

Magdalena Zakrzewska, Paweł P. Liberski

Received: 12.07.2011

Accepted: 12.07.2011

Published: 31.07.2011

Podłoże molekularne rdzeniaka wieku dziecięcego

Genetics of childhood 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 jest najczęstszym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia zarodkowego występującym w wieku dziecięcym. W populacji ogólnej guz ten stanowi około 4%, natomiast u dzieci – 20-25% wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Rdzeniak rozwija się tylko w obrębie tylnego dołu czaszki (podnamiotowo). Najczęściej umiejscowiony jest w robaku mózdzku i komorze IV mózgu. Ze względu na częstość występowania, wysoki stopień złośliwości histologicznej i związany z tym niekorzystny przebieg choroby rdzeniak stanowi poważny problem kliniczny. Ostatnio dzięki zaawansowanej diagnostyce molekularnej wykazano znaczną heterogenność tych nowotworów. Wśród najczęściej obserwowanych zaburzeń molekularnych wymienia się aktywację szlaków przekazywania sygnałów komórkowych SHH i WNT, amplifikację genu *MYC* i obecność izochromosomu i17q. W oparciu o wykorzystanie nowoczesnych metod biologii molekularnej, m.in. profilowania genomowego, wyodrębniono kilka podtypów molekularnych tego nowotworu. Wśród nich wyróżniają się dwie spójne podgrupy związane z aktywacją szlaków WNT i SHH. Nowotwory uwarunkowane aktywacją pierwszego ze szlaków cechują częste mutacje genu *CTNNB1* i zmiany pod postacią monosomii chromosomu 6. Rdzeniaki, których profil genowy wskazuje na aktywację drugiego ze szlaków, prezentują częste mutacje genów *PTCH* i *SUFU* oraz delecję ramienia długiego chromosomu 9. Pozostałe podtypy molekularne określone na podstawie analizy transkryptomów nie są już tak dobrze scharakteryzowane i w zależności od opracowania różnią się liczbą wyróżnionych podgrup. Praca jest aktualnym przeglądem piśmiennictwa opisującego podłoże molekularne rdzeniaka, które w niedalekiej przyszłości może zostać wykorzystane w praktyce klinicznej do indywidualizacji terapii u dzieci z tym nowotworem.

Słowa kluczowe: dzieci, ekspresja, rdzeniak, rokowanie, profilowanie genetyczne

Summary

Medulloblastoma is the most common type of embryonal tumour in paediatric population. This entity represents up to 4% of all intracranial neoplasms in the whole population and 20-25% of all brain tumours in children. The majority of tumours is located within vermis and fourth ventricle. Due to its frequency, histological aggressiveness, and unfavourable outcome, the treatment of children with medulloblastoma is a great clinical problem. According to the newest achievements of molecular biology, the significant heterogeneity of this tumour was confirmed. The most frequent types of molecular abnormalities detected in medulloblastoma were SHH and WNT pathways activation, *MYC* amplification and isochromosome i17q presence. Recently, on the basis of modern molecular analyses comprising gene expression profiling, several molecular subtypes of that tumour were described. Among them there were two subgroups connected with SHH and WNT pathways activation. SHH type medulloblastomas showed frequent *CTNNB1* gene mutations and monosomy of chromosome 6. The *PTCH* and *SUFU* mutations accompanied by loss of chromosome 9 were identified in WNT type.

Remaining subgroups distinguished on the basis of transcriptome analyses were not so clearly characterized and their number varied in particular molecular studies. This paper is a review of the latest data describing molecular background of medulloblastoma.

