

mgr Przemysław Panek✉,

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Jezela-Stanek

Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

https://doi.org/10.18388/pb.2021_495

✉ autor korespondujący: przemyslaw.panek98@gmail.com

Słowa kluczowe: apoptoza, glejak, metylacja, mutacje, nadekspresja, sygnalizacja

Wykaz skrótów: EMT (ang. *epithelial-mesenchymal transition*) – przejścia nabłonkowo-mezenchymalne; GLI (ang. *glioblastoma-associated oncogenes*) – onkogeny związane z glejakiem; HIF1 α /1 β (ang. *hypoxia-inducible factors*) – czynniki transkrypcyjne indukowane hipoksją; LOH (ang. *loss of heterozygosity*) – utrata heterozygotyczności; MAPK (ang. *Mitogen-Activated Protein Kinase*) – kinazy białkowe aktywowane mitogenami; RTKs (ang. *receptor tyrosine kinases*) – receptory kinaz tyrozynowych; STAT3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) – transduktor sygnału i aktywator transkrypcji; TGF- β (ang. *transforming growth factor β*) – transformujący czynnik wzrostu β ; TKI (ang. *tyrosine kinase inhibitors*) – inhibitory kinaz tyrozynowych; TMZ – temozolomid

STRESZCZENIE

Glejak IV stopnia jest najczęściej diagnozowanym i jednocześnie najgorzej rokującym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pacjenci chorujący na ten rodzaj nowotworu przeżywają zwykle jedynie kilkanaście miesięcy, przy zastosowaniu leczenia chirurgicznego, radioterapii oraz chemioterapii. Rozwój glejaka determinowany jest przez szereg mutacji, obejmujących najczęściej geny kodujące białka p16, p19, p53, pRB, PTEN, PDGFR, CDK4 i EGFR oraz utratę heterozygotyczności na chromosomach 10, 17 i 19. Wystąpienie mutacji w obrębie genów IDH1 i IDH2 oraz wzrost metylacji promotora MGMT poprawia przeżywalność pacjentów, jednak niewielu z nich przeżywa więcej niż 3 lata od momentu postawienia diagnozy. Najważniejszymi szlakami sygnalizacji komórkowej w glejaku są PI3K/Akt/mTOR oraz Wnt/ β -katenina, które odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu komórek nowotworowych. Komórki te wykazują jednak znaczną oporność na stosowane leki przeciwnowotworowe, w tym na inhibitory ścieżek sygnalizacji komórkowej. Obecnie, potencjalne metody skutecznego zwalczania złośliwych glejaków mózgu obejmują terapię z wykorzystaniem zmiennego pola elektrycznego oraz wdrożenie nowych strategii immunoterapeutycznych.

WPROWADZENIE

Nowotwory pochodzenia glejowego, rozwijające się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) dzielą się na 5 kategorii: skąpodrzewiaki (oligodendroglioma), wyściółczaki (ependymoma), gwiazdziaki (astrocytoma), postaci niejednorodnie (glejak IV stopnia – glioblastoma) oraz postaci mieszane. Glejak IV stopnia jest pierwotnym, złośliwym nowotworem mózgu, wywodzącym się z komórek warstwy astrocytarnej (odpowiadających za sprawną wymianę metabolitów na linii krew-mózg). Charakteryzuje się wyjątkowo agresywnym przebiegiem i bardzo niekorzystnymi rokowaniami. Pomimo szeroko zakrojonych badań nad skutecznym zwalczaniem komórek glejaka, czas przeżycia pacjentów od momentu postawienia diagnozy zwiększa się nieznacznie. Glejak wzrasta w sposób naciekający, komórki nowotworowe dzielą się w szybkim tempie i intensywnie migrują, rozrastając się w obrębie tkanki nerwowej. Ze względu na nacieki wzdłuż opon miękkich, naczyń krwionośnych i włókien nerwowych, całkowita resekcja chirurgiczna tego typu guza jest znacznie utrudniona. Prowadzi to rzecz jasna do nawrotu nowotworu [1]. Co ciekawe, ten typ nowotworu na ogół nie tworzy przerzutów, wykazuje natomiast silną tendencję do miejscowej wznowy. Rzadko spotykane są przypadki odległego szerzenia się komórek nowotworowych poprzez płyny ustrojowe. Pierwotne guzy mózgu stanowią między 5 a 10% wszystkich nowotworów, z czego 40% to glejaki. Złośliwy charakter wykazuje 40–90% glejaków mózgu, w zależności od grupy wiekowej pacjentów. Przeciętny okres przeżycia pacjenta chorego na ten nowotwór wynosi 12–18 miesięcy. Uzależnione jest to od osobniczej złośliwości nowotworu, ponieważ w każdym organizmie przebieg procesu jest inny [1]. Obecnie przyjęte standardy leczenia glejaka obejmują chirurgiczne usunięcie nowotworu uzupełnione radioterapią oraz chemioterapią z użyciem cytotatyków, w której największe znaczenie ma temozolomid (TMZ). Podstawowy problem stanowią jednak przestarzałe schematy postępowania onkologicznego oraz narastająca oporność komórek nowotworowych na stosowane chemioterapeutyki i/lub radioterapię. Stąd też niezwykle ważne są badania nad nowymi lekami, pozwalającymi na skuteczne zwalczanie komórek nowotworowych. Nowszymi metodami leczenia, wprowadzanymi do leczenia onkologicznego są immunoterapia oraz terapia ukierunkowana (celowana) molekularnie. Obecnie, szansą dla pacjentów chorych na złośliwe glejaki mózgu może być terapia wykorzystująca zmienną pole elektryczne (ang. tumor-treating fields) [2] oraz terapia protonowa.

GENETYCZNE PODŁOŻA GLEJAKA

Ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na glejaka powiązanych jest z kilkoma zespołami uwarunkowanymi genetycznie. Należą do nich: zespół Lie-

Tabela 1. Genetyczne i molekularne nieprawidłowości w złośliwym glejaku mózgu [3,4].

Glejak Pierwotny		Wtórny	
Nieprawidłowość	Rezultat	Nieprawidłowość	Rezultat
amplifikacja genu EGFR (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)	nadekspresja EGFR i pobudzenie dalszej proliferacji komórek guza	mutacja genu <i>TP53</i> na chromosomie 17	kodowane białko jest zaangażowane w proces apoptozy i naprawę DNA, tzw. „strażnik genomu”
delecja genu supresorowego p16 na chromosomie 9	brak kontroli cyklu komórkowego poprzez inhibicję kinaz CDK4 i CDK6 zależnych od cyklin	nadekspresja PDGFR (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor</i>), receptora dla płytkowego czynnika wzrostu	wzmoczona angiogeneza
delecja supresorowego <i>PTEN</i> na chromosomie 10	zaburzenia cyklu komórkowego	utrata heterozygotyczności na chromosomach 10q, 17p i 19q	
nadekspresja białka MDM2	zaburzenia funkcji białka p53		

go i Fraumeniego (mutacja genu TP53 predysponująca do rozwoju wielu nowotworów), zespół von Hippela i Lindau’a, zespół Burkitta, zespół nerwiakowłókniaowości typu 1 i 2, stwardnienie guzowate oraz dziedziczny zespół niepolipowatego guza jelita grubego i odbytnicy. Glejak dzieli się na dwie postaci: pierwotną i wtórną. Są one jednak nierozróżnialne histopatologicznie. Pod względem genetycznym natomiast, różnią się one pod względem obecnych mutacji. W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze nieprawidłowości wykryte w komórkach nowotworowych pierwotnego i wtórnego glejaka mózgu.

Szczegółowe badania nad genetyką glejaków wykazały dwie możliwe drogi kancerogenezy związanej z mutacją w obrębie genu białka p53. Pierwsza z nich dotyczy wymienionej utraty heterozygotyczności (9q, 10q, 13q, 17q, 19q i 22q), natomiast drugą z opcji jest amplifikacja bądź delecja fragmentów DNA kodujących białka takie jak p16, p19, pRB, PTEN, CDK4 i EGFR [3]. Rozwój nowoczesnej technologii i zapoczątkowanie badań z udziałem mikromacierzy pozwoliły na odkrycie nowych genów uczestniczących w patogenezie glejaka. Należą do nich geny CENPF, VEGFA, TOP2A, FOX1M, IGF2BP2, ADD3, COL4A1 i CAMK2G.

