

# Nöroşirürji ve Moleküler Genetik

## Neurosurgery and Molecular Genetics

MUSTAFA KEMAL HAMAMCIOĞLU, SEBAHATTİN ÇOBANOĞLU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Edirne

Geliş Tarihi: 12.01.2001 ↔ Kabul Tarihi: 15.04.2001

**Özet:** Moleküler genetikteki son gelişmeler hastalıklara yaklaşımımızı farklı bir yönde etkilemeye başlamıştır. Hücresel tıp kavramı artık yerini moleküler düzeye bırakmıştır. İdiyopatik olarak nitelenen birçok hastalıkta sorunun genetik kökenli olduğu ortaya çıkmıştır. Nörolojik bilimler, genetik çalışmaların yoğun olduğu tıp dallarının başında gelmektedir. Nöroşirürjiyenlerin cerrahi tedavi yöntemlerinin yanısıra yeni genetik tedavi yaklaşımlarını yakından takip etmeleri şart olmuştur. Bu yazıda, moleküler genetik konusunda genel bilgiler verilmiş, nöroşirürjikal hastalıklara genetik yaklaşım ve gen terapileri ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Gen terapisi, moleküler genetik, moleküler nöroşirürji

**Abstract:** Recent advances in molecular genetics have led us to change the conventional strategies for diseases. The initial cellular concept began to give place to the new molecular concept of disease. Many idiopathic diseases are now considered as genetic in origine. Genetic studies are intensifying in all fields of medicine as well as in neurological sciences. Despite surgery, neurosurgeons have therefore to be aware of new treatment modalities of genetic basis. This article provides an overview of the characteristic of molecular genetics, approaches to neurological diseases, and gene therapy.

**Key words :** Gene therapy, molecular genetics, molecular neurosurgery

## GİRİŞ

Moleküler genetik biliminde son yıllarda çarpıcı gelişmeler kaydedilmiştir. Hücresel tıp kavramı yerini moleküler düzeye bırakmaktadır. Haziran 2000 tarihli "İnsan Genom Projesi" ile insan organizmasının şu ana kadar tam bilinmeyen 'giz'leri birer birer ortaya çıkarılarak insan organizmasının karmaşık işleyişini kodlayan mekanizmalar çözümlenmeye başlamıştır (6, 16).

Nörolojik bilimler, genetikteki gelişmelerin yoğun şekilde kullanıldığı bir alandır. Nöroşirürjinin

ilgilendiği birçok hastalıkta genetik patogeneze ve gen terapileri sıkça telaffuz edilmeye başlamıştır (1, 5, 11, 20). Bu yazıda genetik ve moleküler genetikteki temel gelişmeler, klinik nörolojik bilimlerdeki uygulamalar, gen terapileri ve moleküler genetiğin geleceği incelenmektedir.

## TARİHÇE

Bir Agustinyen rahibi olan J. G. Mendel'in 1866'da Brünn - Avusturya'da bezelyeler ile hibridleme deneyleri yaparken ortaya koyduğu kalıtım yasaları genetik biliminin doğuşu olarak

kabul edilir. Ancak Mendel'in çalışmaları ölümünden 12 yıl sonra anlaşılabilmiş ve kalıttaki temel birime 1906'da biyolog W. Bateson tarafından 'gen' adı verilmiştir (6, 10, 16). İlk kromozomun 1876'da tanımlanmasına rağmen bunların genetik ile ilişkisi uzun yıllar anlaşılammıştır. 1944'de DNA molekülünün bulunması ile hareketlenen tıp dünyası bu molekülün çözümlenmesi için 10 yıla yakın beklemek zorunda kalmıştır (16).

J. D. Watson ve F. H. Crick'in 1953 yılında DNA molekülünün yapısını çözümlenmeleri ile çalışmalar hızlanmış, DNA'dan protein oluşumunu sağlayan genetik şifrenin çözümü bunu izlemiştir (6, 16). 1970'de RNA viruslarında, alışılmadık bir enzim kompleksi olan 'reverse transkriptaz' enziminin bulunuşu ile, genetik kodlamanın her zaman DNA > mRNA > protein yönünde değil ters şekilde de olabileceği gösterilmiştir. Moleküler genetikteki ve biyokimyadaki diğer gelişmeler rekombinant DNA teknolojilerinin gelişmesini tetiklemiş ve kromozomlarda genlerin haritalanması yönünde çalışmalar başlamıştır (6, 16).