Key words: children, expression, medulloblastoma, prognosis, genetic profiling

Rdzeniak (*medulloblastoma*, MB) jest najczęstszym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia zarodkowego występującym w populacji dziecięcej. Ze względu na wysoki stopień złośliwości histologicznej (IV stopień według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, WHO), częstość występowania i niekorzystny przebieg kliniczny nowotwór ten przysparza wielu problemów klinicznych. W populacji całkowitej rdzeniak stanowi do 4% nowotworów OUN, natomiast u dzieci – aż 20-25% wszystkich nowotworowych rozrostów wewnątrzczaszkowych. Nowotwór ten rozwija się tylko w obrębie tylnego dołu czaszki (podnamiotowo). Najczęściej umiejscowiony jest w robaku mózdzku i komorze IV mózgu. Często nacieka sąsiednie struktury anatomiczne (pień mózgu), a w znacznej liczbie przypadków ma tendencje do rozsiewu komórek nowotworowych drogami przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Ze względu na umiejscowienie guza w pobliżu komory IV u chorych prawie zawsze dochodzi do powstania wodogłowia manifestującego się charakterystycznymi objawami (ból głowy, nudności i wymioty, obrzęk tarcz nerwów wzrokowych). Rozpoznanie wstępne ustalane jest na podstawie wyników badań obrazowych ukazujących najczęściej lity guz w obrębie tylnego dołu czaszki, wzmacniający się intensywnie po podaniu środka cieniującego. Leczenie rdzeniaka obejmuje interwencję chirurgiczną oraz w dalszej kolejności leczenie onkologiczne (chemoterapia i radioterapia), którego rodzaj zależy przede wszystkim od wieku dziecka. U dzieci z ryzykiem klinicznym średniego stopnia 5-letnie przeżycie bez progresji choroby dotyczy 70-80% chorych, a u dzieci z wysokim ryzykiem klinicznym – 60-65% pacjentów; najgorsze efekty lecznicze dotyczą niemowląt, u których 5-letnie przeżycie osiąga 30-50% chorych.

Wobecnie obowiązującej klasyfikacji nowotworów mózgu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżniono pięć podtypów histologicznych rdzeniaka: klasyczny (*classic medulloblastoma*), desmoplastyczny/guzkowy (*desmoplastic/nodular medulloblastoma*), z silnie wyrażoną guzkowością (*medulloblastoma with extensive nodularity*), anaplastyczny (*anaplastic medulloblastoma*) i wielkokomórkowy (*large cell medulloblastoma*). Poszczególne podtypy histologiczne warunkują przebieg kliniczny choroby, coraz lepiej udokumentowane jest też ich podłoże molekularne⁽¹⁾.

Wśród pierwszych zmian molekularnych wykrytych dzięki zastosowaniu metod cytogenetycznych była utrata ramienia krótkiego chromosomu 17., opisywana w 50% badanych rdzeniaków. Zaburzenie to w większości przypadków przebiega z utworzeniem izochromosomu 17q (i17q). Miejsca złamań chromosomu charakteryzuje duża zmienność, a obszar objęty zaburzeniem jest stosunkowo ubogi w sekwencje kodujące⁽²⁻⁵⁾.

Pomimo to poszukiwano istotnych zmian w genach położonych w najczęściej traconym w procesie tworzenia i17q regionie 17p13.3-13.2. Znajduje się tam między innymi *locus* genu *TP53*, jednak jego mutacje w rdzeniakach należą do rzadkości⁽⁶⁻⁸⁾. Częste zaburzenia pod postacią zmian stopnia metylacji, obecne w 80% badanych nowotworów, opisywano z kolei w położonym dystalnie do *TP53* genie *HIC-1*⁽⁹⁾. Delecja i/lub zmiany ekspresji kolejnego genu położonego w tym obszarze, *KCTD11*, działającego na szlaku przekazywania sygnału Sonic Hedgehog (SHH), stwierdzano w około 39% rdzeniaków⁽¹⁰⁾. Jednak żadna z tych zmian nie okazała się kluczowa dla rozwoju tego nowotworu i nie wiązała się z opracowaniem nowych możliwości terapeutycznych. Ze względu na uzyskiwane wyniki dotyczące zmian w obrębie chromosomu 17. pojawiły się hipotezy sugerujące, że w patogenezie rdzeniaka znaczącą rolę odgrywają nie zmiany strukturalne położonych tam genów, lecz zaburzenia epigenetyczne zmieniające ich funkcję. Zauważono również, że i17q występuje częściej we wznowach rdzeniaków, co sugeruje znaczenie tej zmiany w progresji procesu nowotworowego⁽¹¹⁾. Pomimo dotychczasowych niepowodzeń prób definiowania przyczyn tej zmiany molekularnej nadal podejmowane są próby identyfikacji genów i/lub szlaków sygnałowych, które są z nią związane i które można byłoby wykorzystać w celach terapeutycznych⁽⁶⁾.

