

## Molekularna charakterystyka nowotworowych komórek macierzystych i progenitorowych rdzeniaka

### Molecular characteristics of cancer stem cells and progenitors in medulloblastoma

Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 42 675 76 29, e-mail: magdalena.zakrzewska@umed.lodz.pl

Praca finansowana z grantu MNiSW, nr N401 180 32/3580

#### Streszczenie

Rdzeniak (*medulloblastoma*, MB) jest w populacji dziecięcej najczęstszym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia zarodkowego. W ostatnich latach, głównie w oparciu o profilowanie genomowe, wyróżniono kilka podtypów molekularnych tego nowotworu, co wskazuje na jego niejednorodne pochodzenie komórkowe. Głównymi źródłami komórek prekursorowych rdzeniaka są zewnętrzna warstwa ziarnista mózdzku (*external granular layer*, EGL) oraz komórki warstwy okołokomorowej (*cerebellar ventricular zone*, CVZ). Wśród innych struktur mogących je zawierać wymienia się istotę białą mózdzku, dół równoległoboczny oraz glej gwiaździsty Bergmanna. Neuralne komórki macierzyste i/lub progenitorowe obecne w tych obszarach charakteryzują zachowanie zdolności do samoodnowy i wielokierunkowego różnicowania oraz zdolność do tworzenia neurosfer. Zachodzące w nich zmiany molekularne przyczyniają się do ewolucji w kierunku nowotworowych komórek macierzystych (*tumour stem cells*, TSC). Jedną z cech większości nowotworowych komórek macierzystych jest dodatni odczyn na obecność białka CD133, obserwowany także w pewnej populacji komórek rdzeniaka. Ponadto w utkaniu rdzeniaka stwierdza się obecność komórek CD133-negatywnych zachowujących właściwości nowotworowych komórek macierzystych, ale pozbawionych zdolności do tworzenia neurosfer. Markerem ich obecności w rdzeniaku miałyby być ekspresja genu *ATOH1*. Wśród innych molekularnych czynników identyfikujących nowotworowe komórki macierzyste w tym nowotworze wymieniano produkty białkowe genów *FUT4*, *CXCR4*, *NGFR*, *CALB1*, *OTX2*, *SOX2* i *SOX9*. Właściwa identyfikacja nowotworowych komórek macierzystych i/lub progenitorowych stanowi podstawę do definiowania nowych celów terapeutycznych i ukierunkowanego leczenia dzieci z tym wysoce złośliwym nowotworem.

**Słowa kluczowe:** dzieci, komórki macierzyste, komórki progenitorowe, leczenie, rdzeniak

#### Summary

Medulloblastoma is the most common type of embryonal tumours in paediatric population. Recently, on the basis of modern molecular analyses comprising gene expression profiling several molecular subtypes of that tumour were described. One of the conclusions from such studies is plausible different cellular origin of medulloblastoma with various molecular profiles. Up to now two main origins of precursors were proposed for this type of tumour, external granule layer (EGL) and cerebellar ventricular zone (CVZ). Recently other structures containing such cells (white matter of the cerebellum, rhombic lip, Bergmann glia) were also identified. Neural stem cells and/or progenitors existing within those regions have capacity to self-renew, multilineage differentiation and tendency to neurosphere formation. Molecular alterations of precursor cells can transform them into tumour stem cells (TSC). TSC, like normal stem cells frequently expresses CD133 protein, what was observed also in medulloblastoma. Moreover, CD133-negative cells without neurosphere-like formation were also detected. Expression of *ATOH1* gene was proposed for identification of this type of cells. Among other markers of TSC in medulloblastoma, expression of *FUT4*, *CXCR4*, *NGFR*, *CALB1*, *OTX2*, *SOX2* and *SOX9* genes was mentioned. Proper identification of tumour stem cells and progenitor cells in this high grade tumour may become useful for individualizing of the therapy in children with medulloblastoma.

**Key words:** children, medulloblastoma, progenitors, stem cells, treatment

Rdzeniak (*medulloblastoma*, MB) jest najczęstszym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia zarodkowego o wielokierunkowym różnicowaniu występującym w populacji dziecięcej<sup>(1)</sup>. W ostatnich latach, głównie w oparciu o profilowanie genomowe, wyróżniono kilka podtypów molekularnych tego nowotworu, m.in. dwie główne podgrupy związane z aktywacją komórkowych szlaków sygnałowych WNT i SHH. Aktywacja różnych szlaków sygnałowych w przebiegu onkogenezy rdzeniaka wskazuje na jego niejednorodne pochodzenie. Ten heterogenny nowotwór w obrębie utkania tkankowego zawiera komórki o różnorodnych funkcjach, w tym także komórki macierzyste (*stem cells*, SC).