1988 yılında çok merkezli olarak başlatılan ve geçtiğimiz aylarda bitirilen 'İnsan Genom Projesi' ile insanın genetik materyalinin tamamı çözümlenmek üzeredir. Elde edilecek bu bilgi ile her bir kromozomdaki genlerin lokalizasyonları ve şifreleri deşifre edilmekle beraber hangi genin ne işe yaradığı ancak % 3 oranında çözümlenmiş durumdadır (3, 5, 6, 11, 16).

## GENEL BİLGİLER

İnsan vücudunda yaklaşık 100 trilyon hücre bulunduğu kabul edilmektedir. Her hücredeki DNA kodlarının her birisinde 3.2 milyar karakter bulunmaktadır. Tüm DNA'ların bilgisinin yanyana konulduğunda 61 metre kalınlığında bir kitap oluşturacağı hesaplanmıştır. İnsan DNA'sı şempanzeler ile % 98 oranında benzerlik göstermektedir. DNA, insanlar arasında da % 0.2'lik bir fark gösterir. Bilindiği üzere kalıtımın ana materyali DNA'da bulunur. DNA hücre nükleusundaki kromatinde yerleşmiştir. DNA molekülü, iki polinükleotid zincirinin ortak bir eksen boyunca birbiri üzerine sarılmasıyla oluşan çift sarmal bir yapıdadır. Bu sarmalın çapı 20 ° A'dür ve nükleotid baz çiftlerinden oluşmuştur. DNA sarmalı histon proteinleri ile nükleozom adı verilen yumaklar oluşturur; bunlar da birbiri üzerine yumaklanarak değişik biçimlerdeki kromozomları yaparlar (6, 16).

İnsan vücut hücrelerinde 22 çift otozom ve bir çift cinsiyet kromozomu vardır. Genler, kromozomdaki belirli DNA parçalarıdır. Her gen, kromozomda belirli bir lokalizasyonda bulunur. Bunların da kodlayan (ekson) ve kodlamayan (intron) kısımları bulunmaktadır. Her belirli gendeki DNA parçası önce kendini mRNA'ya replike eder (transkripsiyon). mRNA hücre sitoplazmasına geçer ve burada ribozomlarda bu şifreye uygun protein sentezlenir (translasyon).

Dolayısı ile her gen belirli bir işlevi kontrol etmektedir. Çok hücreli organizmalarda hücreler farklı dokulara farklılaştıklarından, herhangi bir hücrede genetik programın tamamı değil yalnızca bir bölümü aktiftir. Önemli işlevi olan genler farklı organizmalarda çok az değişiklikler ile korunmuşlardır. Bu nedenle gen çalışmaları aslında sadece özel bir türe özgü değildir (6, 16).

Gen haritalarının çıkarılması için birçok farklı metod kullanılmaktadır. Bu metodlarla genlerin kromozom üzerindeki lokalizasyonu, DNA diziliminin tespiti ve genin işlevi ortaya çıkarılmaktadır. Bu fiziksel haritalamanın hastalıklara uygulanışında ise öncelikle o hastalıkla ilişkili aday gen tanımlanmakta, sonra da bu aday geni taşıyan hastada mutasyonlar gösterilmektedir (1, 6, 15, 16).

Normal hücre işleyişi sırasında genetik materyal kararlı bir dinamik halinde bulunmaktadır. Buna rağmen her hücrede günde 10 binden fazla DNA baz çiftinin mutasyona bağlı hasarlandığı bilinmektedir. Ortaya çıkabilen genetik aksaklıklar hücre içi düzenleyici sistemler tarafından giderilir. Bu mekanizmadaki aksaklık halinde ise patolojik bir durum ortaya çıkabilir, yada hücre ölür (6, 15, 16).

İnsan neoplazilerinin % 80 - 90'ında DNA hasarı söz konusudur. Hücre içi düzenleyici önemli sistemlerden birisi 'tümör süpresör genler'dir. Bu genlerden en çok bilineni p53 geni'dir ve santral sinir sistemi ile ilişkili birçok tümörün oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (15). Santral sinir sistemi tümörlerinde rol oynayan tümör süpresör genler Tablo: 1'de verilmiştir. Normal bir hücrenin kontrolden çıkmasına neden olabilen bir diğer genetik faktör de 'onkogen'lerdir. Santral sinir sistemi tümörlerinin oluşumunda rol oynayan onkogenlerin bir kısmı Tablo 2'de görülmektedir (1, 6, 15, 16, 18).