Wśród innych zmian cytogenetycznych opisywanych w rdzeniakach wymienić należy monosomię chromosomów 8. i 22., trisomię chromosomu 7., nadmiar materiału genetycznego na chromosomach 1., 4. i 7. oraz utratę fragmentów chromosomów 6., 8., 11. i 10q^(2,5,7,12).

Analizy molekularne rdzeniaków prowadzone w ostatnich latach, oparte na wykorzystaniu coraz nowocześniejszych metod badawczych biologii molekularnej, wykazały znaczną heterogenność molekularną tego nowotworu. Obserwowane zaburzenia niejednokrotnie nie były ściśle związane z danym podtypem histologicznym, co sugeruje konieczność poszerzenia diagnostyki tego nowotworu o warstwę molekularną.

Jedną z lepiej udokumentowanych zmian molekularnych w rdzeniakach jest aktywacja szlaku SHH, zaangażowanego w procesy rozwojowe mózdzku. Pierwsze spostrzeżenia dotyczące zaburzeń szlaku SHH dotyczyły rdzeniaków związanych z genetyczną predyspozycją do występowania nowotworów składających się na obraz kliniczny zespołu Gorlina uwarunkowanego obecnością mutacji germinalnych genu *PTCH1*⁽¹³⁾. Aktywacja szlaku przyczyniająca się do nadmiernej proliferacji komórek progenitorowych zewnętrznej warstwy ziarnistej mózdzku była tam indukowana mutacjami genów *PTCH* i rzadziej *SUFU*. Z kolei w około 12% rdzeniaków występujących sporadycznie obserwowano dodatkowo mutacje także innych

składników szlaku (*PTCH2*, *SMO*, *GLI1*, *GLI2*, *GLI3*, *BMI1*), przy czym zmiany w większości przypadków wiązały się z podtypem desmoplastycznym nowotworu, ale nie występowały wyłącznie w tej odmianie rdzeniaka⁽¹⁴⁾. Obecnie uważa się, że zmiany na kolejnych etapach przekazywania sygnału na szlaku SHH dotyczą około 25% rdzeniaków, przy czym istnieje ścisły związek pomiędzy ich obecnością a podtypem desmoplastycznym/guzkowym tego nowotworu.

Kolejnym szlakiem, którego zaburzenia funkcjonowania są obecne w rdzeniakach, jest szlak WNT. Prawidłowe funkcjonowanie szlaku jest uwarunkowane obecnością w komórce wolnej β -kateniny, której niski poziom zapewnia degradacja przez cytoplazmatyczne kompleksy proteinowe będące produktami genów *CTNNB1*, *GSK3 β* , *AXIN*, *APC* i *PSEN1*. Poszukiwania zmian w jego obrębie w rdzeniakach sporadycznych rozpoczęto po identyfikacji mutacji genu *APC* u chorych z zespołem Turcota typu 2., związanego z predyspozycją do rozwoju tego nowotworu⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Przeprowadzone analizy molekularne wykazały obecność mutacji genów szlaku WNT w około 13-15% rdzeniaków występujących sporadycznie. Trwałe pobudzenie szlaku i związane z tym zaburzenie procesów degradacji β -kateniny następowało głównie w wyniku aktywujących mutacji genu *CTNNB1*, rzadziej było wynikiem epigenetycznego wyciszenia genów z rodziny SFRP.

Rdzeniaki związane z aktywacją szlaku prezentowały charakterystyczne, wyróżniające je zmiany molekularne, takie jak utrata materiału genetycznego na chromosomie 6. Sugerowano również możliwość wykorzystania oceny poziomu wolnej β -kateniny jako niezależnego markera molekularnego związanego z przebiegiem choroby^(15,20).