Nie są to jednak oczywiście wszystkie geny. W 2001 r. przeprowadzono dalsze badania na mikromacierzach które wykazały udział kolejnych genów w rozwój glejaka. Są to geny zaangażowane w regulację cyklu komórkowego (CDC20, CDKN3, CDK4), proces naprawy DNA (RFC4, NULL, H4FG, ODC1, POLD2), inaktywację apoptozy (TXN, API4), regulację transkrypcji (TLS/CHOP, MYBL1, FOXM1, FOXG1B), a także degradację białek komórkowych (E2-EPF, UBCH10) [4]. Mutacji, które wykryto u pacjentów cierpiących na glejaka mózgu jest niewątpliwie bardzo wiele.

W ciągu ostatniego dziesięciolecia nastąpiło zatem istotne poszerzenie wiedzy na temat karcynogenezy i progresji glejaka. Zidentyfikowanych zostało wiele czynników odpowiedzialnych za transformację nowotworową komórki prekursorowej. Należą do nich związane z glejakiem onkogeny GLI (ang. *glioblastoma-associated oncogenes*), biorące udział w transferze sygnału Hedgehog-GLI (HH-GLI), m.in. w organizmie człowieka [5]. Wykazano też, że ich działanie odpowiedzialne jest za zaburzenia w ekspresji aż 30 różnych genów, z czego 11 z nich ulega znacznej ekspresji. Co więcej,

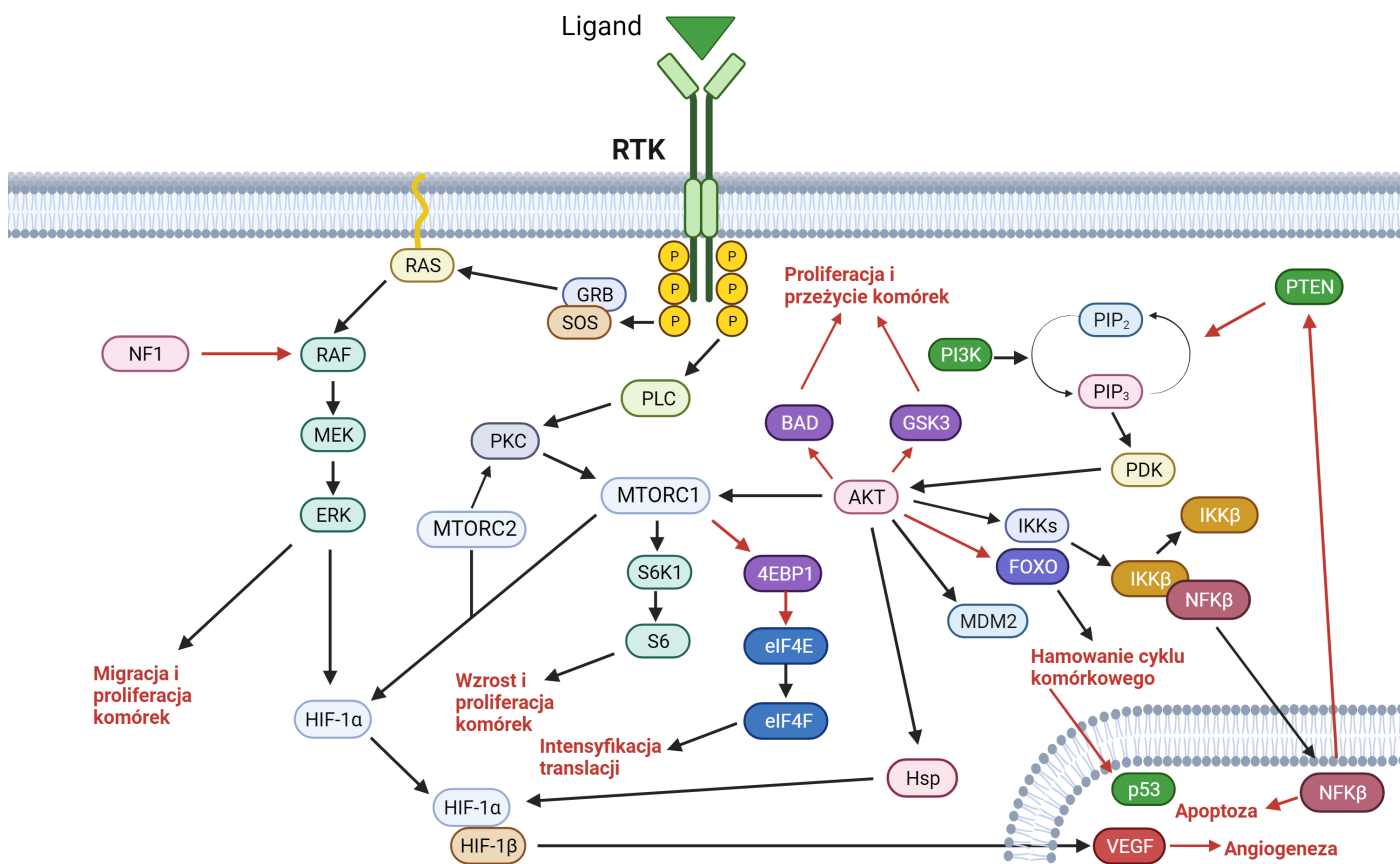
geny te wpływają na przebieg cyklu komórkowego, transdukcję sygnału oraz proces apoptozy [6]. Określone mutacje genowe wpływają na funkcjonowanie i reorganizację określonych ścieżek sygnałowych, a także na ekspresję poszczególnych białek. Mutacje te mają przełożenie na funkcjonowanie określonych szlaków sygnalizacji komórkowej, co skutkuje m.in. wytworzeniem oporności wielolekowej oraz inhibicją reakcji ze strony układu immunologicznego. Karcynogeneza rozpoczyna się od mutacji w obrębie danego genu i jest to bardzo złożony proces, obejmujący niekiedy skomplikowane rearanżacje genomowe wraz z ich skutkami molekularnymi, immunologicznymi i biochemicznymi.

ŚCIEŻKI SYGNALIZACYJNE

Obecność szlaków sygnałowych odgrywa niezwykle istotną rolę w funkcjonowaniu komórek nowotworowych. Komórki glejaka, tak samo jak komórki innych typów nowotworów, wykazują obecność licznych ścieżek sygnalizacyjnych, uczestniczących we wzroście, proliferacji i kształtowaniu mechanizmów oporności wielolekowej. Oddziaływanie ligand-receptor wywołuje określone zmiany w sygnalizacji komórkowej i aktywności metabolicznej komórki. Wiele z tych szlaków determinuje kluczowe aspekty funkcjonowania komórek nowotworowych, odpowiedzialne za ich przeżywalność, różnicowanie, a nawet tworzenie ognisk przerzutowych. Stąd też, ścieżki te stały się obiektem wielu badań i stanowią obiecujący punkt uchwytu dla nowych leków onkologicznych.