Eskiden bu yana bilinen ancak klinik kullanımını son zamanlarda mümkün hale gelen 'kök hücreler', genetiğin vardığı son noktadır (3, 4). Belirli ortam ve faktörlerce, gerekli somatik hücreye

dönüştürülebilen kök hücreler ile restoratif tedavi yapılması mümkün olabilecektir. Santral Sinir Sistemi SSS gibi yenilenme kabiliyetinin yok denilecek kadar az olduğu sistemlerde kök hücreler, birçok fonksiyonun yeniden kazanılabilmesi demektir. Bu amaçla birçok ülkede 'dondurulmuş embriyonik kök hücre bankası' kurulmaktadır. Kök hücre biyolojisi ve immünolojisindeki gelişmeler ile önümüzdeki 10 - 20 yıl içinde organ nakilleri yerini kök hücre nakli ile 'restorasyon yöntemi'ne bırakabilecektir (1, 3-6, 11, 15, 16, 19, 26).

Tablo 1: Santral sinir sistemi tümörlerinde rol oynayan tümör süpresör genler (15).

Tümör Süpresör Gen	Özellik
P53	Kromozom 17'de bulunur. Astrositomların oluşumunda ve progresyonunda rol oynar.
RB gen lokusu	Kromozom 11'de bulunur. Glioblastoma multiforme oluşumunda rol oynar.
'merlin'	Kromozom 22'de yer alır.
APC, MCC, DCC	Turcot sendromunda rol oynarlar.
PENT, MMACA1	Kromozom 10'da bulunur. Glioblastoma multiforme oluşumunda rol oynar.
P73	Kromozom 1'de bulunur. Nöroblastomada rol oynar.

## NÖROLOJİK BİLİMLER VE GENETİK

Santral sinir sistemi hastalıkları, eskiden bu yana genetikçilerin yoğun ilgisini çekmektedir. Birçok kalıtsal hastalıkta kromozom anomalileri saptanmış, son yıllarda her bir hastalık için defektli genlerin lokalizasyonları belirlenmiştir.

Tablo 2: Santral sinir sistemi tümörlerinin oluşumunda rol oynayan onkogenler (15, 18).

Onkogen	Tümör
n-myc	Nöroblastom, medülloblastom.
Fos	Teratokarsinom, embriyonel Ca.
Erb b	Gliom, nöroblastom, meningiom.
Neu	Glioblastom.
n-ras	Nöroblastom.
Src	Astrositom.
Sis	Glioblastom, fibrosarkom.
Ros	Glioblastom.
Gli	Glioblastom.

Bazı nörolojik hastalıklardaki güncel genetik çalışma sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir (1, 5, 6, 11, 12, 14-21, 26). Özellikle santral sinir sistemi onkolojisinde tümör genetiği ile ilişkili ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve birçok tümör tipi için kromozomal anomaliler, tümör süpresör gen bozuklukları ve onkogenlerin varlığı tanımlanmıştır (Tablo 4) (1, 11, 15, 18). Bu bilgilerin kapsamı her gün genişlemektedir.

Genetiğin yoğun olarak uğraştığı ateroskleroz ve diabetes mellitus gibi bazı sistemik hastalıkların etiopatogenezindeki değişiklikler, bu hastalıkların santral sinir sistemi komplikasyonlarını da en az düzeye indirebilecektir.

Tablo 3: Bazı nörolojik hastalıklardaki güncel genetik çalışma sonuçları (1, 14, 15, 17, 21).

Hastalık	Kromozom	Gen / Protein
Nöral tüp defektleri	Çeşitli	P53, PAX3, MTHFR
Anevrizmal subaraknoid kanama	Çeşitli	PLC - delta1 ?, endoglin ?
Alzheimer hastalığı	21, 14, 1	Presenilin 1 ve 2, amiloid β
Huntington hastalığı	4	Bilinmiyor
Nörofibromatozis	17, 22	Nörofibromin
Tuberoz skleroz	9, 11	Tuberin
Friedreich ataksisi	9	Bilinmiyor
Spinocerebellar ataksi	6	Bilinmiyor
Duchenne ve Becker muskuler distrofileri	X	Distrofin
Myotonik distrofi	19	Bilinmiyor
Von - Hippel Lindau sendromu	2, 3	Bilinmiyor
Charcot - Marie - Tooth hastalığı	1, 17	Bilinmiyor

Tablo 4: Nöro – onkolojide genetik çalışmaların sonuçları (15, 20).

