

С. Кальман¹,
А. Сушньова¹,
Л. Ковалевська¹,
О. Малишева²,
Т. Малишева²,
О. Кашуба¹

¹ Інститут експериментальної патології онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² ДУ “Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Ключові слова: протеїн RB, пухлини головного мозку, астроцитوما, гліома, медулобластома, ембріональні пухлини мозку.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА RB1 У ПУХЛИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Мета: визначити особливості експресії гену RB1 на рівні мРНК і протеїна в злоякісних клітинах новоутворень головного мозку, з урахуванням ступеня злоякісності пухлини. **Об’єкт і методи:** зразки операційного матеріалу 27 хворих із пухлинами головного мозку G2–G4. Рівень експресії гену RB1 визначали методом кПЛР, рівень експресії протеїну RB1 — методом імуногістохімії. Також було проведено дослідження Патерну експресії гену RB1 у пухлинах головного мозку, використовуючи біоінформатичний аналіз відкритого масиву даних Онкомайн (OncoPrint) та базу даних Protein Atlas. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми GraphPadPrism9. **Результати:** показано, що патерни експресії гену RB1 на рівні мРНК і протеїна у пухлинах головного мозку в основному односпрямовані. Виявлено гетерогенність у патерні експресії RB1 у зразках астроцитом NOS (Not Otherwise Specified): пілоцитарної G2, дифузної астроцитом G2, дифузної астроцитом G3, гліобластом G4, та атипичної менингіоми (змішаний варіант) G2, де позитивними були від 20 до 60% пухлин, в той час як в усіх ембріональних пухлинах ЦНС NOS G4, пінеобластом G4 і медулобластом G4 виявляли експресію гену RB1 на рівні мРНК і протеїна. **Висновки:** молекулярні механізми, що лежать в основі інактивації шляху RB-E2F, потребують подальшого фундаментального дослідження для пошуку причин виникнення пухлин головного мозку і маркерів для уточненої персоналізованої діагностики та прогнозування перебігу захворювання.

На сьогодні пухлини головного мозку складають 2–3% всіх злоякісних новоутворень та 85–90% всіх первинних пухлин центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Як правило, для злоякісних пухлин головного мозку 5-річна виживаність є невисокою і становить біля 35%. Більша частка усіх пухлин головного мозку (приблизно 60%) є нейроепітеліальними новоутвореннями. Є певні відмінності у типах пухлин головного мозку дорослих і дітей [2].

Приблизно 80% усіх новоутворень головного мозку становлять гліоми, що походять від гліальних клітин — опорних клітин, які оточують нейрони в ЦНС. Гліоми, як і інші пухлини, класифікують на основі їх морфо-гістологічних характеристик і генетичних маркерів, при цьому найпоширенішими підтипами є астроцитома, олигодендрогліома і змішані гліоми.

Пілоцитарна астроцитома (ПАЦ) та піломіксодна астроцитома (ПМАЦ), що може розглядатися як одна із форм ПАЦ, найчастіше зустрічаються у дитячому віці та у молоді (перші 20 років життя). Ці пухлини виникають у мозочку, проте вони можуть виникнути і в іншому відділі головного мозку, де знаходяться астроцити, наприклад, у півкулях. ПАЦ і ПМАЦ відносять до пухлин I ступеня злоякісності, згідно класифікації ВООЗ [3, 4]. Астроцитоми дифузного зростання, або фібрилярні астроцитоми (ДАЦ), як правило, зустрічаються

у людей молодого віку (20–40 років). ДАЦ не має чітких меж і доволі повільно збільшується (II ступінь злоякісності) [3, 5].

Анапластичні астроцитоми (ААЦ) належать до групи злоякісних пухлин III–IV ступенів (за класифікацією ВООЗ) і мають поганий клінічний прогноз, як і інші недиференційовані гліоми. Проте, на відміну від гліобластом (ГБ), які відносять виключно до IV ступеню злоякісності, у зразках ААЦ не виявляють ангиогенезу або некрозу. ГБ — це агресивна злоякісна пухлина головного мозку, яка утворюється з гліальної тканини. Як правило, пацієнти із ГБ мають низьку виживаність: середня тривалість життя складає 12–18 міс. від моменту встановлення діагнозу [4, 6–8].