RECEPTORY KINAZ TYROZYNOWYCH

Na rycinie 1 przedstawiono schemat obrazujący ścieżki sygnałowe związane z receptorami kinaz tyrozynowych RTKs (ang. *receptor tyrosine kinases*) zidentyfikowane w komórkach glejaka. Receptory RTKs składają się z domeny zewnątrzkomórkowej (jest to domena do której przylacza się ligand), domeny transbłonowej o charakterze hydrofobowym, a także wewnątrzkomórkowej domeny dla kinazy tyrozynowej. Aktywacja receptora zachodzi poprzez związanie ligandu przez domenę zewnątrzkomórkową. Wywołuje to dimeryzację receptora oraz autofosforylację domeny kinazy tyrozynowej. W rezultacie, następuje aktywacja kluczowych szlaków sygnalizacyjnych (Ras/MAPK/ERK oraz Ras/PI3K/Akt) w dół. Biorąc pod uwagę zdolności RTKs



Rycina 1. Ścieżki sygnalizacyjne receptorów kinaz tyrozynowych RTKs (ang. receptor tyrosine kinases) [7]. Związanie ligandu z receptorem dla kinazy tyrozynowej (RTK) wpływa na regulację migracji, proliferacji i wzrostu komórek nowotworowych. Oddziałuje również na przebieg cyklu komórkowego, apoptozę, angiogenezę i proces translacji białek. AKT (ang. *protein kinase B* - kinaza białkowa B), BAD (ang. *BCL2-associated agonist of cell death* - agonista śmierci komórkowej związany z białkiem BCL2), GSK3 (ang. *glycogen synthase kinase-3 beta* - kinaza syntazy glikogenu 3β) SOS (ang. *Son of Sevenless*), GRB (ang. *growth factor receptor bound protein* - białko związane z receptorem czynnika wzrostu), PLC (ang. *phospholipase C* - fosfolipaza C), PKC (ang. *protein kinase C* - kinaza białkowa C). PI3K (ang. *phosphatidylinositol 3-kinase* - kinaza 3-fosfatydyloinozytolu), PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog*), FOXO (ang. *forkhead box O*), MTORC1,2 (ang. *mammalian target of rapamycin complex 1,2*), MEK (ang. *mitogen activated protein kinase kinase* - kinaza aktywowana mitogenami) RAF (ang. *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*), ERK (ang. *extracellular signal-regulated kinases* - kinazy regulowane sygnalizacją zewnątrzkomórkową), NF1 (neurofibromina 1), Hsp (ang. *heat shock proteins* - białka szoku cieplnego), 4EBP1 (ang. *eukaryotic initiation factor 4E-binding protein*), PIP2 (fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan), PIP3 (fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trisfosforan), eIF4E (ang. *eukaryotic translation initiation factor 4E* - eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E), eIF4F (ang. *eukaryotic initiation factor 4F* - eukariotyczny czynnik inicjacyjny 4F), MDM2 (ang. *mouse double minute 2 homolog*), PDK (ang. *pyruvate dehydrogenase kinase* - kinaza dehydrogenazy pirogronianowej), IKKs (ang. *inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase* - inhibitory kinazy czynnika jądrowego NF-κB), IKKβ (ang. *IKK - inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit β* - podjednostka β inhibitora kinazy czynnika jądrowego NF-κB) HIF-1α,1β (ang. *hypoxia inducible factor 1α, 1β* - czynniki indukowane hipoksją), NFκβ (czynnik NF-κB), S6 (rybosomalne białko S6), S6K1 (ang. *ribosomal protein S6 kinase β1* - kinaza białka rybosomalnego S6 β1), VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor* - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

do aktywacji ścieżek zaangażowanych w proliferację, inwazyjność nowotworu, przeżywalność i proces angiogenezy, wnioskować można, że receptory te są obiecującymi punktami uchwytu dla nowych terapii przeciwnowotworowych [7].

WNT/B-KATENINA

Białka Wnt tworzą dużą grupę glikoprotein bogatych w cysteinę. Przynajmniej 19 z tych białek zostało wykrytych w organizmie człowieka [8]. Glikoproteiny te odgrywają ważną rolę w procesach dyferencjacji, proliferacji, migracji oraz utrzymaniu polarności komórek. Proces transdukcji sygnału odbywa się za pośrednictwem co najmniej trzech rodzajów ścieżek sygnałowych, tj. Wnt/polaryzacja, Wnt/Ca²⁺ a także kanoniczną ścieżkę Wnt/β-atenina. Ta ostatnia bierze udział w regulacji różnicowania i proliferacji komórek guza (Ryc. 2). Ponadto, szlak Wnt/β-atenina jest jednym z najczęściej badanych szlaków sygnalizacyjnych, które są powiązane z procesem karcynogenezy i wzrostem nowotworu

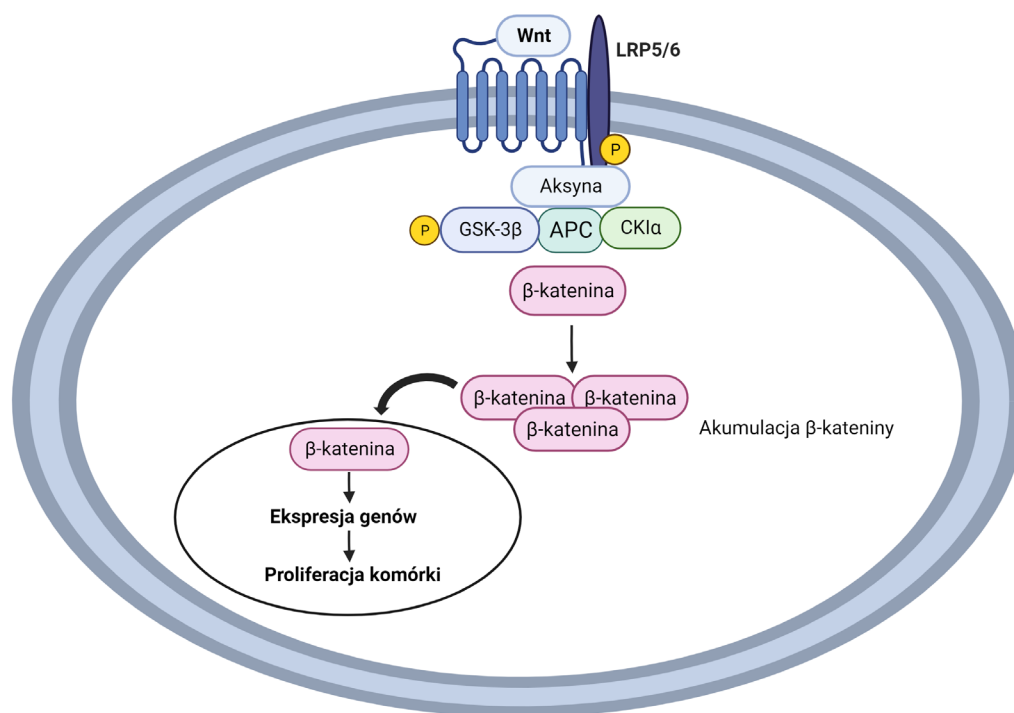
[9]. Ścieżka ta została zidentyfikowana w wielu liniach komórek nowotworowych glejaka. Aktywność tego szlaku ma bezpośrednie przełożenie na proces ekspresji genów, a to z kolei umożliwia dalszą proliferację komórek glejaka.

Badania naukowe sugerują, że aktywność ścieżki sygnalizacyjnej Wnt/β-atenina powoduje wykształcenie określonych cech biologicznych glejaka poprzez powiązanie sygnalizacji z określonymi genami [10]. Geny powiązane ze szlakiem Wnt/β-atenina przedstawiono w tabeli 2.

Oczywistą rzeczą jest, że w przypadku braku obecności ligandu Wnt, sygnalizacja komórkowa z udziałem tego szlaku nie zachodzi. Gdy β-atenina ulegnie fosforylacji, powstaje białkowy kompleks, wywołujący jej degradację z udziałem proteasomów. W skład tego kompleksu wchodzi białko: GSK3β, APC, Axin i DVL. Kanoniczna ścieżka Wnt/β-atenina zostaje aktywowana po przyłączeniu się białka Wnt. Wówczas β-atenina w postaci nieufosforylowanej wędruje do jądra komórkowego, gdzie steruje transkrypcją

Tabela 2. Geny powiązane z sygnalizacją Wnt/ β -katenina [10].