Głównymi źródłami tego rodzaju komórek w rdzeniaku są zewnętrzna warstwa ziarnista mózdzku (*external granular layer*, EGL) oraz komórki warstwy okołokomorowej (*cerebellar ventricular zone*, CVZ). Neuralne komórki macierzyste i/lub progenitorowe obecne w tych obszarach charakteryzują zachowanie zdolności do samoodnowy i wielokierunkowego różnicowania, zdolność do tworzenia neurosfer i obecność odczynu dla podstawowego ich markera – glikoproteiny CD133. Oprócz tych dwóch stosunkowo dobrze udokumentowanych stref anatomicznych jako źródła komórek macierzystych i/lub progenitorowych wymienia się także istotę białą mózdzku, komórki położone w obrębie dołu równoległobocznego dające początek jądom mózdzku oraz komórki glejowe Bergmanna, które, podobnie jak inne komórki gleju gwiaździstego, zachowują cechy komórek macierzystych<sup>(2-4)</sup>.

Zmiany molekularne, do których dochodzi w neuralnych komórkach macierzystych i komórkach progenitorowych, są bezpośrednią przyczyną pojawienia się komórek o fenotypie nowotworowych komórek macierzystych (*tumour stem cells*, TSC), które uważa się za kluczowe dla procesów rozpoczynających transformację nowotworową. Istnieją także przesłanki sugerujące możliwość pochodzenia nowotworowych komórek macierzystych rdzeniaka od komórek zróżnicowanych. Teoria ta opiera się na pozytywnych wynikach badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, w trakcie których ze zróżnicowanych neuronów uzyskano wzrost siatkówczaka, innego nowotworu pochodzącego z komórek zarodkowych<sup>(5-8)</sup>.

Wydaje się zatem, że to właśnie prawidłowe komórki macierzyste są głównym celem dla mutagenów. Komórki te dzięki dużej zdolności do samoodnowy są istotnym elementem wpływającym na progresję procesu nowotworowego. Należy się także spodziewać, że mogą mieć znaczący wpływ na odpowiedź terapeutyczną. Eliminacja nowotworowych komórek macierzystych może zatem stanowić istotny aspekt w procesie leczniczym<sup>(9-11)</sup>. Etap ten jednak musi być poprzedzony ich właściwą identyfikacją w oparciu o cechy molekularne i/lub immunofenotypowe.

Obecność nowotworowych komórek macierzystych będących źródłem rdzeniaka została potwierdzona w wielu niezależnych badaniach, a zidentyfikowanie tego rodzaju komórek w utkaniu nowotworu stało się znaczącym krokiem w zrozumieniu jego biologii. Przyczyniło się to także do podjęcia prób wykorzystania tej wiedzy do określenia przyczyn niepowodzeń terapeutycznych<sup>(10,12-14)</sup>.

Jedną z cech wyróżniających większość nowotworowych komórek macierzystych, jak również prawidłowych komórek macierzystych, jest obecność odczynu dla śródbłonowego białka CD133, kodowanego przez gen *PROM1*<sup>(10,15)</sup>. Początkowo białko to było opisywane jako marker nowotworowych komórek macierzystych w nowotworach układu krwiotwórczego. Następnie obecność komórek CD133-pozytywnych potwierdzono także w pierwotnych nowotworach o wysokim stopniu złośliwości rozwijających się w OUN. Analizy takie w większości przypadków dotyczyły *glioblastoma*, dla którego opisano także związek pomiędzy obecnością glikoproteiny CD133 a radioopornością i gorszym rokowaniem<sup>(16,17)</sup>.

Z tego też względu pierwsze próby poszukiwania nowotworowych komórek macierzystych w utkaniu rdzeniaka skupiały się na potwierdzeniu obecności komórek CD133-pozytywnych. Badania prowadzone na liniach komórkowych rdzeniaka oraz na materiale pochodzącym z guzów pierwotnych potwierdziły obecność frakcji komórek wykazujących cechy neuralnych komórek macierzystych CD133-pozytywnych tworzących neurosfery. Tego rodzaju komórki w analizowanych dotychczas rdzeniakach były umiejscowione przede wszystkim w sąsiedztwie komórek śródbłonka drobnych naczyń krwionośnych, które stanowiły dla nich specyficzną niszę dostarczającą czynników wzrostowych i elementów podporowych niezbędnych do podtrzymania ich funkcji<sup>(18)</sup>.