Дуже рідкими є ембріональні пухлини (ЕП) ЦНС, які утворюються в клітинах, що залишилися після внутрішньоутробного розвитку (ембріональних клітинах). Пінеобластома (ПБ) утворюється внаслідок проліферації різних клітин шишкоподібного тіла — пінеалоцитів, астроцитів, гермінальних клітин. За клінічною маніфестацією дуже схожа на медулобластома (МБ), що також розвивається із ембріональних клітин [9]. МБ розвивається в черві мозочка, що прилягає до четвертого шлуночка мозку і найчастіше діагностується у дітей. Переважно МБ походять від клітин-попередників мозочка, що розвивається, а саме — клітин його зовнішнього гранулярного шару [9, 10].

Ці пухлини характеризуються інвазивним зростанням та здатністю до метастазування через спинномозкову рідину.

Однією із рідкісних пухлин головного мозку є менінгіома, що утворюється з павутинної (арахноїдальної) оболонки головного (або спинного) мозку. Атипова менінгіома (АМГМ), хоч і характеризується як новоутворення II ступеню злоякісності, доволі швидко зростає.

Злоякісна трансформація клітин головного мозку може бути викликана порушенням функціональності сигнальних шляхів, що регулюють ріст і диференціацію клітин, в яких беруть участь продукти таких генів, як *SHH*, *WNT1*, *PTCH1*, *PTCH2*, *SMO*, *TP53*, *RB1* та ін. [11, 12]. Проте їх зв'язок з прогресуванням пухлинного процесу потребує більш ретельного дослідження.

Одним із протеїнів, про експресію якого у пухлинах головного мозку дуже мало інформації, є продукт асоційованого із ретинобластомою гена *RB1*. Ген *RB1* є першим геном-супресором росту пухлин, який було клоновано та пов'язано із розвитком злоякісної пухлини [13]. Протеїн RB відіграє важливу роль у контролі процесів проліферації клітин, підтримки стовбуровості клітин, тощо [14].

Тому метою даної роботи було визначити особливості експресії гена *RB1* на рівні мРНК та протеїна в злоякісних клітинах новоутворень головного мозку, з урахуванням ступеня злоякісності пухлини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використовували зразки пухлин головного мозку 27 пацієнтів, прооперованих у ДУ “Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України” (НАМНУ), які не отримували спеціального лікування до оперативного втручання.

Усі експериментальні роботи проводились згідно із затвердженими протоколами. Використання пухлинної тканини схвалено Етичним комітетом ДУ “Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України”, згідно Гельсінської декларації. На використання зразків пухлинної тканини в дослідженні була отримана інформована згода від пацієнтів/ батьків пацієнтів. Діагностику проводили досвідчені патологоанатоми НАМНУ.

В дослідженні були використані 27 зразків пухлин головного мозку: пілоцитарної астроцитомі (ПАЦ, $n = 2$), дифузної астроцитомі (ДАЦ, $n = 3$),

атипової менінгіоми (АМГМ, $n = 3$), анапластичної астроцитомі (ААЦ, $n = 5$), гліобластоми (ГБ, $n = 4$), ембріональної пухлини NOS (ЕП, $n = 3$), пінеобластоми (ПБ, $n = 1$) і медулобластоми (МБ, $n = 6$).

Виділення РНК, синтез кДНК і кПЦР. Для загальної екстракції мРНК зразки тканини гомогенізували в рідкому азоті. Потім додавали ізоляційний реагент TRIzol (ThermoFisher Scientific, США) у співвідношенні 500 мл буфера на 2 г тканини. Зразки інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після цього додавали 0,5 мл хлороформу на 1 мл TRIzolu; через 2–3 хв реакційну суміш центрифугували протягом 20 хв при 12000 об./хв. Водну фазу, яка містила мРНК, переносили в нову пробірку і додавали ізопропанол (1/3 об'єму водної фази). Зразки обережно перемішували та інкубували протягом 30 хв. при -20°C для осадження мРНК. Після центрифугування протягом 20 хв при 12000 об./хв осаджену мРНК двічі промивали 70% етанолом і розчиняли у воді, вільній від РНКаз. Концентрацію РНК оцінювали за допомогою нанокраплі “ND 1000” (ThermoFisher Scientific).