Gen	Funkcja
SNAIL	pobudza przejścia nabłonkowo mezenchymalne (EMT, ang. <i>epithelial-mesenchymal transition</i>)
PLAGL-2	pleomorficzny gen gruczolaka powiązany z komórkami macierzystymi
FZD1	koduje białko Frizzled-1 warunkujące oporność nowotworu na radioterapię z wykorzystaniem promieni γ
VEGFA	koduje czynnik wzrostu śródbłonka VEGF (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>), stymulujący proces waskulogenezy i neoangiogenezy



Rycina 2. Przebieg sygnalizacji Wnt/ β -katenina [9]. Receptor Frizzled (oznaczony kolorem niebieskim) powiązany jest z białkami CK1 α (ang. *casein kinase 1a* – kinaza kazeiny 1 α), GSK-3 β (ang. *glycogen synthase kinase-3 β* – kinaza syntazy glikogenu 3 β), APC (ang. *adenomatous polyposis coli*) oraz aksyną. Akumulacja β -kateniny powoduje wzrost ekspresji genów w jądrze komórkowym, co przekłada się na intensyfikację proliferacji komórek nowotworowych. W sygnalizacji tej uczestniczy również białko LRP5/6 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein* – białko związane z receptorem lipoprotein o małej gęstości).

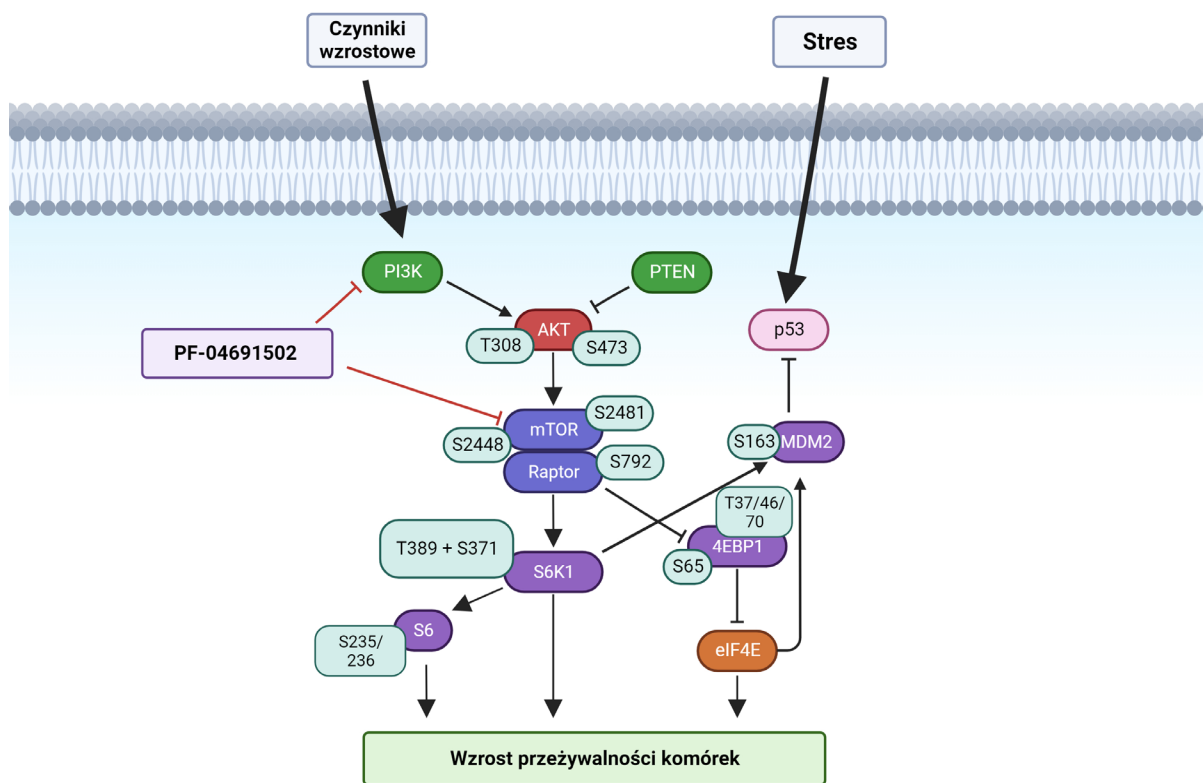
genów kodujących białka takie jak CD44, C- myc czy SOX9 [10]. Ze względu na ważny udział w progresji glejaka, szlak sygnalizacyjny Wnt/ β -katenina stanowi obiecujący punkt uchwytu dla nowych terapii tego typu nowotworów. Jest to jedna z co najmniej siedmiu kluczowych dla żywotności komórek tego nowotworu ścieżek sygnalizacyjnych.

PI3K/AKT/MTOR

Kolejną z omawianych ścieżek sygnalizacji komórkowej, występujących w komórkach glejaka jest PI3K/Akt/mTOR. Jest to ścieżka sygnalizacyjna biorąca udział w kształtowaniu oporności nowotworu na radioterapię. Szlak ten jest bezpośrednio powiązany z RTKs. Jest to jeden ze szlaków sygnałowych, które najczęściej typowane są jako punkt zaczepienia w nowych strategiach terapeutycznych. Zmniejszanie aktywności szlaku sygnalizacji PI3K/Akt/mTOR byłoby doskonałą strategią walki z glejakiem, gdyby nie fakt, że komórki złośliwych glejaków wykształcają silną oporność na inhibitory tej ścieżki [11]. Inhibitory kinazy tyrozynowej, znane jako TKI (ang. *tyrosine kinase inhibitors*) specyficznie hamują aktywność receptora poprzez wiązanie domeny kinazy tyrozynowej, która zapobiega fosforylacji

RTK i aktywacji szlaków sygnalizacji komórkowej, takich jak PI3K/AKT/mTOR. W praktyce klinicznej stosowane są inhibitory anty-EGFR, takie jak Erlotinib i Gefitinib, które znalazły zastosowanie w leczeniu nawracających glejaków [12]. Jednakże, pomimo możliwości modulacji szlaku PI3K/Akt/mTOR, pojawiają się pewne problemy. Obecność mutacji w obrębie EGFR T790M, mutacje genu PIK3CA, a także amplifikacja genu RTK MET skutkują reorganizacją ścieżki PI3K/Akt/mTOR. Przy takim stanie rzeczy, obecność drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz, ukierunkowanych przeciw EGFR spowoduje wykształcenie oporności guza na leki z grupy TKI [13]. Szlak sygnalizacyjny PI3K/Akt/mTOR jest jednym z kluczowych szlaków determinujących przeżywalność komórek glejaka, a jego skuteczna inhibicja pozwala na zahamowanie mechanizmów lekooporności glejaka, przez co komórki nowotworowe mogą stać się wrażliwe na wdrożone leki. Na rycinie 3 przedstawiono schemat regulacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/mTOR w warunkach stresu komórkowego i dostępności czynników wzrostu w środowisku guza.

Niedawne badania wykazały, że w sygnalizacji PI3K/Akt/mTOR istotną rolę odgrywa również białko enzyma-



Rycina 3. Regulacja ścieżki PI3K/Akt/mTOR [14]. Obecność czynników wzrostowych wzmacnia sygnalizację PI3K/Akt/mTOR, co przekłada się na wzrastającą przeżywalność komórek glejaka. Dodatkowo, ekspresja białka MDM2 (ang. *mouse double minute 2 homolog*) o aktywności ligazy ubikwityny działa hamująco na białko p53 odpowiedzialne za regulację podziałów komórki. Wystąpienie stresu komórkowego powoduje natomiast aktywację p53, a następnie supresorowego białka PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog*), co hamuje ścieżkę PI3K/Akt/mTOR, zmniejszając przeżywalność komórek guza. AKT (ang. *protein kinase B* – kinaza białkowa B), PI3K (ang. *phosphatidylinositol 3-kinase* – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu), PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog*), S6 (rybosomalne białko S6), S6K1 (ang. *ribosomal protein S6 kinase β 1* – kinaza białka rybosomalnego S6 β 1), 4EBP1 (ang. *eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1* – białko wiążące eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E), T308 (ang. *human phospho-Akt*, gdzie 308 to miejsce wystąpienia fosforylacji), T389 (ang. *human phospho-p70 S6 kinase* – gdzie 389 to miejsce wystąpienia fosforylacji), T37/46/70 oznacza miejsca fosforylacji białka 4EBP1, natomiast białka oznaczone jako „S” są białkami rybosomalnymi, podobnie jak białko S6.