Znaczenie obecności markera CD133 w komórkach rdzeniaka nie jest do końca ustalone i wciąż trwają badania mające ustalić jego ewentualną przydatność kliniczną. W badaniach *in vitro* (linia komórkowa DAOY) wykazano związek pomiędzy nadmierną ekspresją genów *MMP9* i *MMP14* a stopniem inwazyjności, radioopornością i zdolnością do tworzenia przerzutów poprzez neurosfery CD133-pozytywne. Związek ten, zaobserwowany przez zespół Annabi i wsp., został zinterpretowany jako potencjalna możliwość wykorzystania hamowania aktywności tych białek przy opracowywaniu terapii celowanej<sup>(19)</sup>. Metaloproteiny *MMP9* i *MMP14* są enzymami o istotnym znaczeniu w rozwoju wielu nowotworów, gdzie odgrywają rolę czynników degradujących kolagen błony podstawnej naczyń i macierzy zewnątrzkomórkowej. Przyczynia się to do niekontrolowanego wzrostu, migracji i inwazyjności komórek nowotworowych oraz wiąże się z tendencją do tworzenia odległych przerzutów.

Kolejnym elementem, który może być wykorzystany w trakcie opracowywania terapii nakierowanej na eliminację nowotworowych komórek macierzystych, są blokery szlaku sygnałowego NOTCH ulegającego aktywacji w komórkach CD133-pozytywnych<sup>(6)</sup>. Wskazuje się także na celowość uwzględnienia w leczeniu dzieci z rdzeniakiem elementów terapii antyangiogennej ze względu na koncentrację komórek CD133-pozytywnych w okolicy naczyń krwionośnych<sup>(18)</sup>.

W ostatnim czasie w piśmiennictwie pojawiło się doniesienie, którego celem była analiza związku pomiędzy ekspresją genu *PROM1* a przebiegiem choroby u dzieci z rdzeniakiem. Grupa Raso i wsp. wykazała na podstawie badań 45-osobowej grupy chorych istotny statystycznie związek pomiędzy podwyższonymi poziomami ekspresji genu a niekorzystnym rokowaniem

oraz tendencją do tworzenia przerzutów. Ze względu na wieloczynnikowe pochodzenie rdzeniaka tego rodzaju wyniki mogą mieć znaczenie głównie jako dodatkowy element pozwalający na precyzyjną ocenę ryzyka choroby nowotworowej i podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych<sup>(14)</sup>.

Obecnie wiadomo, że marker CD133 nie jest jedynym czynnikiem pozwalającym na identyfikację nowotworowych komórek macierzystych stanowiących źródło nowotworu. Obecność komórek CD133-negatywnych zachowujących właściwości nowotworowych komórek macierzystych wykazano dotychczas w *glioblastoma* i rdzeniaku<sup>(20,21)</sup>. Komórki te, w odróżnieniu od komórek CD133-pozytywnych, pozbawione są zdolności do tworzenia neurosfer, a markerem ich obecności w rdzeniaku miałyby być ekspresja genu *ATOH1*, będącego markerem neuralnych progenitorów, i ekspresja antygenu CD15 kodowanego przez gen *FUT4*<sup>(21,22)</sup>. Gen *ATOH1* koduje białko zawierające motyw heliks-pętla-heliks, aktywujące transkrypcję poprzez kasetę E (*E box*), związane z rozwojem układu nerwowego. Gen kontroluje proliferację, różnicowanie i migrację prekursorowych komórek zewnętrznej warstwy ziarnistej mózdzku, różnicowanie komórek neuralnych, a także wiele procesów metabolicznych, w tym biogenezę rybosomów. Zachodzi to głównie poprzez modulację aktywności szlaków sygnałowych NOTCH i SHH oraz kontrolę aktywności ponad 50 genów, m.in. *GLI2*, *CCND2*, *PTCHD2*, *MXD3*, *MXD4* i *MYCN*<sup>(22-24)</sup>. Nadekspresja genu przede wszystkim wiąże się z dużym potencjałem proliferacyjnym i progresją rdzeniaka, podczas gdy do jego zapoczątkowania oprócz nadekspresji genu niezbędna jest także aktywacja szlaku SHH<sup>(25)</sup>.