Zmianą molekularną związaną najczęściej z podtypem wielkokomórkowym i anaplastycznym rdzeniaka była nadekspresja genów *MYC* i *MYCN*. Zaburzenia molekularne onkogenu *MYC* często współistniały z utratą materiału genetycznego na krótkim ramieniu chromosomu 17. Amplifikacja genu opisywana była w 5-20%, a nadekspresja w 42-90% badanych

przypadków⁽²¹⁾. Sugerowano, że istnieje ścisły związek pomiędzy amplifikacją genu *MYC* a indukcją anaplazji w tym typie nowotworu. Miałoby to owocować progresją choroby i niekorzystnym przebiegiem klinicznym^(3,21). Dane dotyczące ekspresji genu na poziomie mRNA dostarczyły mniej jednoznacznych wyników, gdyż wysokie poziomy ekspresji genu odnotowywano także w podgrupie rdzeniaków o dobrym rokowaniu skojarzonych z aktywacją szlaku WNT^(22,23). Natomiast niska ekspresja genu *MYCN* ma mieć związek z lepszym rokowaniem, a obserwacja potwierdzająca powstawanie przerzutowych ognisk rdzeniaka wywołanych nadmierną ekspresją *MYCN* u zwierząt transgenicznych podkreśla jego kluczową rolę w inicjacji i progresji guza⁽²⁴⁾.

Obserwacje powyższe znalazły potwierdzenie w przeprowadzonych w kolejnych latach analizach wykorzystujących porównawczą hybrydyzację genomową (*comparative genomic hybridization*, CGH) oraz profilowanie genomowe (*microarray analysis*). Dostarczyły one jak dotąd najwięcej informacji dotyczących podłoża molekularnego tego nowotworu. Pierwszą tego typu analizę, która wykazała istotne różnice na poziomie ekspresji genów pomiędzy rdzeniakami a innymi nowotworami pochodzenia zarodkowego, a także potwierdziła różnice pomiędzy podtypem klasycznym i desmoplastycznym/guzkowym rdzeniaka była publikacja Pomeroy i wsp. z 2002 roku⁽²⁵⁾. Kolejne opublikowane wyniki, przedstawione przez cztery niezależne ośrodki, dostarczyły danych poszerzających wiedzę dotyczącą biologii rdzeniaka, także w odniesieniu do potencjalnych związków pomiędzy zaburzeniami molekularnymi a danymi demograficznymi i klinicznymi^(20,22,23,26) (tabela 1). We wszystkich tych opracowaniach, wykorzystujących profilowanie genomowe, na podstawie analizy bioinformatycznej scharakteryzowano dwie spójne podgrupy związane z aktywacją szlaków WNT i SHH. Nowotwory uwarunkowane aktywacją pierwszego ze szlaków (13-15% badanych rdzeniaków) cechowały częste mutacje genu *CTNNB1* i zmiany pod postacią monosomii chromosomu 6. Obecność tych zmian była

Autorzy	Platforma/Liczba przypadków	Wyodrębnione podtypy molekularne					
Thompson i wsp. 2006 ⁽²⁰⁾	HG-U133Av2/46	B	D	A	E	C	
Kool i wsp. 2008 ⁽²³⁾	HG-U133plus2.0/62	A	B	E		C	D
Northcott i wsp. 2011 ⁽²²⁾	Exon1.0ST/103	WNT	SHH	C		D	
Cho i wsp. 2011 ⁽²⁶⁾	HG-U133A/194	c6	c3	c1	c5	c4	c2
Wzór ekspresji		WNT	SHH	Markery różnicowania fotoreceptorów		Markery różnicowania fotoreceptorów i różnicowania neuronalnego	
Zaburzenia molekularne		-6 mutacje <i>CTNNB1</i>	-9q, -10q mutacje <i>PTCH1</i> , <i>SUFU</i> , <i>GLI2</i>	i17q, -17p, -X, +18 amplifikacja <i>MYC</i>		-8, -17p, +17q amplifikacja <i>MYCN</i> , <i>OTX2</i>	
Markery immunohistochemiczne		CTNNB1/DKK1	GLI1/SFRP1	NPR3		KCNA1	
Przeważający podtyp histologiczny		Klasyczny	Desmoplastyczny	Wielkokomórkowy/anaplastyczny		Mieszany	
Rokowanie		Dobre	Pośrednie	Złe		Pośrednie	

Tabela 1. Przegląd opisanych dotychczas podtypów molekularnych rdzeniaka

związana z dobrym rokowaniem. Natomiast rdzeniaki, których profil genowy wskazywał na aktywację drugiego ze szlaków, prezentowały częste mutacje genów *PTCH* i *SUFU* oraz delecję ramienia długiego chromosomu 9.