Tümör tipi	Kromozom anomalisi	Onkogen
Glioblastoma multiforme	10q	EGFR, gli, c-erbB1, ros 1, proto-onkogenler
Anaplastik astrositom	7, 10	EGFR, gli, c-erbB1, N-myc
Astrositom	9, 17, 22	EGFR
Ependimom	6, 7, 9, 10, 22	Viral onkoproteinler ?
Oligodendrogliom	19, Y	
Mikst gliom	19, Y	
PNET, medülloblastom	1, 6, 11, 16	N-myc, c-myc, EGFR
Nöroblastom	P73	N-myc
Akustik nörinom	17, 22	Nörofibromin
Meningiom	1, 3, 8, 12, 14, 22, Y	C-fos, myc, C-erb, B1, sis, merlin, Ha <sup>ras</sup>
Anaplastik meningiom	14	
Kavernom	7	
Hipofiz adenomu	1, 4, 7, 11, 19, X	Hst, gsp, fos

## GEN TERAPİSİ

Santral sinir sistemi hastalıklarına yönelik gen terapisi uygulamaları hergün çeşitlilik kazanmaktadır. Bu terapiler; tümörler, nörodejeneratif hastalıklar, vasküler hastalıklar, nörotravma ve spinal dejeneratif hastalıklarda yoğunlaşmaktadır (2, 7 - 9, 11, 13, 15, 20-22, 25, 27, 28). Başlıca gen terapileri şunlardır:

### 1. Beyin tümörlerinde gen terapisi:

Hasara uğrayan genin değiştirilmesi yada güçlendirilmesi ideal tedavi yöntemidir, günümüz teknolojisinde uygulanabilmesi mümkündür ancak henüz pratik kullanıma girememiştir. Günümüzde malign beyin tümörleri tedavisinde cerrahi + radyoterapi + gen terapisi ve adaptif immünoterapi (TGF- $\beta$ ) artık rutinleşmeye başlamıştır (9, 15, 20, 27, 28). Beyin tümörlerinin genetik tedavisinde günümüzde uygulanan başlıca yöntemler şunlardır.

a) Spesifik tümörüsidal etki gösteren bir toksik genin selektif olarak tümör hücrelerine iletimi ile sitolitik etki sağlanması. Günümüzde en çok çalışılan ve hedefe yönelik uygulamadır (15, 27).

b) Selektif olarak tümör hücrelerine viral bir vektör aracılığı ile ulaştırılan suisid bir genin özel bir enzim yapmasını sağlayarak sistemik olarak uygulanan kemoterapötik ile tümör spesifik kemoterapi uygulanması (gene – directed enzim prodrug -suicide gene- therapy) (GDEPT). Bu amaçla Herpes Simpleks virüsü timidin kinaz enzim geni

kullanılır ve hastaya gansiklovir uygulanır. Böylece glial tümör tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (7, 8, 15, 27, 28).

c) Tümör hücrelerine potansiyel terapötik genlerin transferi. Bu genler; ön ilaç aktivasyonu yapabilirler (HSV-tk, gpt, CYP2B1 gibi), immün yanıtı kuvvetlendirebilirler (IL-4, GM-CSF gibi), maligniteyi suprese edebilirler (p53, merlin gibi), programlı hücre ölümü – apoptozis- sağlayabilirler (bcl-2, bax, crmA gibi) yada toksik protein kodlayabilirler (DT-A gibi) (15, 27).

d) Antisens stratejileri ve antianjiogenik gen terapisi ile tümör beslenmesinin bozulması (9, 15, 20, 27).

### 2. Santral sinir sistemine global gen replasman tedavisi :

Enzim eksikliklerine bağlı kalıtsal nörodejeneratif hastalıklarda uygulanır. Nöronlara ve glial hücrelere viral vektör sistemleri ile uzun süreli nontoksik gen iletimi yapılır. Alternatif olarak nöral kök hücreleri de kullanılmaktadır (17, 27).

### 3. Lokalize restoratif gen terapisi:

Geç başlangıçlı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılır. Kök hücreler veya genetik olarak modifiye edilmiş hücreler lokal veya sistemik olarak uygulanırlar. Bu tedavi yönteminden özellikle Parkinson hastalığının tedavisinde yararlanılmaktadır (4, 13, 17, 27). Lokal tedavide stereotaksi, sistemik tedavide viral vektörler, plasmid – DNE – lipofektin kompleksi kullanılır.

