают [31]. Если же “нокаутировать” ген p53, то после рождения у них возникают различные опухоли, и они так же быстро погибают. При экспериментальном выключении обоих генов (Lig-4 и p53) в течение 21 сут после рождения в мозжечке у всех животных образуется только медуллобластома, а не другие виды опухолей мозга. Авторы делают важные выводы для понимания природы медуллобластомы и указывают, что эти исследования подтверждают теорию об эмбриональном происхождении медуллобластомы, для возникновения которой необходимо, как минимум, два генетических нарушения в процессе нейрогенеза — нарушение нормального функционирования генов, реплицирующих ДНК, в частности, гена Lig-4, и появление или активация онкогенов, в данной ситуации — мутация супрессорного гена p53. При наличии только одного нарушения медуллобластома у мышей не возникает. Вторым важным моментом является то, что эти два генетических нарушения в 100% наблюдений обуславливают возникновение только медуллобластомы. С чем связано возникновение только медуллобластомы и ее появление до 21-х суток у мышей этой линии, неизвестно. Возможно, если бы мыши жили дольше, возникали бы и другие опухоли. Считать эти два гена специфичными только для медуллобластомы, по-видимому, нельзя, поскольку их повреждение выявляют и на других опухолях, но их сочетание в одном индивидууме дает начало возникновению медуллобластомы. В то же время непонятно, почему “нокаут” гена Lig-4, отвечающего за восстановление повреждений ДНК, обуславливает недоразвитие мозга, апоптотическую гибель нервных клеток, дополнительное выключение супрессорного гена p53, сдерживающего в норме безудержную пролиферацию, приводит к образованию опухоли, т.е. безудержной пролиферации клеток, следовательно, “выключение” гена P53 снимает запрет на репарацию ДНК и, вместо апоптоза и гибели нервных клеток, происходит их пролиферация и трансформация в медуллобластома. Окончательное выяснение механизмов индукции медуллобластомы путем “выключения” этих генов будет, по-видимому, в будущих исследованиях. Но результаты, полученные у животных с “выключенными” генами, достаточно четко указывают один из возможных генно-молекулярных механизмов возникновения медуллобластомы и объясняют,

почему эта опухоль относится к эмбриональным и возникает чаще в раннем детстве. В то же время клиническое течение медуллобластомы не очень согласуется с данными этих генетических исследований. Медуллобластомы выявляют не только в раннем детстве, но и в более позднем периоде детского возраста, а также у взрослых и даже пациентов пожилого возраста. Кроме того, у большинства детей при наличии медуллобластомы отсутствуют клинико-морфологические признаки недоразвития ЦНС, что наблюдали у мышей после “выключения” гена *Lig-4*, т.е. эта модель медуллобластомы не абсолютно адекватна медуллобластоме, наблюдаемой у людей, а может быть отображением одного из многих возможных механизмов возникновения этой опухоли у человека.

Нарушение развития мозга и возникновение целого ряда опухолей в организме происходит также при мутации супрессорного гена *Patched* [14]. При “нокаутировании” этого гена у мышей отмечают недоразвитие мозжечка и образование таких опухолей, как карцинома, медуллобластома, рандомиосаркома, которую выявляют у 15% дефектных по *Patched* гену мышей. Следовательно, возможны и другие генетические нарушения, способствующие недоразвитию ЦНС и индукции эмбриональных опухолей, что свидетельствует о разнообразии молекулярно-генетических механизмов индукции и роста этих опухолей.

Наряду с важностью гена *p53* в генезе медуллобластомы, отмечают изменения и других супрессорных онкогенов. Так, при исследовании экспрессии гена, супрессирующего онкоген *Rass F1.A*, локализованного в 3-й хромосоме в 34 медуллобластомах, установлено, что он инактивирован как у “детской” медуллобластомы, что выявлено в 22 из 27 наблюдений, так и у 7 из 15 взрослых с медуллобластомой. Причина инактивации функции этого гена неясна, возможно, это его делеция или мутация.

Спонтанное возникновение медуллобластомы у животных наблюдают и при индуцированных мутациях генов *Glil*, супрессирующих независимый эмбриональный сигнальный (*sonic hedgehog*) путь активации пролиферации клеток, так у мутантных по *Glil* (-) мышей выявлено спонтанное образование медуллобластомы [42].