tyczne PDIA4. Jest to izomeraza disiarczkowa, ulegająca nadekspresji w wielu rodzajach nowotworów, np. w raku płuca i jasnokomórkowym raku jajnika. Jak wynika z dokładnej analizy danych, białko to jest kluczowym promotorem progresji glejaka [15]. Dokładniejszy mechanizm działania tego białka na poziomie molekularnym pozostaje jednak nieznany. Znane są natomiast efekty niskiego poziomu tego białka w komórce. Przede wszystkim, spadek ilości proteiny PDIA4 powoduje zahamowanie aktywności ścieżki sygnalizacyjnej PI3K/Akt/mTOR poprzez hamowanie fosforylacji komponentów szlaku, tj. białek PI3K, Akt i kinazy mTOR. Poza tym, spadek poziomu PDIA4 wywołuje w komórkach glejaka tendencję do apoptozy. Regulacja PDIA4 w dół nie tylko działa proapoptotycznie, ale jednocześnie hamuje proliferację komórek nowotworowych. Ponadto, gdy poziom PDIA4 ulega obniżeniu, następuje wzrost ekspresji białek szlaku apoptozy, takich jak Bax, kaspaza 3 czy kaspaza 9 [15]. Dodatkowo, efekt ten oddziałuje także na metabolizm komórki nowotworowej; wraz z obniżaniem się poziomu PDIA4 spada także stężenie metabolitów pośrednich szlaku glikolizy tlenowej, zachodzącej w cytozolu.

BIAŁKA ULEGAJĄCE NADEKSPRESJI

W patogenezie glejaka mózgu istnieje wiele białek wykazujących podwyższoną ekspresję w stosunku do ich ekspresji w komórkach prawidłowych. Czynniki wzrostowe, przylączając się do receptorów ulegających nadekspresji, wspomagają podział, inwazyjność i proliferację komórek nowotworowych, przez co są one w stanie namnażać się w nieskończoność. Leczenie wykorzystujące hamowanie nadekspresji jednego białka nie rozwiązuje jednak problemu nadekspresji innych białek, przez co żywotność komórek nowotworowych może być zachowana. Poniżej przedstawiono białka, których podwyższoną ekspresję wykazano w wielu badaniach nad złośliwymi guzami OUN.

VEGFR

VEGF jest białkiem komórkowym bezpośrednio zaangażowanym w angiogenezę. Ponadto, odpowiada ono także za wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych. Pomimo, że VEGF występuje fizjologicznie w tkankach niezmiennych nowotworowo, badania wykazały, że proces karcynogenezy indukuje nadekspresję VEGF w wielu typach nowotworów [16]. W warunkach hipoksji, czynniki HIF1 α i HIF1 β (ang. *hypoxia-inducible factors* – czynniki transkrypcyjne indukowane hipoksją) wędrują do jądra komórkowego,

gdzie aktywują transkrypcję genu kodującego białko VEGF. Skutkiem tego jest intensyfikacja procesu angiogenezy w celu przeciwdziałania niedotlenieniu tkanki [17]. Zjawisko hipoksji jest powszechne w komórkach glejaka, a co więcej – wykazują one nadekspresję czynnika VEGF. Badania wykazały, że podwyższony poziom VEGF w glejaku związany jest z regulacją aktywności receptora dla VEGF, czyli białka VEGFR2 w górę [18]. Potwierdzono też, że wysoka nadekspresja VEGF u pacjentów cierpiących na złośliwe glejaki powoduje zmiany patologiczne w obrębie bariery krew-mózg, co umożliwia transfer cząsteczek o właściwościach neurotoksycznych z krwi do ośrodkowego układu nerwowego. To z kolei zaburza homeostazę środowiska mózgowego, ponieważ bariera krew-mózg jest nie tylko integralną, lecz nawet kluczową częścią mikrośrodowiska mózgu. Bariera ta odgrywa zatem istotną rolę w progresji glejaka oraz niekorzystnym rokowaniu w przebiegu choroby [19].

EGFR

Kolejnym receptorem ulegającym nadekspresji w przebiegu glejaka jest receptor dla czynnika EGF. EGFR jest białkiem receptorowym z rodziny kinaz tyrozynowych, do której należą cztery białka: ErbB1 (EGFR, HER-1), ErbB2 (HER-2 Neu – nadekspresja również w nowotworach żołądka oraz HER-2-dodatnim raku piersi), ErbB3 (HER-3), ErbB4 (HER-4) [20,21]. EGFR odpowiedzialny jest za wykształcanie lekooporności oraz indukcję proliferacji komórek glejaka. Często nieprawidłowością stwierdzaną w badaniach genetycznych nad glejakiem mózgu jest amplifikacja genu kodującego EGFR. Mutacje w obrębie ErbB2/HER-2 wykryto w 8–41% przypadków tego nowotworu [20]. Wykryto także zmutowany skrócony wariant EGFR, który EGFR III (EGFRvIII) jest dość często obserwowany w glejakach mózgu i jest on aktywowany konstytutywnie w sposób niezależny od ligandów, co determinuje proliferację komórek i ich przeżywalność [22,23].

PDGFR

PDGFR, czyli receptor dla płytkowego czynnika wzrostu PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*) jest białkiem często ulegającym nadekspresji w glejaku, zwłaszcza w jego postaci wtórnej. Czynniki PDGF ma ważne, a nawet kluczowe znaczenie w formowaniu mózgowych naczyń krwionośnych oraz homeostazy. Zaburzenia szlaków sygnalizacji komórkowej, związanych z PDGF występuje w wielu chorobach neurologicznych, w tym także w glejaku. W przypadku glejaków mózgu, czynnik ten ma szczególne znaczenie, ponieważ jest on zaangażowany w znacznie nasiloną angiogenezę, charakterystyczną dla tego typu nowotworów [24]. PDGFR, czyli receptory dla PDGF są receptorami RTKs klasy III o dobrze zdefiniowanych właściwościach zarówno funkcjonalnych, jak i strukturalnych [25]. Receptory PDGFR składają się z białkowych podjednostek α i β . Związanie liganda powoduje utworzenie dimerów receptorowych $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$ lub $\beta\beta$. Odpowiednie dimery ligandów mogą indukować odpowiednie dimery receptorów, różniące się między sobą swoistością, co przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Dimery ligandów i aktywowane izoformy receptora [26,27].

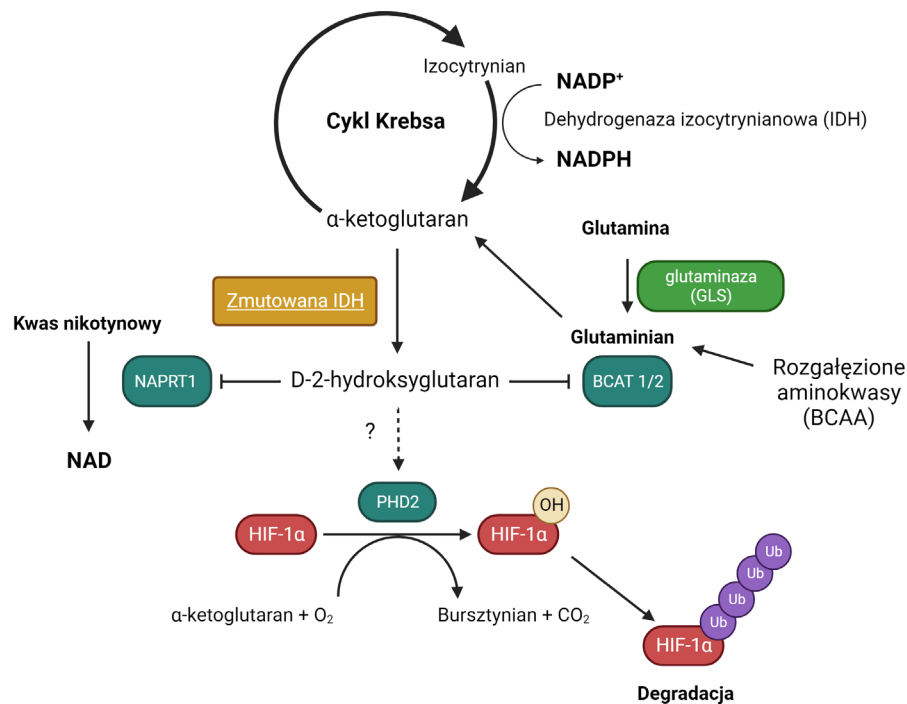
Dimer	Aktywowane izoformy receptora
PDGF-AA	tylko PDGFR α
PDGF-BB	wszystkie izoformy, najwyższe powinowactwo do dimeru $\beta\beta$
PDGF-C	najwyższe powinowactwo do PDGFR α
PDGF-D	najwyższe powinowactwo do PDGFR β