Pozostałe podtypy molekularne rdzeniaka, określone na podstawie analizy transkryptomów, nie stanowiły już tak spójnych i dobrze scharakteryzowanych grup. W pierwszej tego typu analizie Thompson i wsp. podzielili rdzeniaki na pięć podgrup. Autorzy skupili się na szczegółowej charakterystyce podgrup związanych z aktywacją szlaków WNT (podgrupa B) i SHH (podgrupa D). Pozostałe warianty molekularne rdzeniaka były dość słabo scharakteryzowane i wykazywały pewne podobieństwa genetyczne⁽²⁰⁾.

W kolejnym badaniu Kool i wsp. wyróżnili także pięć podgrup (A-E) i podobnie jak poprzednicy, najlepiej scharakteryzowali rdzeniaki związane z aktywacją szlaków WNT (typ A) i SHH (typ B). Wśród genów ulegających nadekspresji w typie A autorzy wymienili m.in. *AXIN2*, *LEF1*, *WIF1*, *KREMEN*, *DKK1*, *DKK2*, *DKK4*, *WNT11* i *WNT16* oraz geny związane ze szlakiem sygnałowym inicjowanym przez TGF- β (*BMP4*, *BMP7*, *BAMBI*, *AMHR2*, *SMAD3*, *TGFBI*, *INHBA*). Z kolei wśród przyczyn aktywacji szlaku SHH w analizowanej grupie nowotworów wymieniono przede wszystkim nadekspresję genów *PTCH1*, *BOC*, *GLI2*, *HHIP*, *GLI1*, *SFRP1* i *BCL2* oraz znacznie obniżoną ekspresję onkogenu *OTX2*. Obydwie te grupy (typ A i B) wykazywały ponadto nadmierną ekspresję genów związanych z syntezą białek (geny kodujące białka rybosomalne), cyklem komórkowym (*CDK2*, *CDK2AP1*) oraz aktywacją szlaków NOTCH (*NOTCH1*, *NOTCH2*, *DLL3*, *MNFG*, *MAML1*, *MAML2*) i PDGF (*PDGFA*, *PDGFC*, *PDGFRA*). Kolejne typy molekularne wykazywały częściowo cechy wspólne lub charakterystyczne zmiany w ekspresji typowe dla niektórych z nich. Przykładowo wzór ekspresji czynników transkrypcyjnych ściśle związanych z rozwojem mózgowia (*FOXP1B*, *EOMES*) był podobny we wszystkich typach, profil ekspresji genów związanych z różnicowaniem neuronalnym (*NNAT*, *NEOROD2*, *RTN1*, *RTN4R*, *NEURL*, *NPAS2*, *DPYSL5*) miał podobny wzór w typach C i D, z kolei aktywność genów związanych z różnicowaniem fotoreceptorów (*NRL*, *CRX*, *NR2E3*, *ROM1*, *SAG*, *AIPL1*, *RPGRP1*, *TULP1*, *PDE6H*) była najbardziej zbliżona w typach D i E⁽²³⁾.

W doniesieniu Northcott i wsp. autorzy na podstawie wzoru ekspresji genów wyróżnili cztery podgrupy (A-D), łącząc rdzeniaki, wśród których wiodącą zmianą jest nadekspresja markerów różnicowania neuronalnego. Istotnym osiągnięciem zespołu była niewątpliwie identyfikacja markerów charakterystycznych dla każdej z wyróżnionych podgrup molekularnych, dedykowanych analizom immunohistochemicznym. Prawie stuprocentową trafność w klasyfikacji molekularnej badanych nowotworów na podstawie badań immunofenotypowych wykazano dla: *DKK1* i/lub *CTNNB1* (grupa WNT), *SFRP1* i/lub *GLI1* (grupa SHH), *NPR3* (grupa C) i *KCNA1* (grupa D)⁽²²⁾.