В последнее десятилетие ведутся глубокие исследования по изучению роли различных путей сигнальной активации пролиферации эмбриональных клеток и их дифференцировки. Один из этих путей активации пролиферации и дифференцировки известен под названием *sonic hedgehog* (*Shh*), он стимулирует пролиферацию и дифференцировку гранулярных предшественников нейронов из гранулярного слоя эмбрионального мозжечка. Мутация одного из

генов этого каскада сигнального пути активации дифференцировки нейронов обуславливает возникновение медуллобластомы и недоразвитие мозжечка [13, 35, 40, 42].

Так, при введении тринадцатидневным эмбрионам мышей ингибиторов активации этого пути активации у рожденных из этих эмбрионов мышей возникала медуллобластома, а не другие опухоли, что является доказательством связи образования этой опухоли с нарушением функционирования *Shh* сигнального пути, который является ведущим звеном патогенеза опухоли. Включение *Shh* пути активации реализуется через активацию одного из онкогенов *Myc*-семейства, а именно *N-myc* онкогена.

При усиленной экспрессии этого *N-myc* гена повышается уровень внутриклеточного циклина, необходимого для пролиферации клетки [25]. *N-myc* ген является непосредственной и прямой мишенью для *Shh* сигнального пути, вызывая прогрессивную пролиферацию и увеличение числа гранулярных нейронов мозжечка. В то же время активация этого *Shh* пути находится также под контролем другого гена *Glil*, мутация которого способствует гиперактивации *Shh* пути неуклонной пролиферации предшественников и образования медуллобластомы [42]. При мутации генов этого пути активации клеток возникает медуллобластома и, наоборот, блокирование его активации приводит к торможению пролиферации клеток опухоли. Так, обработка клеток медуллобластомы циклопамидом тормозит их активацию и вызывает дифференцировку в сторону нейронов мозжечка, появление на них антигенов гистосовместимости, что доказано их быстрым отторжением, а не приживлением при введении мышам. При обработке циклопамидом других видов опухолей мозга — астроцитомы и глиобластомы не наблюдали их ускоренное отторжение, выявляли такое же длительное приживление, как и до обработки их этим ингибитором [10]. Митогенное влияние *Shh* пути активации на предшественники нервных клеток можно блокировать путем активации цАМФ и протеинкиназы *A* [35], хотя физиологические регуляторы этого пути передачи пролиферативного сигнала недостаточно изучены. Полагают, что такой способностью влиять на синтез цАМФ обладает цАМФ эпифиза, активирующий рецептор *PAC-1*, который способен регулировать пролиферацию предшественников нейронов через этот сигнальный путь активации. Так, в культуре клеток гранулярных предшественников нейронов показано, что активация *Shh*-пути ведет к увеличению в 10 раз количества клеток за 48 ч, в то время как добавление *PAC-1* (цАМФ эпифиза) вызывало ингибицию пролиферации на 50–85%. Эффект торможения пролиферации специфичен и не проявлялся при действии других митогенов. Замена *PAC-1* дру-

гими подобными белками с цАМФ активностью вызывала также торможение пролиферации гранулярных клеток мозжечка через Shh-пути. При исследовании генома этого PAC1-рецептора установлено, что он локализован рядом с геном, который является рецептором Patched-1 мембранным рецептором для Shh-пути активации, и рядом с геном Glil, который также регулирует функцию Shh. Изменения в генах, кодирующих белки, участвующие в Shh сигнальном пути, способствовали накоплению бета-катенина, который также стимулирует пролиферацию клеток-предшественниц [43]. Наряду с этими уже идентифицированными генами, которые напрямую связаны с Shh-путем активации клеток-предшественниц установлена связь и с другими генами, кодирующими, например трансмембранные рецепторные белки, в частности, smethened (sme), который также относят к пусковым рецепторам этого сигнального пути [40]. Трансмембранный белок Patched-1, будучи пусковым лигандом этого пути, блокирует активность других трансмиттерных протеинов, а именно smethened, которые, в свою очередь, способны давать сигнал транскрипционным факторам. Многие детали этого взаимодействия между генами и белками, обеспечивающие независимый путь активации эмбриональных клеток (sonic hedgehog) еще не изучены, но несомненно одно, этот путь имеет отношение к нормальному развитию мозга и мутации или гиперактивации генов, обеспечивающих его, приводит к возникновению медуллобластомы в детском возрасте [33].