Отриману мРНК (кінцева концентрація 25 нг/мкл) використовували для синтезу кДНК, використовуючи RevertAid RT Reverse Transcription Kit (ThermoFisher Scientific, США), згідно з протоколом виробника.

Для оцінки відносної експресії гена *RB1* на рівні мРНК використовували кількісну полімеразну ланцюгову реакцію (кПЛР) у реальному часі. Реакційна суміш для ампліфікації складалася з 2 мкл кДНК, 4 мкл 5xHOT FIREPol EvaGreen qPCR Mix (Solis BioDyne, Естонія), 13 мкл H_2O без РНКаз та 1 мкл суміші праймерів (зворотний і прямий, кінцева концентрація 25 рМ). Перелік праймерів, використаних у нашому дослідженні, наведено в табл. 1. Кожну реакцію проводили в трьох повторах і нормалізували відповідно до експресії внутрішнього контролю — мРНК *TBP*, гену, що кодує TATA-binding protein (TPB). Дані обчислювали методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$.

Програмне забезпечення GraphPad Prism (версія 9, GraphPad Software, La Jolla, США) використовували для оцінки експресії за U-критерій тесту Манна-Уїтні для непараметричних даних у групах для кожного з генів.

Патерн експресії гена *RB1* було проведено, використовуючи біоінформатичний аналіз наразі закритого (із 2022 р.) масиву даних Онкомайн (Oncomine). У базі Oncomine містяться дані щодо

Таблиця 1

Послідовності праймерів, які були використані в дослідженні

Ген	5' → 3'	3' → 5'
TBP	TTTCTTGCCAGTCTGGAC	CACGAACCACGGCACTGATT
RB1	CAGAAGGTCTGCCAACCAAC	TTGAGCACACGGTCGCTGTTAC

експресії та кількості копій генів, як опубліковані, так і не опубліковані у вигляді статей, що були зібрані, стандартизовані, анотовані та проаналізовані фірмою Compendia Bioscience (Thermo Fisher Scientific, Ann-Arbor, MI, США).

Експресію гена *RB1* і його продукту було також проведено, використовуючи біоінформатичний аналіз загальнодоступного порталу Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org>).

Імуногістохімічний (ІГХ) аналіз. Імуногістохімічне забарвлення з використанням антитіл проти протеїна RB проводили на зрізах пухлин товщиною 5 мкм. Зрізи тканин депарафінізували у ксилолі після 10 хв нагріву при 55°C. Залишки ксилола відмивали етанолом, зрізи регідратували промиванням у фосфатно-буферному розчині (PBS), що містив етанол — 90%, 70%, і 30% етанол. Зрізи витримували у 2% розчині перексиду водню в метанолі протягом 15 хв при кімнатній температурі для зменшення фону. Епітопи відновлювали у гарячому цитратному буфері при 92°C протягом 20 хв. з поступовим охолодженням для збереження структури зрізу тканини.

Мишачі моноклональні антитіла проти протеїна RB (Cell signaling, США), розведені 1:200 у блокувальному буфері (2% бичачого сироваткового альбуміну, 0,2% TWEEN-20, 10% гліцерину, 0,05% NaN_3 в PBS) наносили на зрізи на 1 год. Використовували систему EnVision (DAKO, Данія). Активність пероксидази визначали за допомогою DAB після відмивання зразків у PBS. Забарвлення ядер проводили гематоксиліном протягом 1 хв, після чого зрізи зневоднювали та фіксували у канадському бальзамі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експресію протеїну RB різної інтенсивності у зразках пухлин головного мозку спостерігали у ядрі пухлинних клітин. В деяких пухлинах експресія даного протеїну була відсутня. На *рис. 1*