Ekspresja antygenu CD15, będącego drugim markerem tych komórek, zachodzi w OUN zarówno w komórkach macierzystych, jak i zróżnicowanych. Read i wsp. wykazali, że komórki charakteryzujące się nadmierną ekspresją genów *ATOH1* i *FUT4* są odporne na czynniki proapoptotyczne i różnicujące. Subpopulacja ta została przez autorów określona mianem progenitorowych komórek rdzeniaka, posiadających znacznego stopnia zdolność do propagacji nowotworu w modelach zwierzęcych genetycznie zbliżonych do podtypu desmoplastycznego/guzkowego rdzeniaka<sup>(21)</sup>. Ten podtyp histologiczny nowotworu umiejscowiony jest głównie w obrębie półkul mózdzku, a za źródło jego pochodzenia uważa się neuralne komórki prekursorowe zewnętrznej warstwy ziarnistej mózdzku<sup>(26)</sup>. Zgodnie z klasyfikacją molekularną rdzeniaka charakteryzuje się on aktywacją szlaku SHH, czego konsekwencją jest nadmierna

proliferaacja komórek warstwy ziarnistej. Wśród markerów molekularnych zlokalizowanych tam komórek macierzystych i/lub progenitorowych oprócz wspomnianych już genów *ATOH1* i *FUT4* wymieniano także geny *CXCR4* i *NGFR*. Białko CXCR4 kontroluje przebieg cyklu komórkowego oraz odpowiada za procesy migracji komórek. NGFR to białko z rodziny neurotrofin i ich receptorów będące kluczowym elementem kontrolującym procesy rozwojowe mózdzku. W procesach neurogenety odgrywa podwójną rolę. W obecności różnych neurotrofin jest zaangażowane w indukcję apoptozy, a po utworzeniu kompleksów z receptorami z rodziny Trk stymuluje procesy proliferacyjne. Aktywność NGFR jest niezbędna do wzrostu liczby synaps i rozgałęzień dendrytycznych. Nadekspresja genu, obecna zwłaszcza w obszarach o wzmożonej proliferacji, była związana z silnym odczynem dla markera proliferacji komórek Ki-67 i z progresją procesu nowotworowego. Komórki rdzeniaka charakteryzujące się obecnością białka NGFR nie wykazywały obecności białka CD133.

Ostatnio opisano zachowanie ekspresji *NGFR* w niewielkiej grupie rdzeniaków klasycznych, co rzuca cień na podnoszony często związek pomiędzy obecnością tej zmiany a podtypem desmoplastycznym/guzkowym. Barnes i wsp. tłumaczą tę obserwację możliwością klonalnego rozwoju komórek resztkowych wywodzących się z warstwy ziarnistej mózdzku<sup>(27)</sup>.

Źródłem rdzeniaków zlokalizowanych w linii środkowej mózdzku mają być z kolei komórki warstwy okołokomorowej. Za markery komórek macierzystych i/lub progenitorowych tej okolicy uważa się czynniki transkrypcyjne z rodziny NEUROD i białka wiążące wapń, kalbindyny, w tym produkt genu *CALB1*. Nadekspresja tych białek wiązała się z niekorzystnym przebiegiem klinicznym podtypu klasycznego rdzeniaka. Część nowotworów, które nie wykazywały podwyższonych poziomów *CALB1*, zachowywała nadekspresję czynnika transkrypcyjnego *OTX2*, obecnego w zewnętrznej warstwie ziarnistej mózdzku. Ekspresja *OTX2* wykazywała dodatnią korelację z obecnością nisko zróżnicowanych komórek o dużym potencjale proliferacyjnym i cechami anaplazji. W procesy regulacyjne tych komórek oraz wzrost rdzeniaka oprócz genu *OTX2* zaangażowany jest prawdopodobnie gen *BMI1*. Przemawia to za możliwością pochodzenia części rdzeniaków klasycznych, których przyczyną powstania są mechanizmy molekularne inne niż aktywacja szlaku SHH, również z komórek warstwy ziarnistej<sup>(6,28-30)</sup>.

Kolejnymi opisanymi dotychczas markerami nowotworowych komórek macierzystych są geny *SOX2* i *SOX9*. Sutter i wsp.

