

**Tytuł:** Implikacje kliniczne molekularnej klasyfikacji medulloblastoma opartej na transkrypcyjnym wzorze ekspresji genów. / Clinical implications of molecular classification in medulloblastoma based on transcriptional profiling of tumours.

**Słowa kluczowe:** implikacje kliniczne transkrypcja genów medulloblastoma

**Keywords:** clinical implications transcriptional profiling medulloblastoma

**Autorzy:**

Danuta Perek - Klinika Onkologii IP-CZD

Maria Łastowska - Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

**Streszczenie:**

Medulloblastoma jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym mózgu wieku dziecięcego. Pomimo wyraźnego postępu w terapii, wciąż nie udaje się wyleczyć znacznego odsetka pacjentów. Stosowana dotąd stratyfikacja, oparta o kliniczne i histopatologiczne kryteria, nie jest adekwatna w odniesieniu do części pacjentów, co – w erze profilowania genetycznego nowotworów – wymaga uzupełnienia o biologiczne kryteria prognostyczne. Opublikowane ostatnio badania, oparte na zintegrowanej analizie genomu na poziomie DNA i ekspresji genów, potwierdziły istnienie dwóch grup guzów, w których ulega aktywacji szlak sygnałowy WNT lub Sonic Hedgehog (SHH). Pozostałe guzy należały do kolejnych dwóch lub czterech grup, w zależności od liczby badanych próbek i liczby genów użytych do analizy. Pacjenci należący do grupy WNT mają najlepsze rokowanie, co już skutkuje wprowadzeniem zredukowanej dawki radioterapii u tych chorych. Najgorzej natomiast rokują pacjenci, którzy nie należą ani do grupy WNT, ani do grupy SHH. Co więcej, grupa SHH jest przedmiotem zainteresowania pod kątem wprowadzenia leków, będących inhibitorami szlaku SHH. Ponieważ biologiczna heterogenność medulloblastoma przekłada się na odmienną charakterystykę kliniczną pacjentów, identyfikacja poszczególnych grup molekularnych powinna być rutynowym postępowaniem w celu przeprowadzenia dalszych badań kliniczno-biologicznych. Powinno to zaowocować poprawą wyników w leczeniu pacjentów objętych dotychczasowymi programami terapeutycznymi oraz identyfikacją aberracji, będących podstawą do zastosowania leków nowej generacji.

**Abstract:**

Medulloblastoma is the most common malignant paediatric brain tumour. Although prognosis has improved over many years, a significant proportion of patients is presently incurable. In the era of genomic profiling, risk stratification disappointingly remains so far clinical and histopathological in this disease and requires further improvement. Recently, the integrated use of technologies for whole genome analysis at the DNA and the gene expression levels confirmed unambiguously the existence of subtypes of tumours with up-regulated WNT or Sonic Hedgehog (SHH) signalling path ways and also from two to four other transcriptional groups depending on

the sample size and the number of genes used in investigation. Patients from the WNT group have a favourable outcome for the disease and this finding has immediate therapeutic consequences. By contrast, patients with a particularly poor prognosis were identified within the non-WNT/SHH groups. Moreover, for patients from SHH group treatment with Smoothed inhibitors that target the SHH signalling pathway is currently under consideration. Since the biological heterogeneity of the disease is clearly of clinical relevance, specific sub-types of medulloblastoma should be identified and further tested in the large cohort of uniformly treated patients. This will improve risk stratification and identify molecular targets for novel drugs.