Реализация этого Shh пути активации происходит в основном в период дифференциации нейронов из клеток-предшественниц, а при его нарушении возникает медуллобластома, что подтверждается данными экспериментальных исследований, в которых установлено, что, если облучить новорожденных или взрослых мышей, гетерозиготных по гену Path (Path+/-), опухоль возникает у 51% новорожденных и отсутствует у взрослых животных. Спонтанно, без облучения опухоли возникают у 7% этих животных. Следовательно, облучение нарушает функцию этого гена у новорожденных животных, и, вместо завершения нормального нейрогенеза, происходит образование опухоли. У взрослых животных процессы нейрогенеза завершены, и радиационное выключение этого гена не приводит к возникновению опухоли, так как нет клеток-предшественниц, из которых может возникнуть медуллобластома. Подтверждением того, что эти опухоли связаны с нарушениями гена Path-1, а не чего-то другого, являются данные цитологических исследований опухоли, в которых отмечено уменьшение аллеля этого гена Path-1 в 17 из 18 опухолей, возникших после облучения, и в 2 из 3 опухолей, возник-

ших спонтанно [36]. Возможно, мутация этого гена, ответственного за сигнальный рецептор Shh пути и пролиферации, возникает в большей части медуллобластом, образовавшихся в детском возрасте, тогда как медуллобластома, возникшая в юношеском возрасте и у взрослых, имеет, по-видимому, несколько иной механизм развития. Как показано в единичных исследованиях, медуллобластома, возникшая вследствие нарушения Shh сигнального пути, легко подвержена воздействию различных внешних факторов, что обуславливает остановку дальнейшей пролиферации и даже направленной дифференцировки в зрелые нервные клетки [35, 40]. Пока что это первые данные, которые показывают лишь возможность такого рода воздействия на опухоль, что в будущем может послужить основанием для применения нового вида химиотерапии медуллобластомы на основе восстановления этого физиологического пути пролиферации и дифференцировки эмбриональных клеток.

Генно-молекулярные нарушения в медуллобластоме затрагивают различные молекулярные механизмы клетки, которые D.Ellison [19] сгруппировал в 3 группы: генные нарушения регуляции клеточных циклов, механизмов транскрипции генома и сигнальных путей пролиферации и дифференцировки (см. таблицу). Наиболее часто (в 70% наблюдений) выявляют изменения в онкогенах, отвечающих за факторы транскрипции, они хорошо ассоциируются с метастазированием и пролиферацией клеток.

Прогностическое и клиническое значение многих выявленных генетических нарушений еще не установлено, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении. Среди многих неблагоприятных прогностических факторов только экспрессия гена тирозинкиназы C (TrK-C) и мутации гена PTCh связаны с хорошим исходом и десмопластическим гистологическим типом строения опухоли.

**Заключение.** Представленные данные показывают, что под термином “медуллобластома” сгруппированы различные по происхождению и механизму образования опухоли. К этому можно добавить данные о различной способности медуллобластомы к метастазированию и продолженному росту и, наконец, о разной чувствительности ее к лучевой терапии, химиотерапии, что влияет на продолжительность безрецидивного периода. Особенности хромосомных и молекулярно-клеточных нарушений трудно объяснить, исходя из одной, даже самой общей теории онкогенеза. По-видимому, можно выделить, как минимум, три теории возникновения медуллобластомы. Теория нарушения пролиферации и дифференцировки эмбриональных клеток — теория “нарушения нейрогенеза

## Генно-молекулярные нарушения в медуллобластомах (D.Ellison, 2002)

Молекулярная мишень	Характер нарушения	Частота выявления, %	Связь с прогнозом
<b>Гены клеточного цикла</b>			
Trp-53	Мутация	До 10	Ассоциирован с агрессивным течением
МДН2	Мутация	До 20	То же
p15/p16	Деление	Неизвестно	?
СДК4/циклы Д-1	Амплификация		?
<b>Гены факторов транскрипции</b>			
Rax5	Безрегуляторная экспрессия	70	Связь с пролиферацией
Neuro D3	То же	60	Связь с метастазированием
Myc	Ампликация	10	Связь с агрессивностью и анапластическим типом
Myc	Сверхампликация	50	То же
Myc N	Ампликация	10	То же
<b>Гены сигнальных путей нейрогенеза</b>			
PTCh	Мутация	До 20	Связь с десмопластическим типом
Smoh	Мутация		
APC	То же	5	?
В катенин	То же	15	?
Axin 1	То же		?
Erb-B-2	Her-2 активация	30	Связь с агрессивностью
Trk-C	Серхэкспрессия	75	Связь с хорошим исходом