Najbardziej złożoną jak dotąd analizę rdzeniaków wieku dziecięcego przedstawili Cho i wsp., którzy oprócz analizy profili ekspresji wzbogacili ją o analizę miRNA i polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*,

SNP). Wyróżnili oni aż sześć podtypów molekularnych w obrębie analizowanych 194 badanych nowotworów. Podobnie jak we wcześniejszych doniesieniach, pojawiły się dwie podgrupy sprzężone z aktywnością szlaków WNT (c6) i SHH (c3). Dodatkowo autorzy wykazali istotną heterogenność molekularną podgrupy SHH. Zespół wyszczególnił również podgrupę związaną z amplifikacją i nadekspresją genu *MYC* (c1), która charakteryzowała się szczególnie złym rokowaniem, oraz rdzeniaki związane ze zmienioną aktywnością genów odpowiadających za różnicowanie fotoreceptorów (c5). Pozostałe dwie grupy (c2, c4) pomimo ich wyodrębnienia wydają się nadal mieć ze sobą dużo wspólnych cech molekularnych⁽²⁶⁾.

We wszystkich powyższych pracach próbowano także sprawdzić obecność potencjalnych związków pomiędzy profilem molekularnym a danymi klinicznymi i demograficznymi. Wśród najistotniejszych obserwacji należy wymienić ścisły związek pomiędzy podtypem desmoplastycznym rdzeniaka i aktywacją szlaku SHH. Ten podtyp histologiczny nigdy nie pojawiał się w grupie rdzeniaków związanych ze szlakiem WNT, był natomiast obserwowany w innych podtypach molekularnych. Z kolei rdzeniaki WNT-zależne cechowały się klasyczną histologią i nigdy nie obserwowano wśród nich podtypów wielkokomórkowego i anaplastycznego, które występowały z różną częstością w pozostałych grupach i zawsze wiązały się z gorszym rokowaniem^(20,22-24,26).

Jeżeli chodzi o wiek chorych, to u najmłodszych pacjentów przeważał podtyp molekularny związany z aktywacją szlaku sygnałowego SHH i jednocześnie desmoplastyczna morfologia guza. Ten podtyp molekularny był również częściej obserwowany u starszych dzieci, powyżej 16. roku życia. Nowotwory sprzężone ze zmienioną aktywnością genu *MYC* przeważały w grupie wiekowej młodszych chorych (poniżej 10. r.ż.). U chłopców częściej występowały rdzeniaki inne niż podtypy SHH/WNT, podtyp SHH występował z podobną częstością u obu płci, a guzy WNT-zależne przeważały u dziewcząt. Obserwacja ta może tłumaczyć opisywane dotychczas gorsze rokowania u chłopców z rdzaniakami, albowiem w przypadku rdzaniaków innych niż SHH/WNT częściej dochodzi do przerzutów^(20,22-24,26).

Należy również zauważyć, że najświeższe dane z piśmiennictwa dotyczące rdzaniaków rozwijających się u dorosłych wykazały mniejszą niż w przypadku guzów dziecięcych różnorodność molekularną. Wśród analizowanych dotychczas przypadków wyróżniono typ SHH, WNT i podgrupę zakwalifikowaną jako D przez zespół Northcott i wsp. Co ciekawe, rdzaniaki pochodzące od dorosłych chorych lokujące się wśród typów SHH i WNT nie wykazywały obecności zmian molekularnych odpowiadających za aktywację tych szlaków w próbach pochodzących od dzieci. Ponadto zmiana pod postacią utraty materiału genetycznego na chromosomie 10q, która u dzieci była obecna w grupie SHH, u chorych dorosłych występowała prawie wyłącznie w typie D i wiązała się ściśle z gorszym rokowaniem. Wykazano także, że rdzaniaki SHH-zależne występujące u dorosłych są pod względem molekularnym odmienne od rdzaniaków przebiegających z aktywacją tego szlaku sygnałowego u dzieci i charakteryzują się zdecydowanie gorszym przebiegiem klinicznym. Prawdopodobnie jest to

związane z innymi zmianami genomowymi odpowiadającymi za pobudzenie szlaku i oznacza konieczność odmiennego podejścia terapeutycznego u dzieci i dorosłych^(27,28).