Alzheimer hastalığında amyloid  $\beta$  ve apolipoprotein E4 oluşumuna yönelik restoratif gen terapileri planlanmaktadır. Yine bu hastalıktaki kromozom 14 - presenilin 1 ve kromozom 1 - presenilin 2 genlerine yönelik terapiler hedeflenmiştir (1, 17, 26).

Travmatik omurilik yaralanması olan deneklerde lokalize kök hücre uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (4, 5, 27).

#### 4. İskemi ve strokta gen terapisi:

Terapötik gen uygulaması ile iskemik yaralanmadaki programlı hücre ölümünden korunmak mümkün olabilecektir. Hemostaz ile ilişkili maddelerin (TPA ve PAI-1 gibi) gen hedefleme ve genetik transfer ile kontrolü bu konudaki temel yaklaşımdır (23-25, 27).

İskemi sırasında oluşan inflamatuvar mediatörlerden korunma da planlanmıştır. Serebral arterlerin adventisiasında adenovirüs vektörleri ile yapılan genetik manüplasyon ile nitrik oksit üretimi etkilenmiş ve spontan hipertansif deneklerde kan basıncı düşürülerek serebral hasarlanma azaltılmıştır.

#### 5. Diğer gen terapi yaklaşımları:

Kemoterapi uygulanan hastalarda ilaç rezistans genlerinin transferi ve monoklonal antikor gen transferi alternatif genetik terapi yaklaşımlarıdır (26).

Glial tümörler için uygulanan gen terapisi yöntemleri çok merkezli bir çalışma şeklinde yaklaşık 2000 hastaya uygulanmış durumdadır. Bu tedavinin rutin kullanıma girmesi için kısa bir zaman kaldığı düşünülmektedir. Deneysel tümör modellerinin in vivo ortamı yeterince yansıtmaması, gen terapilerinin başarıya ulaşmasını geciktirmektedir (9, 15).

### GELECEK

Genetik bilimindeki hızlı gelişmeler şimdiden bu konuda ipuçları vermekle beraber bazı çekinceleri de beraberinde getirmektedir. Klonlama yani bir bireyin genetik ikizinin (tümünün yada bazı parçalarının) laboratuvar ortamında üretilmesi, tıbbi yönden heyecan verici bir uygulama olmakla beraber kötü niyetli kişilerin elinde elim sonuçlar doğurabilir. Yine bir toplumun genetik datasının incelenmesi genetik ayrımcılığı ve olası gene özel ilaç üretimleri ile (bu konuyla uğraşan bilime farmakogenomik de denilmektedir) genetik emperyalizm söz konusu olabilecektir. Bununla beraber hastanın dokusuna

uygun yapay organ yada doku üretimi ve kök hücrelerin yaygın kullanımı bu konudaki en umut verici gelişmelerdir (3, 4).

Tüm hekimler açısından eski 'hücre sel tıp' anlayışının yerine 'moleküler tıp' kavramına adapte olmak artık kaçınılmaz hale gelmiştir. Klinik ve cerrahiye uğraşan nöroşirürjiyenlerin genetikteki bu gelişmeleri yakından izlemeleri, hastalara tedavi seçenekleri sağlamada daha geniş bir düşünce ufku sağlayabilir.

**Yazışma Adresi:** Dr. Mustafa Kemal Hamamcıoğlu  
Posta Kutusu : 23  
22001 EDİRNE  
Tel : +90-284-235-2819  
Faks : +90-284-235-1651  
mkemalh@ttnet.net.tr  
mkemalh@hotmail.com