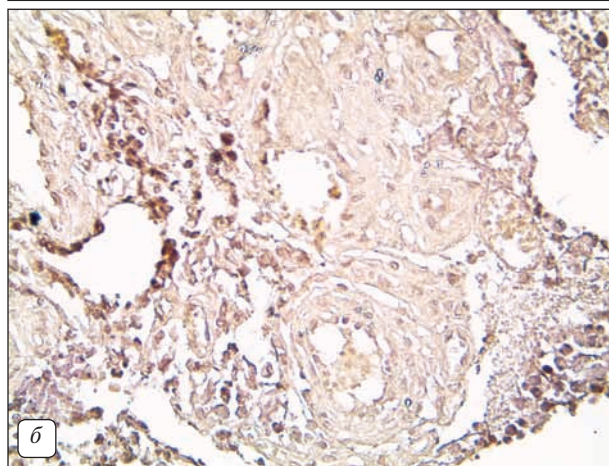
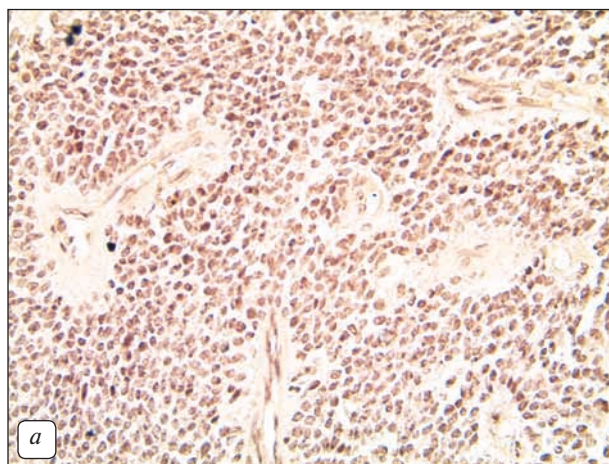


Рис. 1. Патерн експресії продукту гену *RB1* у пухлинній тканині пацієнтів: *a* — із ембріональною пухлиною (ЕП) NOS; *б* — із медулобластомою (МБ)

наведено приклади патерну експресії протеїну RB у зразках ЕП (NOS) та МБ.

Такий патерн експресії є характерним для багатьох пухлин, в тому числі для загальної групи пухлин головного мозку, згідно даних Protein Atlas (*рис. 2*).

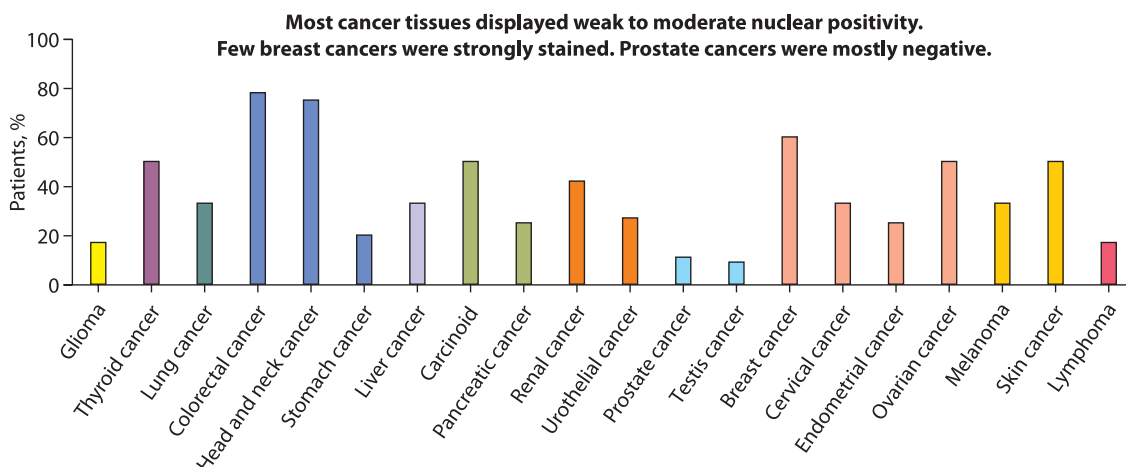


Рис.2. Експресія протеїна RB у пухлинах різного типу, встановлена за допомогою антитіла HPA050082, згідно даних бази Protein Atlas: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000139687-RB1/pathology>

Дослідження патерну експресії гена *RB1* на рівні мРНК та білка показало односпрямованість їх змін. Було виявлено, що експресія гена *RB1* була найвищою у низькодиференційованих пухлинах (G3) та перевищувала експресію даного гена у недиференційованих новоутвореннях (G4) майже в 5 разів, у помірнодиференційованих (G2) — майже в 3 рази (рис. 3).