Wobec obecności u chorych z rdzeniakami tak licznych zaburzeń molekularnych dla wielu z nich podejmowano próby wykorzystania ich jako czynników ryzyka. Wykazano między innymi związek pomiędzy utratą heterozygotyczności 17p a krótszym czasem przeżycia. Podobnie agresywny przebieg choroby, słaba odpowiedź na leczenie i krótszy czas przeżycia chorych były związane z amplifikacją genu *MYCC*⁽²⁹⁾. Rokowanie u chorych z rdzeniakami znacznie się pogarszało przy jednoczesnym występowaniu obu zaburzeń. Sugerowano możliwość wykorzystania podwyższonego poziomu ekspresji receptora neurotrofowego TrkC jako niezależnego czynnika związanego z dłuższym przeżyciem. Zależność tę tłumaczono między innymi aktywacją przez receptory TrkC szlaków apoptotycznych⁽³⁰⁾. Opisa- no także związek nadekspresji genu *ERBB2* z gorszym rokowaniem. Efektem podwyższonej ekspresji genów jest aktywacja szlaków komórkowych aktywujących angiogenezę i proliferację oraz pośrednio hamujących apoptozę. W grupie dzieci z klinicznie niskim ryzykiem rozwoju choroby określonych jako *ERBB2*-negatywne 5-letnie przeżycie dotyczyło wszystkich badanych, podczas gdy w grupie dzieci *ERBB2*-pozytywnych – tylko 54%⁽³¹⁾. Ponadto chemiowrażliwość komórek rdzenia- ka może być indukowana blokowaniem genów z rodziny *MAGE* (*melanoma antigen family*) i *GAGE* (*G antigen*)⁽³²⁾.