мозжечка”, когда в силу различных причин на раннем этапе эмбриогенеза происходит нарушение в сигнальных путях дифференцировки клеток-предшественниц. Наиболее полно изучено сегодня это нарушение sonic hedgehog пути. Существование этого механизма образования медуллобластомы и достоверность теории “нарушения нейрогенеза” подтверждена многочисленными клиническими молекулярно-генетическими исследованиями и в адекватной экспериментальной модели у мышей, где было показано, что выключение или нарушение функционирования одного из большого числа функциональных элементов sonic hedgehog сигнального пути обуславливает возникновение медуллобластомы в раннем возрасте до 12-х суток. Вторая теория возникновения связана с генетическими нарушениями уже достаточно дифференцированных клеток мозжечка, приводящими к активации классических онкогенов и развитию всех этапов классического онкогенеза, начиная от стадии инициации, промоции и прогрессии опухоли. Это теория “классического онкогенеза”, когда выявляют активацию онкогенов, в частности, Erb-2, Vcl-2, Max, или подавление супрессорных онкогенов, в первую очередь,

p53. Эти опухоли могут появляться в разном возрасте, могут иметь различную гистологическую структуру и происхождение, например, в нейроглиальных — выявляют кисло-глиальный протеин, в нейрональных медуллобластомах — нейрофиламенты. По-видимому, эта группа медуллобластом также гетерогенна по факторам, обуславливающим ее возникновение.

Помимо этих двух теорий, можно высказать третью гипотезу о том, что медуллобластома развивается из стволовых нейрогенных клеток, которые, как показывают исследования последних лет, могут быть источниками происхождения различных опухолей головного мозга — глиомы, эпендимомы, карциномы и др., что определяется местом нахождения нервной стволовой клетки и степенью ее дифференцировки, а также нарушениями на определенных этапах ее дифференцировки, что и определяет гистологический вариант опухоли. Этому вопросу уделяется большое внимание в последнее время, о чем свидетельствует публикация обзоров [2]. Медуллобластома, которая развивается из стволовых клеток, может возникать как в детском, так и во взрослом организме, но механизмы развития отличаются от описанных ранее механизмов

других опухолей, поскольку должен быть, во-первых, физиологический или патологический стимул к активации дремлющих стволовых клеток, во-вторых, должно быть нарушение пролиферации и дифференцировки стволовых клеток, вызванное вирусом, митогеном или другими факторами, которые создают благоприятные условия для безудержной пролиферации клеток. Сведений об этом механизме развития медуллобластомы недостаточно. По-видимому, возможно сочетание разных механизмов, что приводит к образованию медуллобластомы, трудно гистологически идентифицированной, так называемой “серой зоне”, где проявляются как эмбриональные нарушения дифференцировки, так и влияния онкогенов и других факторов [19].

Таким образом, медуллобластома как одна из наиболее часто выявляемых опухолей в детском возрасте характеризуется разнообразными молекулярно-генетическими изменениями, что позволяет согласиться с мнением многих авторов [4, 18, 19, 24] указывающих, что это опухоль неоднородного происхождения, с разными механизмами развития, что определяет ее течение и исход. Окончательных сведений о всех важных нарушениях нет, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

#### Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Гридина Н.Я. Молекулярно-генетические аномалии глиом головного мозга и перспективы молекулярной нейрохирургии // *Вопр. нейрохирургии.* — 1998. — №4. — С.45–51.
2. Цимбалюк В.І., Медведєв В.В. Генеалогія, ідентифікація та клінічне використання нейрональних стовбурових препаратів // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2002. — №4. — С.8–12.
3. Aldosari N., Bigner S.H., Burger P.C. et al. MYC and MYCN oncogene amplification in medulloblastoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — V.126. — P.540–544.
4. Aliani S., Brunner J., Graf N. et al. Medulloblastoma with extensive nodularity in nevoid basal cell carcinoma syndrome // *Med. Pediat. Oncol.* — 2003. — V.40, N4. — P.266–267.
5. Avet-Loiseau H., Venuat A.M., Terrier-Lacombe M.J. et al. Comparative genomic hybridization detects many recurrent imbalances in central nervous system primitive neuroectodermal tumors in children // *Brit. J. Cancer.* — 1999. — V.79. — P.1843–1847.
6. Badiali M., Pession A., Basso G. et al. N-myc and c-myc oncogenes amplification in medulloblastomas. Evidence of particularly aggressive behavior of a tumor with c-myc amplification // *Tumori.* — 1991. — V.77. — P.118–121.
7. Batra S.K., McLendon R.E., Koo J.S. et al. Prognostic implications of chromosome 17p deletions in human medulloblastomas // *J. Neurooncol.* — 1995. — V.24. — P.39–45.
8. Bayani J., Zielenska M., Marrano P. et al. Molecular cytogenetic analysis of medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumors by using conventional banding, comparative genomic hybridization, and spectral karyotyping // *J. Neurosurg.* — 2000. — V.93. — P.437–448.
9. Beiley C.C., Gnekow A., Wellek S. et al. Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma // *Med. Pediat. Oncol.* — 1995. — V.25. — P.166–178.
10. Berman D.M., Karhadkar S.S., Hallahan A.R. et al. Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade // *Science.* — 2002. — V.297, N5586. — P.1559–1561.
11. Biegel J.A. Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors // *J. Neurooncol.* — 1999. — V.1. — P.139–151.
12. Biegel J.A. Genetics of pediatric central nervous system primitive tumors // *J. Pediat. Hematol. Oncol.* — 1997. — V.19. — P.492–501.
13. Bruggers C.S., Tai K.F., Murdock T. et al. Expression of the c-Myc protein in childhood medulloblastoma // *J. Pediat. Hematol. Oncol.* — 1998. — V.20. — P.18–25.
14. Calzada-Wack J., Schnitzbauer U., Walch A. et al. Analysis of the PTCH coding region in human rhabdomyosarcoma // *Hum. Mutat.* — 2002. — V.20, N3. — P. 233–234.
15. Cervoni L., Maleci A., Salvati M. et al. Medulloblastoma in late adults: report of two cases and critical review of the literature // *J. Neurooncol.* — 1994. — V.19. — P.169–173.
16. Cogen P.H., Daneshvar L., Metzger A.K. et al. Deletions mapping of the medulloblastoma locus on chromosome 17p // *Genomics.* — 1990. — V.8. — P.279–285.
17. De Chiara C., Borghese A., Fiorillo A. et al. Cytogenetic evaluation of isochromosome 17q in posterior fossa tumors of children and correlation with clinical outcome in medulloblastoma // *Child. Nerv. Syst.* — 2002. — V.18, N8. — P.380–384.
18. Eberhart C.G., Kepner J.L., Goldthwaite P.T. et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study // *Cancer.* — 2002. — V.94. — P.552–560.
19. Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2002. — V.28, N4. — P.257–282.
20. Giordana M.T., Cavalla P., Chio A. et al. Prognostic factor in adult medulloblastoma. A clinico-pathologic study // *Tumori.* — 1995. — V.81. — P.338–346.
21. Giordana M.T., Cavalla P., Dutto A. et al. Is medulloblastoma the same tumor in children and adults? // *J. Neurooncol.* — 1997. — V.35. — P.169–176.
22. Giordana M.T., Schiffer P., Lanotte M. et al. Epidemiology of adult medulloblastoma // *Int. J. Cancer.* — 1999. — V.80. — P.689–692.
23. Grotzer M.A., Hogarty M.D., Janss A.J. et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — V.7. — P.2425–2433.