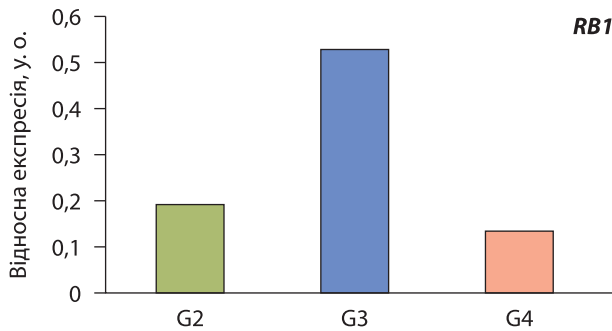


Рис. 3. Патерн експресії гена *RB1* у пухлинній тканині пацієнтів із злоякісними новоутвореннями головного мозку. До групи G2 входило 8 зразків пухлин, до групи G3 — 4 зразка, до групи G4 — 15 зразків

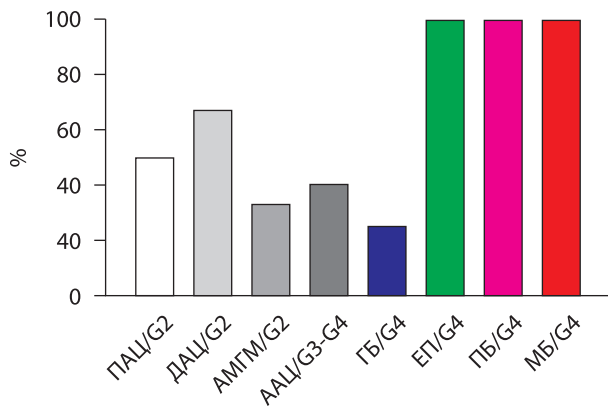


Рис. 4. Частка пухлин (%), в яких виявлено експресію гена *RB1*

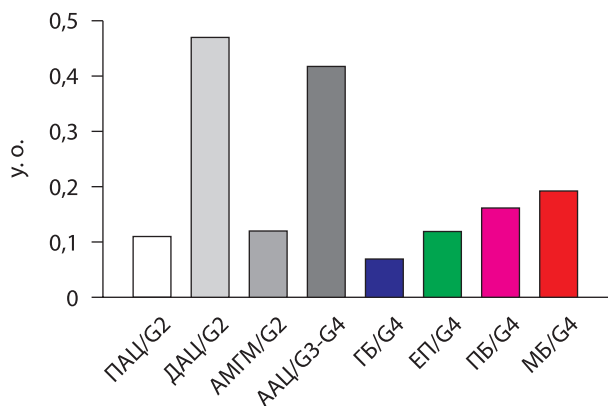


Рис. 5. Відносна експресія (у.о.) гена *RB1* у зразках пухлин головного мозку, згідно даних кПЛР

Виявлена гетерогенність експресії *RB1* залежно від типу пухлини спонукала провести аналіз в кожному окремому типі новоутворень головного мозку. Найменша частка *RB1*-позитивних пухлин була характерна для групи недиференційованих ГБ (рис. 4).

Як видно із рис. 4, всі ембріональні пухлини експресують *RB1*, в той час як у гліобlastомах *RB1* виявлено тільки у одному із чотирьох зразків пухлинної тканини. Така гетерогенність експресії досліджуваного гену у пухлинах головного мозку обумовлює складність аналізу отриманих нами і літературних даних. Так, загальну картину патерну експресії гена *RB1* у пухлинах головного мозку представлено на рис. 5. Слід зазначити, що найнижчий рівень експресії *RB1* виявлявся у недиференційованих ГБ.