### KAYNAKLAR

1. Alberts MJ, Graffagnino C, Strittmatter WJ, Roses AD: Advances in molecular genetics in relation to neurogenetic diseases. Wilkins RH, Rengachary SS (ed's), Neurosurgery, cilt I, ikinci baskı, New York: McGraw-Hill, 1996:501-513 içinde
2. Alden TD, Pittman DD, Beres EJ, Hankins GR, Kallmes DF, Wisotsky BM, Kerns KM, Helm GA: Percutaneous spinal fusion using bone morphogenetic protein-2 gene therapy. J Neurosurg 90(1):109-14, 1999
3. Alsan S: Yeni binyılın tedavi araçları: kök hücreler. Bilim ve Teknik 5:34-40, 2000
4. Alsan S: Kök hücrelerin tıpta kullanımı. Bilim ve Teknik 5:42-47, 2000
5. Ausmann JA: The future of genetics and neurosurgery: an interview with a geneticist. Surg Neurol 49(3):348-9, 1998
6. Başaran N: Tıbbi Genetik, 6. Baskı, Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi, 1996, 5-74 s.
7. Colak A, Goodman JC, Chen SH, Woo SL, Grosman RG, Shine HD: Adenovirus-mediated gene therapy for experimental spinal cord tumors: tumoricidal efficacy and functional outcome. Brain Res 691(1-2):76-82, 1995
8. Colak A, Goodman JC, Chen SH, Woo SL, Grosman RG, Shine HD: Adenovirus-mediated gene therapy in an experimental model of breast cancer metastatic to the brain. Hum Gene Ther 6(10):1317-22, 1995
9. Engelhard HH: Gene therapy for brain tumors: the fundamentals. Surg Neurol 54(1):3-9, 2000
10. Haas LF: Gregor Johann Mendel (1822-84). J Neurol Neurosurg Psychiatry 64(5):587, 1998
11. Harding AE: Clinical and molecular neurogenetics in neurosurgery. Adv Tech Stand Neurosurg 20:81-104, 1993
12. Hunter AG: The genetics of congenital malformations. Clin Neurosurg 30:139-56, 1983
13. Kelly PJ: Stereotactic procedures for molecular

- neurosurgery. *Exp Neurol* 144(1):157-9, 1997
14. Melvin EC, George TM, Worley G, Franklin A, Mackey J, Viles K, Shah N, Drake CR, Enterline DS, McLone D, Nye J, Oakes WJ, McLaughlin C, Walker ML, Peterson P, Brei T, Buran C, Aben J, Ohm B, Bermans I, Qumsiyeh M, Vance J, Pericak-Vance MA, Speer MC: Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg* 32(1):1-9, 2000
  15. Ohtar N: Nöro-Onkoloji – 1 (Kuramsal Yaklaşım), Birinci Baskı, İzmir: Açılım Yayıncılık, 1998, 1-17, 145-54 s.
  16. Passarge E: Renkli genetik atlası, Birinci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, 2-77 s.
  17. Roses AD: Molecular genetics of neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6(1):34-9, 1993
  18. Raley HE: Oncogenes and nervous system tumors. Wilkins RH, Rengachary SS (ed's), *Neurosurgery*, cilt I, ikinci baskı, New York: McGraw-Hill, 1996:655-671 içinde
  19. Rutka JT, Taylor M, Mainprize T: Molecular biology and neurosurgery in the third millennium. *Neurosurgery* 46(5):1034-51, 2000
  20. Santarius T, Kirsch M, Rossi ML: Molecular aspects of neuro-oncology. *Clin Neurol Neurosurg* 99(3):184-95, 1997
  21. Schievink WI: Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40(4): 651-63, 1997
  22. Schievink WI: Genetics and aneurysm formation. *Neurosurg Clin N Am* 9(3):485-95, 1998
  23. Takenaka K, Sakai H, Yamakawa H, Itoh T, Murase S, Yamakawa H, Okumura A, Nishimura Y, Andoh T, Nakashima S, Nozawa Y, Sakai N: Analysis of phospholipase C gene in patients with subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial saccular aneurysm. *Neurol Res* 21(4):368-72, 1999
  24. Takenaka K, Sakai H, Yamakawa H, Yoshimura S, Kumagai M, Yamakawa H, Nakashima S, Nozawa Y, Sakai N: Polymorphism of the endoglin gene in patients with intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 90(5):935-8, 1999
  25. Wehl C, Macdonald RL, Stoodley M, Lüders J, Lin G: Gene therapy for cerebrovascular disease. *Neurosurgery* 44(2):239-53, 1999
  26. Westphal M, Gerosa M, Fahlbusch R: The role of molecular biology in neurosurgery. *Acta Neurochir* 138(6):771-5, 1996
  27. Zlokovic BV, Apuzzo ML: Cellular and molecular neurosurgery: pathways from concept to reality—part I: target disorders and concept approaches to gene therapy of the central nervous system. *Neurosurgery* 40(4):789-804, 1997
  28. Zlokovic BV, Apuzzo ML: Cellular and molecular neurosurgery: pathways from concept to reality—part II: vector systems and delivery methodologies for gene therapy of the central nervous system. *Neurosurgery* 40(4):805-13, 1997