PTTG1

Poza wymienionymi już białkami, ulegającymi nadekspresji nie tylko w glejaku, ale także w wielu innych rodzajach nowotworów, nadmierną ekspresję wykazuje także białko PTTG1 (ang. *pituitary tumor transforming gene 1* – gen transformujący guza przysadki). W przeciwieństwie do wyżej wymienionych białek, rola PTTG1 w progresji nowotworów ośrodkowego układu nerwowego nie została do końca wyjaśniona. Pewnym jest natomiast, że szczegółowe badania przeprowadzone u pacjentów ze zdiagnozowanym glejakiem wykazują znacznie podwyższoną ekspresję tego białka w porównaniu z osobami zdrowymi. Wiadomo także, że PTTG1 jest czynnikiem, który nie tylko pobudza angiogenezę, inwazyjność i migrację komórek nowotworowych, ale również unikanie przez nie apoptozy. Istnieje prawdopodobieństwo, że działanie PTTG1 może być powiązane ze ścieżką sygnałową dla czynnika TGF- β (ang. *transforming growth factor β* – transformujący czynnik wzrostowy β), czyli TGF- β /PI3K/Akt/mTOR [28]. Inhibicja tej ścieżki pozwoliłaby na zahamowanie wzrostu guza, a nawet jego degradację i stanowi następną, obiecującą strategię w leczeniu glejaka. Białko PTTG1 jest powiązane również z sygnalizacją STAT3-PTTG1. STAT3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3* – transduktor sygnału i aktywator transkrypcji) indukuje ekspresję PTTG1. Następnie indukowany jest spadek ekspresji białek c-Myc i Bcl-2, przy jednoczesnym zahamowaniu ekspresji antyapoptotycznego Bax. Powoduje to unikanie apoptozy przez komórki nowotworowe oraz zwiększenie ich żywotności. Wyciszenie ekspresji PTTG1 pozwala na zahamowanie ekspresji Bcl-2 i c-Myc, co wywołuje sprowadzenie komórek nowotworowych na szlak apoptotyczny [29]. Biorąc pod uwagę powyższe, zarówno PTTG, jak i aktywator transkrypcji STAT3 są białkami, tworzącymi ścieżkę sygnałową, warunkującą hamowanie apoptozy komórek nowotworu. To z kolei umożliwia dalszy rozwój nowotworu. Badania w warunkach in vitro dowodzą, że proteina PTTG1 jest istotna z punktu widzenia przeżycia, inwazyjności i unikania apoptozy przez komórki glejaka. Hamowanie ekspresji tego białka pozwala wywołać apoptozę komórek różnych linii glejaka, takich jak SHG44.

MARKERY PROGNOSTYCZNE

Ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej pozwala na przewidywanie przebiegu choroby i postępu leczenia. Szczególnie istotną rolę w określaniu rokowania odrywają czynniki, zwane markerami prognostycznymi. W przypadku glejaka, szczególne znaczenie rokownicze mają dwa tego typu markery: metylacja promotora MGMT (ang. *O6-methylguanine DNA methyltransferase* – metylotransferaza metyloguaniny) oraz mutacje w genach IDH1/IDH2.



Rycina 4. Wpływ mutacji IDH1/IDH2 na metabolizm komórek GBM [39]. W przypadku wystąpienia tej mutacji, następuje przekształcenie α -ketoglutaranu do D-2-hydroksyglutaranu. Następnie dochodzi do hydroksylacji HIF-1 α (ang. *hypoxia inducible factor 1 α* – czynnik indukowany hipoksją 1 α) przy udziale hydroksylazy prolinowej PHD2 (ang. *prolyl hydroxylase domain-containing protein 2*), a w konsekwencji jego degradację na drodze ubikwitynacji (Ub). BCAT 1/2 (ang. *branched-chain amino acid aminotransferase* – aminotransferaza aminokwasów rozgałęzionych), NADP⁺ (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy), NADPH (zredukowany dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy), NAPRT1 (ang. *nicotinate phosphoribosyltransferase* – fosforybozylotransferaza nikotynowa).

PROMOTOR MGMT

MGMT należy do enzymów zaangażowanych w proces naprawy DNA. Odpowiada on m.in. za usuwanie wywołanych przez chemioterapeutyki uszkodzeń nici, takich jak alkilowane zasady azotowe. Wynika stąd, że wysoka aktywność MGMT jest czynnikiem determinującym oporność komórek nowotworowych na leki cytostaticzne. Zahamowanie aktywności genu kodującego MGMT powoduje spadek ekspresji tego białka, a co za tym idzie – ograniczenie możliwości naprawy DNA w komórkach glejaka. W konsekwencji, zmutowane komórki stają się bardziej wrażliwe na działanie stosowanych leków alkilujących [30]. Z racji tego, że epigenetyczna inhibicja MGMT poprzez metylację promotora utrudnia naprawę DNA, status MGMT stał się predykcyjnym biomarkerem w ocenie odpowiedzi organizmu na chemioterapię związkami alkilującymi. Status ten uznawany jest również za silny marker predykcyjny pseudoprogresji [31]. Co więcej, w wielu badaniach wskazywano przydatność kliniczną oceny promotora MGMT jako markera w przewidywaniu korzystnego wpływu alkilujących pochodnych nitrozomocznika, a nawet temozolomidu u pacjentów z glejakiem [32,33].

BIAŁKO B-RAF

Jest to kinaza serynowo-treoninowa, zaangażowana w ścieżkę sygnalizacyjną kinazy białkowej, aktywowanej mitogenami, czyli MAPK (ang. *Mitogen-Activated Protein Kinase*). Białko to jest protoonkogenem i występuje w wielu rodzajach nowotworów, w tym również w glejokach mózgu. Aktywacja genu tego białka, czyli BRAF następuje na

drodze jego mutacji lub poprzez fuzję z innym genem [34]. Szerzej rzecz ujmując, B-Raf należy do komponentów ważnego dla komórek nowotworowych szlaku sygnałowego Ras/Raf/MEK/MAPK, a jego inhibitory są już stosowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i czerniaka złośliwego skóry [35]. Mutacje genu BRAF są częstymi nieprawidłowościami stwierdzanymi w glejaku i często współistnieją z mutacjami IDH1/IDH2. Wykazano ponadto, że pacjenci ze stwierdzoną amplifikacją genu BRAF i niezmutowanym IDH1/IDH2 posiadają mniej korzystne rokowania niż pacjenci ze zamplifikowanym BRAF i mutacją IDH1/IDH2 [36].