Схожий патерн експресії гена *RB1* встановлено методом гібридизації мікромасивів, що описано в базі Oncomine (аналіз було проведено 20 березня 2021 р.). Так, найвищий рівень експресії виявлено у зразках атипової тератоїдно-рабдоїдної пухлини, швидкопрогресуючої ембріональної пухлини головного та спинного мозку (рис. 6). Астроцитоми не було виділено в окрему групу, скоріше за все, вони входили в групу злоякісних гліом NOS [15]. Для аналізу використовували HumanGenePL Array, 85 зразків та 5388 генів.

Схожі результати було отримано при вивченні більшої когорти пацієнтів. Досліджено 180 зразків пухлинної тканини, причому було проаналізовано 19 574 гена за допомогою мікромасиву Human

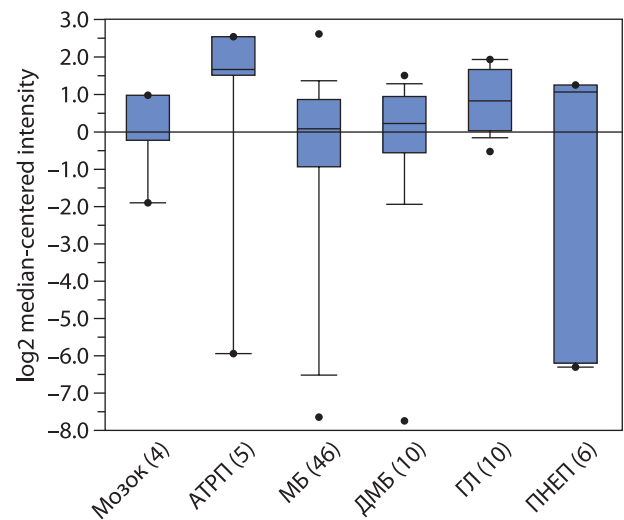


Рис. 6. Відносна експресія гена *RB1* у зразках пухлин головного мозку, згідно даних кПЛР, описаних у [15]: АТРП — атипова тератоїдно-рабдоїдна пухлина, МБ — медулобластома, ДМБ — десмопластична/вузлова медулобластома, ГЛ — злоякісна гліома NOS, ПНЕП — примітивна нейроектодермальна пухлина NOS. Цифри в дужках — кількість випадків; 4 зразка виявилися неінформативними

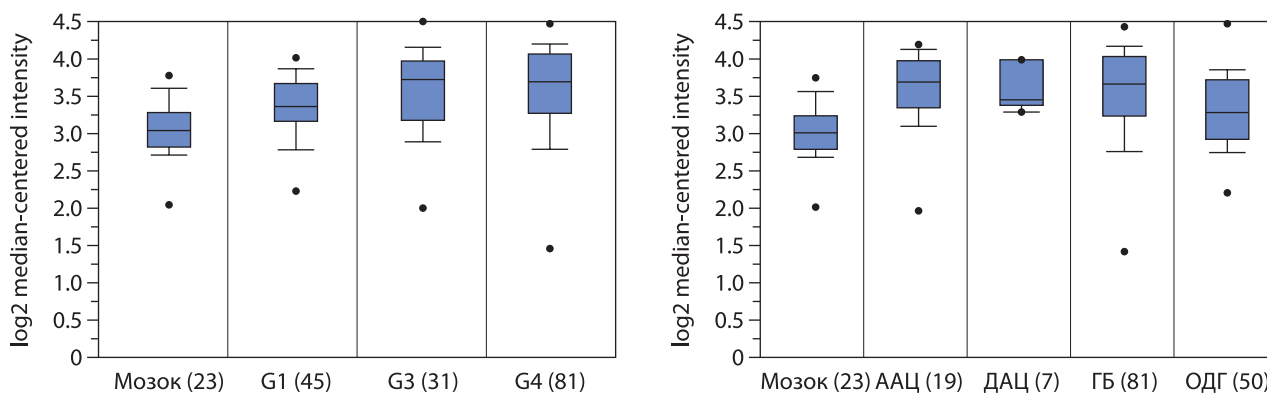


Рис. 7. Відносна експресія гена *RB1* у зразках пухлин головного мозку, згідно даних кПЛР, описаних у [16]: ААЦ — анапластична астроцитома, ДАЦ — дифузна астроцитома, ГБ — гліобластома, ОДГ — олігодендрогліома. В дужках наведено кількість зразків