24. Heltsch E., Due-Tonnessen B., Wesenberg F. et al. Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0–19 years). Survival and performance // *Child. Nerv. Syst.* — 1999. — V.51, N5. — P.456.
25. Henneg A., Cole M., Rowten D. N-myc reexpression by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule precursor cells // *Development.* — 2003. — V.130, N1. — P.15–28.
26. Herms J., Neidt I., Luscher B. et al. C-MYC expression in medulloblastoma and its prognostic value // *Int. J. Cancer.* — 2000. — V.89. — P.395–402.
27. Hernan R., Fasheh R., Calabrese C. et al. ERBB2 upregulates S100 A4 and several other prometastatic genes in medulloblastoma // *Cancer Res.* — 2003. — V.63, N1. — P.140–148.
28. Jenkin D., Shabanah M.A., Shail E.A. et al. Prognostic factors for medulloblastoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — V.47. — P.573–584.
29. Korshunov A., Golanov A., Ozerov S. et al. Prognostic value of tumor-associated antigens immunoreactivity and apoptosis in medulloblastoma. Analysis of 73 cases // *Brain Tumor Pathol.* — 1999. — V.16. — P.37–44.
30. Kunschner L.J., Kuttesch J., Hess K. et al. Survival and recurrence factors in adult medulloblastoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience from 1978 to 1998 // *J. Neurooncol.* — 2001. — V.3. — P.167–173.
31. Lee Y., McKinnon P.J. DNA ligase IV suppresses medulloblastoma formation // *Cancer Res.* — 2002. — V.62, N22. — P.6395–6399.
32. Mac Gregor D.N., Ziff E.B. Elevated c-myc expression in childhood medulloblastoma // *Pediat. Res.* — 1990. — V.28. — P.63–68.
33. Maleci A., Cevroni L., Delfini R. Medulloblastoma in children and in adults: a comparative study // *Acta Neurochir.* — 1992. — V.119. — P.62–67.
34. Nicholson J.C., Ross F.M., Kohler J.A., Ellison D.W. Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumors // *Brit. J. Cancer.* — 1999. — V.80. — P.1322–1331.
35. Nicot A., Lelievre V., Tam J. et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and sonic hedgehog interact to control cerebellar granule precursor cell proliferation // *J. Neurosci.* — 2002. — V.22, N21. — P.9244–9254.
36. Pazzaglia S., Mancuso M., Atkinson M.J. et al. High incidence of medulloblastoma following X-ray-irradiation of newborn Ptel heterozygous mice // *Oncogene.* — 2002. — V.21, N49. — P.7580–7584.
37. Ramachandran C., Khatib Z., Escalon E. et al. Molecular studies in pediatric medulloblastomas // *Brain Tumor Pathol.* — 2002. — V.19, N1. — P.15–22.
38. Scheurlen W.G., Schwabe G.C., Joos S. et al. Molecular analysis of in childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — V.16. — P.2478–2485.
39. Schofield D., West D.C., Anthony D.C. et al. Correlation of loss of heterozygosity at chromosome 9q with histological subtype in medulloblastomas // *Amer. J. Pathol.* — 1995. — V.146. — P.472–480.
40. Taipale J., Cooper M.K., Maiti T., Beachy P.A. Patched acts catalytically to suppress the activity of Smoothened // *Nature.* — 2002. — V.420, N6914. — P.445.
41. Walter A.W., Mulhern R.K., Gajjar A. et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — V.17. — P.3720–3728.
42. Weiner H.L., Bakst R., Hurlbert M.S. et al. Induction of medulloblastomas in mice by sonic hedgehog, independent of Gli1 // *Cancer Res.* — 2002. — V.62, N22. — P.6385–6389.
43. Yokota N., Nishizawa S., Ohta S. et al. Role of Wnt pathway in medulloblastoma oncogenesis // *Int. J. Cancer.* — 2002. — V.101, N2. — P.198–201.
44. Zeltzer P.M., Boyett J.M., Finlay J.L. et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusion from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — V.17. — P.832–845.

#### Молекулярно-генетичні розлади при медулобластомі

Трош Р.М., Лісяний А.Н.

Наведені дані про генетичні зміни в медулобластомі, показано, що найбільш часто зміни виникають у 17-й хромосомі у вигляді укорочення короткого плеча. Для медулобластом характерні також зміни у 22-й хромосомі, яка змінюється і за інших нейроектордермальних пухлин.

Для медулобластоми, як і інших злоякісних пухлин, характерні порушення в кількох генах, зокрема, генах проліферації Erb-B-2, Trk-C, APC, Мус 1,2, Мус N, які гіперекспресуються в клітинах пухлини, онкосупресорні гени p53, p-15/p-16 — зникають або мутують і не виконують своїх регуляторних функцій.

Звернено увагу на те, що медулобластома, особливо у дітей раннього віку, може виникати внаслідок неправильного онтогенетичного розвитку нейронів ембріонального мозочка, зрушень в сигнальних шляхах диференціювання, що підтверджено багатьма дослідженнями в клініці та експерименті.

#### The molecular-genetic changes, induced by medulloblastoma

Trosh R.M., Lisyaniy A.N.

The chromosomal-genetic changes in medulloblastoma cells were discussed. It was determined, that the most frequent disturbances were manifested in 17 and 22 chromosomes, in which the oncosuppressive genes were localized.

The medulloblastoma genes amplification is characterised by the amplification of myc-1,2,x, Erb-2, Trk genes, which are correspond to the proliferation, and also by mutation the suppressive genes p53, p16.

Medulloblastomas are accompanied with the disturbances in differentiation's signal way genes and Pathogenes. The role of this genes in metastasis and continual growth were also discussed.