Obszar anatomiczny	Podtyp histologiczny	Lokalizacja	Zmiany molekularne	Aktywacja szlaków sygnałowych
Zewnętrzna warstwa ziarnista (część przednia)	Desmoplastyczny/guzkowy	Półkule mózdzku	↑ <i>NGFR</i> ↑ <i>ATOH1</i> ↑ <i>CXCR4</i> ↑ <i>IGF-2</i> ↑ <i>FUT4</i>	<i>SHH</i> <i>NOTCH</i>
Zewnętrzna warstwa ziarnista (część tylna)	Klasyczny	Linia środkowa mózdzku	↑ <i>OTX2</i> ↑ <i>BMI1</i>	<i>MYC</i>
Warstwa okołokomorowa	Klasyczny	Linia środkowa mózdzku	↑ <i>OTX2</i> ↑ <i>CALB1</i>	<i>WNT</i> <i>NOTCH</i>

Tabela 1. Cechy molekularne trzech najważniejszych obszarów zawierających komórki progenitorowe rdzeniaka

w rdzeniakach uzyskanych *in vitro* z neuronalnych komórek macierzystych wykazali ekspresję genów, która nie była obecna w nowotworach wywodzących się z komórek zewnętrznej warstwy ziarnistej mózgdzku. Jednocześnie w guzach tych nie stwierdzano ekspresji genów uznawanych za markery rdzeniaków wywodzących się z warstwy ziarnistej (*ATOH1*). Ekspresja genów *SOX2* i *SOX9* obecna w obrębie istoty białej była również związana z gorszym rokowaniem<sup>(31)</sup> (tabela 1).

Podstawowym celem przytoczonych w niniejszym przeglądzie badań jest właściwa identyfikacja nowotworowych komórek macierzystych i/lub progenitorowych oraz ich markerów. Taka wiedza powinna stanowić podstawy do definiowania nowych celów terapeutycznych i opracowywania ukierunkowanego leczenia tego wysoko złośliwego nowotworu, jakim jest rdzeniak. Wymiernym efektem dotychczasowych osiągnięć na polu biologii molekularnej, uwzględniających obecność nowotworowych komórek macierzystych, jest stosowanie inhibitorów szlaku SHH, np. cyklopaminy. Preparat ten jest blokerem śródbłonowego białka SMO, budującego razem z białkiem PTCH receptor SHH, przekazujący sygnał do wnętrza komórki. Stosowanie leku u dzieci z rdzeniakiem hamuje wzrost guza poprzez ograniczenie proliferacji i indukcję apoptozy. Potencjalne korzyści terapeutyczne prawdopodobnie będą także związane ze stosowaniem wybiórczego inhibitora SMO, wismodegibu (GDC-0449), w przypadku którego w trakcie II fazy badań klinicznych obserwowano szybką regresję nowotworu. Ze względu na pobudzający wpływ aktywacji szlaku SHH na procesy angiogenezy, głównie poprzez regulację ekspresji naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz angiopoetyn, leczenie tego rodzaju preparatami może wiązać się również z hamowaniem nowotworowej angiogenezy, co może stanowić dodatkową korzyść dla chorych z rdzeniakiem<sup>(32-35)</sup>.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (red.): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007.
- Fink A.J., Englund C., Daza R.A. i wsp.: Development of the deep cerebellar nuclei: transcription factors and cell migration from the rhombic lip. *J. Neurosci.* 2006; 26: 3066-3076.
- Alcock J., Scotting P., Sottile V.: Bergmann glia as putative stem cells of the mature cerebellum. *Med. Hypotheses* 2007; 69: 341-345.
- Lee A., Kessler J.D., Read T.A. i wsp.: Isolation of neural stem cells from the postnatal cerebellum. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 723-729.
- de Bont J.M., Packer R.J., Michiels E.M. i wsp.: Biological background of pediatric medulloblastoma and ependymoma: a review from a translational research perspective. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 1040-1060.
- Fan X., Eberhart C.G.: Medulloblastoma stem cells. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2821-2827.
- Raso A., Negri F., Gregorio A. i wsp.: Successful isolation and long-term establishment of a cell line with stem cell-like features from an anaplastic medulloblastoma. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008; 34: 306-315.
- Ajioka I., Martins R.A., Bayazitov I.T. i wsp.: Differentiated horizontal interneurons clonally expand to form metastatic retinoblastoma in mice. *Cell* 2007; 131: 378-390.
- Steindler D.A.: Redefining cellular phenotypy based on embryonic, adult, and cancer stem cell biology. *Brain Pathol.* 2006; 16: 169-180.
- Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M. i wsp.: Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.* 2003; 63: 5821-5828.
- Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A. i wsp.: Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003; 100: 15178-15183.
- Kondo T., Setoguchi T., Taga T.: Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101: 781-786.
- Galli R., Binda E., Orfanelli U. i wsp.: Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res.* 2004; 64: 7011-7021.
- Raso A., Mascelli S., Biassoni R. i wsp.: High levels of PROM1 (CD133) transcript are a potential predictor of poor prognosis in medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2011; 13: 500-508.
- Zhang Q.B., Ji X.Y., Huang Q. i wsp.: Differentiation profile of brain tumor stem cells: a comparative study with neural stem cells. *Cell Res.* 2006; 16: 909-915.
- Liu Q., Nguyen D.H., Dong Q. i wsp.: Molecular properties of CD133+ glioblastoma stem cells derived from treatment-refractory recurrent brain tumors. *J. Neurooncol.* 2009; 94: 1-19.
- Denysenko T., Gennero L., Roos M.A. i wsp.: Glioblastoma cancer stem cells: heterogeneity, microenvironment and related therapeutic strategies. *Cell Biochem. Funct.* 2010; 28: 343-351.
- Calabrese C., Poppleton H., Kocak M. i wsp.: A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007; 11: 69-82.
- Annabi B., Rojas-Sutterlin S., Laflamme C. i wsp.: Tumor environment dictates medulloblastoma cancer stem cell expression and invasive phenotype. *Mol. Cancer Res.* 2008; 6: 907-916.
- Beier D., Hau P., Proescholdt M. i wsp.: CD133+ and CD133- glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res.* 2007; 67: 4010-4015.
- Read T.A., Fogarty M.P., Markant S.L. i wsp.: Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma. *Cancer Cell.* 2009; 15: 135-147.
- Salsano E., Croci L., Maderna E. i wsp.: Expression of the neurogenic basic helix-loop-helix transcription factor NEUROG1 identifies a subgroup of medulloblastomas not expressing ATOH1. *Neuro Oncol.* 2007; 9: 298-307.
- Klisch T.J., Xi Y., Flora A. i wsp.: In vivo *Atoh1* targetome reveals how a proneural transcription factor regulates cerebellar development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2011; 108: 3288-3293.
- Briggs K.J., Eberhart C.G., Watkins D.N.: Just say no to ATOH: how *HIC1* methylation might predispose medulloblastoma to lineage addiction. *Cancer Res.* 2008; 68: 8654-8656.
- Dubuc A.M., Northcott P.A., Kenney A.M., Taylor M.D.: Calculating a cure for cancer: managing medulloblastoma MATH1-empatically. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 1489-1492.
- Bühren J., Christoph A.H., Buslei R. i wsp.: Expression of the neurotrophin receptor p75NTR in medulloblastomas is correlated with distinct histological and clinical features: evi-