genome U133 Plus 2.0 Array (рис. 7). Так, у зразках ДАЦ і ААЦ ген *RB1* експресується приблизно на однаковому рівні, як показано і нами (див. рис. 5). Рівень експресії у групах, сформованих за ступенем злоякісності, практично не відрізняється — приблизно 3,25 у.о. у зразках G1 проти 3,5 у.о. у зразках G4 (див. рис. 7, ліва панель), в той час, як у нашій когорті ми показали, що середня експресія гена *RB1* у зразках G2 — 0,19 у.о, а у зразках G4 — 0,13 у.о. (див. рис. 3).

Відомо, що одним із клітинних шляхів, найчастіше інактивованих у клітинах пухлин мозку (і взагалі ЦНС) є шлях RB-E2F [17]. В експериментах *in vitro* та *in vivo* було показано, що відбувається малігнізація астроцитом, якщо інактивується шлях RB-E2F [18]. Більш агресивні гліобластоми характеризуються відсутністю експресії гена *RB1* на рівнях мРНК і протеїна за рахунок гетерозиготних делецій [19]. Таким чином, результати нашого дослідження зразків пухлин головного мозку українських пацієнтів вписуються в загальне напруження, проте тонкі механізми, які відповідають за інактивацію шляху RB-E2F, залишаються невідомими. Зважаючи на отримані результати та невелику кількість випадків новоутворень головного мозку потрібні подальші дослідження для пошуку маркерів для уточненої діагностики та прогнозування перебігу цього важкого захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що направленість змін експресії гена *RB1* на рівні мРНК і протеїна у пухлинах головного мозку в основному співпадають.

2. Виявлено гетерогенність у патерні експресії *RB1* у зразках пілоцитарної, дифузної і анапластичної астроцитом, атипової менінгіоми та гліобластоми, де позитивними були від 20 до 60% пухлин. Експресію гена *RB1* на рівні мРНК і протеїна виявляли в усіх ембріональних пухлинах NOS, пінеобластоми і медулобластомах.

Робота виконана в рамках НДР “Вивчення молекулярних механізмів інгібування росту ембріональних пухлин за рахунок інактивації протеїна MRPS18-2” (№ держреєстрації 0123U100099).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Satgunaseelan L, Sy J, Shivalingam B, Sim HW, *et al.* Prognostic and predictive biomarkers in central nervous system tumours: the molecular state of play. *Pathology* 2024; **56** (2): 158–69. doi: 10.1016/j.pathol.2023.11.003.
2. Malbari F, Lindsay H. Genetics of common pediatric brain tumors. *Pediatr Neurol* 2020; **104**: 3–12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.08.004.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology* 2021; **23** (8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
4. Han PC, Baker TG. Glial and glioneuronal tumors: Navigating the complexity of evolving concepts and new classification. *J Neurol Sci* 2024; **461**: 123058. doi: 10.1016/j.jns.2024.123058.
5. Reznicek J, Sharifai N, Jamshidi P, *et al.* Embryonal and pineal tumours. *Cytopathology* 2024; **35** (5): 561–71. doi: 10.1111/cyt.13350.
6. Behnan J, Finocchiaro G, Hanna G. The landscape of the mesenchymal signature in brain tumours. *Brain* 2019; **142** (4): 847–66. doi: 10.1093/brain/awz044.
7. Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, *et al.* Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-oncology* 2017; **19** (6): 750–61. doi: 10.1093/neuonc/now209.
8. Jiang J, Wang S, Chen Y, *et al.* Immunohistochemical characterization of lymphangiogenesis-related biomarkers in primary and recurrent gliomas: A STROBE compliant article. *Medicine* 2018; **97** (39): e12458. doi: 10.1097/MD.00000000000012458.
9. Shcherbina V, Kovalevska L, Pedachenko E, *et al.* Comparative analysis of the embryonal brain tumors based on their molecular features. *Discov Med* 2023; **35** (178): 733–49. doi: 10.24976/Discov.Med.202335178.69.
10. Raffel C. Medulloblastoma: molecular genetics and animal models. *Neoplasia* 2004; **6** (4): 310–22. doi: 10.1593/neo.03454.
11. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2018; **36** (3): 533–56. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009.
12. Swartling FJ, Bolin S, Phillips JJ, Persson AI. Signals that regulate the oncogenic fate of neural stem cells and pro-