MUTACJE W OBRĘBIE IDH1/IDH2

Geny IDH1 i IDH2 są bezpośrednio zaangażowane w cykl kwasów trikarboksylovych (cykl Krebsa). Konkretniej rzecz ujmując kodują one dehydrogenazę izocytrynianową, która katalizuje przekształcenie izocytrynianu do α -ketoglutaranu w niniejszym szlaku biochemicznym. Około 80% przypadków glejaków i gwiaździaków z wykrytymi mutacjami w genach IDH1 i IDH2 posiada także zmutowany gen TP53, z czego bardzo niewielka część posiada mutacje w obrębie EGFR, CDKN2A, PTEN czy CDKN2B. Złośliwe glejaki i gwiaździaki anaplastyczne z genami IDH1 i IDH2 tzw. typu dzikiego rzadko wykazują zmiany w obrębie TP53, ale częściej posiadają zmutowane geny białek PTEN, CDKN2A, CDKN2B i EGFR [37]. Mutacje w genach IDH1/IDH2 są ważnymi z genetycznego i klinicznego punktu widzenia markerami prognostycznymi. W przypadku młodszych dorosłych, wykryte mutacje tych genów wiążą się z dłuższym przeżyciem pacjenta od momentu postawienia

diagnozy [38]. Mutacje IDH1/IDH2 determinują zatem lepsze rokowanie u pacjentów ze zdiagnozowanym glejakiem. Na rycinie 4 przedstawiono wpływ mutacji IDH1/IDH2 na metabolizm komórek glejaka.

PERSPEKTYWY IMMUNOTERAPII

Duże nadzieje na skuteczne zwalczanie nowotworów złośliwych, w tym guzów OUN wiązane są z rozwojem strategii immunoterapeutycznych. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań nad możliwością mobilizacji komórek układu odpornościowego pacjenta do niszczenia komórek nowotworowych, co stanowi istotę immunoterapii. Leczenie immunoterapeutyczne wykorzystuje przeciwciała stanowiące inhibitory tzw. punktów kontrolnych układu immunologicznego. Z punktu widzenia terapii wielu nowotworów, w tym także glejaka, najważniejsze tego typu punkty kontrolne obejmują CTLA-4 (ang. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), LAG-3 (ang. *lymphocyte-activation gene 3*), TIM-3 (ang. *T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*) oraz receptor programowanej śmierci komórkowej PD-1. Ten ostatni tworzy przy udziale liganda PD-L1 (CD274) specyficzną tarczę molekularną, hamującą cytotoksyczną aktywność limfocytów T. Związanie białka PD-1 z ligandem PD-L1 na powierzchni komórek guza lub komórek APC (prezentujących antygen) skutkuje utratą funkcji limfocytów T oraz spowodowanie ich na szlak apoptozy [40, 41, 42]. Ponadto, badania wykazały, iż ligand PD-L1 jest wykrywany u większości pacjentów z glejakiem, a poziom jego ekspresji odpowiada stopniowi złośliwości nowotworu i agresywności jego przebiegu [42]. Białko LAG-3 jest z kolei wczesnym biomarkerem wyczerpania komórek T, stąd zastosowanie przeciwciał anti-LAG-3 na wczesnym etapie jest skuteczniejsze, aniżeli w późniejszym etapie leczenia [43]. Kolejnym z kluczowych punktów kontrolnych układu odpornościowego jest białko CTLA-4. Odpowiada ono za hamowanie odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodku glejaka, a jego nadekspresja w komórkach nowotworowych sprzyja progresji nowotworu [44]. Terapeutyczna inhibicja tego białka w skojarzeniu z blokadą ścieżki PD-1/PD-L1 umożliwi przywrócenie prawidłowych funkcji efektorowych limfocytów T na kolejnych etapach ich aktywacji [45]. TIM-3 jest natomiast białkiem powierzchniowym, występującym na powierzchni limfocytów pomocniczych Th1. Determinuje ono modulację odpowiedzi immunologicznej poprzez wiązanie się z galektyną 1, stanowiącą ligand dla TIM-3. Związanie się tego białka z galektyną 1 powoduje indukcję apoptozy komórek T [46]. Skutkiem takiego działania jest narastająca immunosupresja, toteż zablokowanie funkcji TIM-3 pozwala na zachowanie funkcji komórek odpornościowych i zatrzymanie ich masowej destrukcji. Obecnie, nowe leki immunoterapeutyczne znajdują się na etapie badań klinicznych i są stopniowo wprowadzane do stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Strategie immunoterapii pozwalają na selektywną eliminację zmienionych nowotworowo komórek przy jednoczesnym pozostawieniu komórek prawidłowych w nienaruszonym stanie. Niewątpliwie rozwój tych strategii umożliwi skuteczne zwalczanie nowotworów złośliwych przy redukcji efektów ubocznych.

PODSUMOWANIE

Glejaki są najczęściej diagnozowanymi nowotworami złośliwymi OUN o wysoce agresywnym przebiegu i złożonych mechanizmach rozwoju. Wyróżnia się dwie postaci glejaka mózgu: pierwotną i wtórną, które są zróżnicowane pod względem genetycznym. Złośliwe glejaki mózgu charakteryzują się dużą różnorodnością mutacji, a najczęstsze z nich obejmują chromosomy 10, 16 i 17. Wystąpienie niektórych mutacji korzystnie wpływa na możliwości leczenia chorych, co rzutuje na dłuższy czas ich przeżycia od momentu postawienia diagnozy. Glejak wykazuje natomiast naciekający charakter wzrostu, co uniemożliwia jego całkowitą resekcję chirurgiczną. W konsekwencji bardzo często dochodzi do pojawienia się wznowy miejscowej guza. Ponadto, postępowanie terapeutyczne znacznie utrudnia wzmożona ekspresja wielu białek, nasilająca wzrost nowotworu. Z wyżej wymienionych przyczyn, przypadki całkowitego wyleczenia glejaka IV stopnia występują rzadko, a średni czas przeżycia pacjentów chorujących na ten nowotwór nie przekracza 18 miesięcy. Terapia zmiennego pola elektrycznego, terapia protonowa oraz wdrożenie nowych strategii immunoterapeutycznych stanowią obecnie najbardziej obiecujące możliwości skutecznego leczenia złośliwych glejaków mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. https://www.neurosciencereview.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=68&Itemid=54 [data cytowania: 31.07.2023]
2. Rulseh AM, Keller J, Klener J, Sroubek J, Dbalý V, Syruček M, Tovaryš F, Vymazal J (2012) Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World J Surg Oncol* 10: 220
3. Rojek A, Zub WL, Waliszewska-Prosół M, Bładowska J, Obara K, Ejma M (2016) Wieloletnie przeżycie chorych z glejakami wielopostaciowym – opis przypadków. *Pol Przegl Neurol* 12(2): 107-115
4. Wańkiewicz P, Nowacki P (2014) Glejak wielopostaciowy – postęp wiedzy na temat patogenezy nowotworu. *Ann Acad Med Stetin* 60(2): 40-43
5. Matisse MP, Joyner AL. Gli genes in development and cancer (1999) *Oncogene* 18(55): 7852-7859
6. Yoon JW, Kita Y, Frank DJ, Majewski RR, Konicek BA, Nobrega MA, Jacob H, Walterhouse D, Iannaccone P (2002) Gene expression profiling leads to identification of GLI1-binding elements in target genes and a role for multiple downstream pathways in GLI1-induced cell transformation. *J Biol Chem* 277(7): 5548-5555
7. Pearson JRD, Regad T (2017) Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduct Target Ther* 2: 17040
8. Jhanwar-Uniyal M, Jeevan D, Neil J, Shannon C, Albert L, Murali R (2013) Deconstructing mTOR complexes in regulation of Glioblastoma Multiforme and its stem cells. *Adv Biol Regul* 53(2): 202-210
9. Shahcheraghi SH, Tchokonte-Nana V, Lotfi M, Lotfi M, Ghorbani A, Sadeghnia HR (2020) Wnt/beta-catenin and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathways in Glioblastoma: Two Main Targets for Drug Design: A Review. *Curr Pharm Des* 26(15): 1729-1741
10. McCord M, Mukoyama YS, Gilbert MR, Jackson S (2017) Targeting WNT Signaling for Multifaceted Glioblastoma Therapy. *Front Cell Neurosci* 11: 318
11. Xia Q, Xu M, Zhang P, Liu L, Meng X, Dong L (2020) Therapeutic Potential of Autophagy in Glioblastoma Treatment With Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway Inhibitors. *Front Oncol* 10: 572904
12. Trejo-Solis C, Serrano-Garcia N, Escamilla-Ramírez Á, Castillo-Rodríguez RA, Jimenez-Farfan D, Palencia G, Calvillo M, Alvarez-Lemus MA, Flores-Nájera A, Cruz-Salgado A, Sotelo J (2018) Autophagic and