- dence for a medulloblastoma subtype derived from the external granule cell layer. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 59: 229-240.
27. Barnes M., Eberhart C.G., Collins R., Tihan T.: Expression of p75NTR in fetal brain and medulloblastomas: evidence of a precursor cell marker and its persistence in neoplasia. *J. Neurooncol.* 2009; 92: 193-201.
  28. de Haas T., Oussoren E., Grajkowska W. i wsp.: OTX1 and OTX2 expression correlates with the clinicopathologic classification of medulloblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65: 176-186.
  29. Di C., Liao S., Adamson D.C. i wsp.: Identification of OTX2 as a medulloblastoma oncogene whose product can be targeted by all-trans retinoic acid. *Cancer Res.* 2005; 65: 919-924.
  30. Leung C., Lingbeek M., Shakhova O. i wsp.: Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature* 2004; 428: 337-341.
  31. Sutter R., Shakhova O., Bhagat H. i wsp.: Cerebellar stem cells act as medulloblastoma-initiating cells in a mouse model and a neural stem cell signature characterizes a subset of human medulloblastomas. *Oncogene* 2010; 29: 1845-1856.
  32. Bar E.E., Chaudhry A., Farah M.H. i wsp.: Hedgehog signaling promotes medulloblastoma survival via Bc/II. *Am. J. Pathol.* 2007; 170: 347-355.
  33. Rudin C.M., Hann C.L., Laterra J. i wsp.: Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1173-1178.
  34. Castellino R.C., Barwick B.G., Schniederjan M. i wsp.: Heterozygosity for *Pten* promotes tumorigenesis in a mouse model of medulloblastoma. *PLoS One* 2010; 5: e10849.
  35. Kim S.K., Kim S.U., Park I.H.: Human neural stem cells target experimental intracranial medulloblastoma and deliver a therapeutic gene leading to tumor regression. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 5550-5556.