Obecny stan wiedzy dotyczący podłoża molekularnego rdzenia- ka wieku dziecięcego pozwolił wyodrębnić kilka podtypów genetycznych tego nowotworu^(20,22,23,26,33,34). Należy przypuszczać, że w najbliższym czasie analizy przeprowadzane w oparciu o najnowsze osiągnięcia warsztatowe biologii molekularnej pozwolą zdefiniować molekularne czynniki ryzyka u dzieci z rdzeniakiem i umożliwią wykorzystanie ich do opracowania spersonalizowanej terapii genetycznej.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K.: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007.
- Bigner S.H., McLendon R.E., Fuchs H. i wsp.: Chromosomal characteristics of childhood brain tumours. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1997; 97: 125-134.
- Pfister S., Remke M., Benner A. i wsp.: Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the *MYC* and *MYCN* loci. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1627-1636.
- McDonald J.D., Daneshvar L., Willert J.R. i wsp.: Physical mapping of chromosome 17p13.3 in the region of a putative tumour suppressor gene important in medulloblastoma. *Genomics* 1994; 23: 229-232.
- Michiels E.M., Weiss M.M., Hoovers J.M. i wsp.: Genetic alterations in childhood medulloblastoma analyzed by comparative genomic hybridization. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24: 205-210.
- McCabe M.G., Ichimura K., Pearson D.M. i wsp.: Novel mechanisms of gene disruption at the medulloblastoma isodentric 17p11 breakpoint. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 121-131.
- MacDonald T.J., Rood B.R., Santi M.R. i wsp.: Advances in the diagnosis, molecular genetics, and treatment of pediatric embryonal CNS tumours. *Oncologist* 2003; 8: 174-186.
- Burns A.S., Jaros E., Cole M. i wsp.: The molecular pathology of p53 in primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system. *Br. J. Cancer* 2002; 86: 1117-1123.
- Rood B.R., Zhang H., Weitman D.M., Cogen P.H.: Hypermethylation of *HIC-1* and 17p allelic loss in medulloblastoma. *Cancer Res.* 2002; 62: 3794-3797.
- Zawlik I., Zakrzewska M., Witusik M. i wsp.: *KCTD11* expression in medulloblastoma is lower than in adult cerebellum and higher than in neural stem cells. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2006; 170: 24-28.
- Korshunov A., Benner A., Remke M. i wsp.: Accumulation of genomic aberrations during clinical progression of medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2008; 116: 383-390.
- Gilbertson R., Wickramasinghe C., Hernan R. i wsp.: Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 705-712.
- Lacombe D., Chateil J.F., Fontan D., Battin J.: Medulloblastoma in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome: case reports and review of the literature. *Genet. Couns.* 1990; 1: 273-277.
- Taylor M.D., Liu L., Raffel C. i wsp.: Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma. *Nat. Genet.* 2002; 31: 306-310.
- Clifford S.C., Lusher M.E., Lindsey J.C. i wsp.: Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 2006; 5: 2666-2670.
- Dahmen R.P., Koch A., Denkhaus D. i wsp.: Deletions of *AXIN1*, a component of the WNT/wingless pathway, in sporadic medulloblastomas. *Cancer Res.* 2001; 61: 7039-7043.
- Huang H., Mahler-Araujo B.M., Sankila A. i wsp.: APC mutations in sporadic medulloblastomas. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 433-437.
- Koch A., Waha A., Tonn J.C. i wsp.: Somatic mutations of WNT/wingless signaling pathway components in primitive neuroectodermal tumors. *Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449.
- Yokota N., Nishizawa S., Ohta S. i wsp.: Role of Wnt pathway in medulloblastoma oncogenesis. *Int. J. Cancer* 2002; 101: 198-201.
- Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L. i wsp.: Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1924-1931.
- Takei H., Nguyen Y., Mehta V. i wsp.: Low-level copy gain versus amplification of *myc* oncogenes in medulloblastoma: utility in predicting prognosis and survival. *Laboratory investigation. J. Neurosurg. Pediatr.* 2009; 3: 61-65.
- Northcott P.A., Korshunov A., Witt H. i wsp.: Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1408-1414.
- Kool M., Koster J., Bunt J. i wsp.: Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One* 2008; 3: e3088.
- Swartling F.J., Grimmer M.R., Hackett C.S. i wsp.: Pleiotropic role for *MYCN* in medulloblastoma. *Genes Dev.* 2010; 24: 1059-1072.
- Pomeroy S.L., Tamayo P., Gaasenbeek M. i wsp.: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 2002; 24: 436-442.
- Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P. i wsp.: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1424-1430.

27. Northcott P.A., Hielscher T., Dubuc A. i wsp.: Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 231-240.
28. Remke M., Hielscher T., Northcott P.A. i wsp.: Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2717-2723.
29. DeChiara C., Borghese A., Fiorillo A. i wsp.: Cytogenetic evaluation of isochromosome 17q in posterior fossa tumors of children and correlation with clinical outcome in medulloblastoma. Detection of a novel chromosomal abnormality. *Childs Nerv. Syst.* 2002; 18: 380-384.
30. Grotzer M.A., Janss A.J., Fung K. i wsp.: TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1027-1035.
31. Meurer R.T., Martins D.T., Hilbig A. i wsp.: Immunohistochemical expression of markers Ki-67, neuron, synaptophysin, p53 and HER2 in medulloblastoma and its correlation with clinicopathological parameters. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66: 385-390.
32. Kasuga C., Nakahara Y., Ueda S. i wsp.: Expression of *MAGE* and *GAGE* genes in medulloblastoma and modulation of resistance to chemotherapy. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2008; 1: 305-313.
33. Tamayo P., Cho Y.J., Tsherniak A. i wsp.: Predicting relapse in patients with medulloblastoma by integrating evidence from clinical and genomic features. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1415-1423.
34. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Straughton D. i wsp.: Rapid diagnosis of medulloblastoma molecular subgroups. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 1883-1894.