- genitors. *Exp Neurol* 2014; **260**: 56–68. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.01.027.
13. Kovalevska L, Matveeva A, Kashuba E. A role of the RB protein in the support of cell stemness. *Oncology* 2023; **25** (4): 252–61. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.04.245>.
 14. Ajioka I. Coordination of proliferation and neuronal differentiation by the retinoblastoma protein family. *Dev Growth Differ* 2014; **56** (5): 324–34. doi: 10.1111/dgd.12127.
 15. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, *et al.* Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 2002; **415** (6870): 436–42. doi: 10.1038/415436a.
 16. Sun L, Hui AM, Su Q, *et al.* Neuronal and glioma-derived stem cell factor induces angiogenesis within the brain. *Cancer Cell* 2006; **9** (4): 287–300. doi: 10.1016/j.ccr.2006.03.003.
 17. Le Rhun E, Preusser M, Roth P, *et al.* Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Rev* 2019; **80**: 101896. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101896.
 18. Adhikari AS, Sullivan T, Bargaje R, *et al.* Abrogation of Rb tumor suppression initiates GBM in differentiated astrocytes by driving a progenitor cell program. *Front Oncol* 2022; **12**: 904479. doi: 10.3389/fonc.2022.904479.
 19. Chkheidze R, Raisanen J, Gagan J, *et al.* Alterations in the RB pathway with inactivation of RB1 characterize glioblastomas with a primitive neuronal component. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021; **80** (12): 1092–8. doi: 10.1093/jnen/nlab109.

FEATURES OF THE RB1 GENE EXPRESSION IN BRAIN TUMORS

S. Kalman¹, A. Sushnova¹, L. Kovalevska¹,
O. Malysheva², T. Malysheva², E. Kashuba¹

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NASU,

² The State Institution A.P. Romodanov Neurosurgery
Institute of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to determine the features of the RB1 gene expression at mRNA and protein levels in malignant cells of brain neoplasms, as well as to reveal the relationship between the RB1 expression levels and the degree of tumor malignancy. **Object and methods:** Samples of surgical material of 27 patients with brain tumors G2–G4. RB1 gene expression levels were assessed by q-PCR, and the RB protein by immunohistochemistry. The RB1 gene expression pattern in brain tumors was also performed using bioinformatic analysis of the Oncomine and Protein Atlas databases. Statistical analysis was performed using the GraphPadPrism9 program. **Results:** we have found that the expression patterns of the RB1 gene at the mRNA and protein levels in brain tumors are mainly

unidirectional. The RB1 expression pattern showed high heterogeneity in samples of astrocytoma NOS (Not Otherwise Specified): pilocytic G2, diffuse astrocytoma G2–G3, glioblastoma G4, and atypical meningioma (mixed variant) G2, where from 20 to 60% of tumors were positive, while in all embryonic tumors of CNS NOS — pineoblastoma G4 and medulloblastoma G4, RB1 gene expression was detected at the mRNA and protein levels. **Conclusions:** the molecular mechanisms underlying the inactivation of the RB–E2F pathway require further fundamental research to find the causes of brain tumors and markers for improved personalized diagnosis and prognosis of the course of disease.

Keywords: RB protein, brain tumors, astrocytoma, glioma, medulloblastoma, embryonic brain tumors.

Адреса для листування:

Кашуба О.В.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: Kashuba@nas.gov.ua

Одержано: 27.03.2024