- Apoptotic Pathways as Targets for Chemotherapy in Glioblastoma. *Int J Mol Sci* 19(12): 3773
13. Pons-Tostivint E, Thibault B, Guillermet-Guibert J (2017) Targeting PI3K Signaling in Combination Cancer Therapy. *Trends Cancer* 3(6): 454-469
 14. Ekshyyan O, Anandharaj A, Nathan CA (2013) Dual PI3K/mTOR inhibitors: does p53 modulate response? *Clin Cancer Res* 19(14): 3719-21
 15. Wang M, Zhang W, Liu Y, Ma Z, Xiang W, Wen Y, Zhang D, Li Y, Li Y, Li T, Chen L, Zhou J (2022) PDIA4 promotes glioblastoma progression via the PI3K/AKT/m-TOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 597: 83-90
 16. McMahon G (2000) VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 5(Suppl 1): 3-10
 17. Shibuya M (2001) Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct* 26: 25-35
 18. Joensuu H, Puputti M, Sihto H, Tynnenen O, Nupponen NN (2005) Amplification of genes encoding KIT, PDGFRalpha and VEGFR2 receptor tyrosine kinases is frequent in glioblastoma multiforme. *J Pathol* 207: 224-231
 19. Zhang F, Wen L, Wang K, Huang Z, Jin X, Xiong R, He S, Hu F (2022) Effect of axitinib regulating the pathological blood-brain barrier functional recovery for glioblastoma therapeutics. *CNS Neurosci Ther* 28(3): 411-421
 20. Zhang C, Burger MC, Jennewein L, Genßler S, Schönfeld K, Zeiner P, Hattungen E, Harter PN, Mittelbronn M, Tonn T, Steinbach JP, Wels WS (2015) ErbB2/HER2-Specific NK Cells for Targeted Therapy of Glioblastoma. *J Natl Cancer Inst* 108(5): djv375
 21. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, Zheng S, Chakravarty D, Sanborn JZ, Berman SH, Beroukhi M, Bernard B, Wu CJ, Genovese G, Shmulevich I, Barnholtz-Sloan J, Zou L, Vegesna R, Shukla SA, Ciriello G, Yung WK, Zhang W, Sougnez C, Mikkelsen T, Aldape K, Bigner DD, Van Meir EG, Prados M, Sloan A, Black KL, Eschbacher J, Finocchiaro G, Friedman W, Andrews DW, Guha A, Iacocca M, O'Neill BP, Foltz G, Myers J, Weisenberger DJ, Penny R, Kucherlapati R, Perou CM, Hayes DN, Gibbs R, Marra M, Mills GB, Lander E, Spellman P, Wilson R, Sander C, Weinstein J, Meyerson M, Gabriel S, Laird PW, Haussler D, Getz G, Chin L, TCGA Research Network (2013) The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 155(2): 462-477
 22. Heimberger AB, Suki D, Yang D, Shi W, Aldape K (2005) The natural history of EGFR and EGFRvIII in glioblastoma patients. *J Transl Med* 3:38
 23. Montano N, Cenci T, Martini M, D'Alessandris QG, Pelacchi F, Ricci-Vitiani L, Maira G, De Maria R, Larocca LM, Pallini R (2011) Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia* 13(12): 1113-1121
 24. Li SY, Johnson R, Smyth LC, Dragunow M (2022) Platelet-derived growth factor signalling in neurovascular function and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 145: 106187
 25. Chen PH, Chen X, He X (2013) Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta* 1834(10): 2176-2186
 26. Li X, Pontén A, Aase K, Karlsson L, Abramsson A, Uutela M, Bäckström G, Hellström M, Boström H, Li H, Soriano P, Betsholtz C, Heldin CH, Alitalo K, Ostman A, Eriksson U (2000) PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF alpha-receptor. *Nat Cell Biol* 2(5): 302-309
 27. Bergsten E, Uutela M, Li X, Pietras K, Ostman A, Heldin CH, Alitalo K, Eriksson U. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF beta-receptor (2001) *Nat Cell Biol* 3(5): 512-516
 28. Cui L, Ren T, Zhao H, Chen S, Zheng M, Gao X, Feng D, Yang L, Jin X, Zhuo R (2020) Suppression of PTTG1 inhibits cell angiogenesis, migration and invasion in glioma cells. *Med Oncol* 37(8): 73
 29. Cui L, Xu L, Wang G, Wen J, Luo L, Zhao H, Chen S, Zheng M, Sun C, Jin X, Yang L (2020) STAT3-PTTG1 abrogation inhibits proliferation and induces apoptosis in malignant glioma cells. *Oncol Lett* 20(4): 6
 30. Ducray F, El Hallani S, Idbaih A (2009) Diagnostyka i markery rokownicze u chorych na glejaki. *Curr Opin Oncol* 21: 537-542
 31. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ (2018) Clinically Relevant Imaging Features for MGMT Promoter Methylation in Multiple Glioblastoma Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 39(8): 1439-1445
 32. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG (2000) Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343(19): 1350-1354
 33. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003
 34. Karsy M, Guan J, Cohen AL, Jensen RL, Colman H (2017) New Molecular Considerations for Glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17(2): 19
 35. McNulty SN, Schwetye KE, Ferguson C, Storer CE, Anstas G, Kim AH, Gutmann DH, Rubin JB, Head RD, Dahiya S (2021) BRAF mutations may identify a clinically distinct subset of glioblastoma. *Sci Rep* 11(1): 19999
 36. Da R, Wang M, Jiang H, Wang T, Wang W (2021) BRAFAMP Frequently Co-occurs With IDH1/2, TP53, and ATRX Mutations in Adult Patients With Gliomas and Is Associated With Poorer Survival Than That of Patients Harboring BRAFV600E. *Front Oncol* 10: 531968
 37. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360(8): 765-773
 38. Sourty B, Dardaud LM, Bris C, Desquiret-Dumas V, Boisselier B, Basset L, Figarella-Branger D, Morel A, Sanson M, Procaccio V, Rousseau A (2022) Mitochondrial DNA copy number as a prognostic marker is age-dependent in adult glioblastoma. *Neurooncol Adv* 4(1): vdab191
 39. Han S, Liu Y, Cai SJ, Qian M, Ding J, Larion M, Gilbert MR, Yang C (2020) IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer* 122(11): 1580-1589
 40. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. (2002) Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 8: 8
 41. Berger KN, Pu JJ (2018) PD-1 pathway and its clinical application: A 20 year journey after discovery of the complete human PD-1 gene. *Gene* 638: 20-25.
 42. Mahmoud AB, Ajina R, Aref S, Darwish M, Alsayb M, Taher M, AlSharif SA, Hashem AM, Alkayyal AA (2022) Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. *Front Immunol* 13: 944452
 43. Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, Xia Y, Kim E, Xu H, Belcaid Z, Polanczyk M, Barberi T, Theodoros D, Kim J, Taube JM, Burger PC, Selby M, Taitt C, Korman A, Ye X, Drake CG, Brem H, Pardoll DM, Lim M (2018) Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma. *Int J Cancer* 143(12): 3201-3208
 44. Fathi M, Razavi SM, Sojoodi M, Ahmadi A, Ebrahimi F, Namdar A, Hojjat-Farsangi M, Gholamin S, Jadidi-Niaragh F (2022) Targeting the CTLA-4/B7 axes in glioblastoma: preclinical evidence and clinical interventions. *Expert Opin Ther Targets* 26(11): 949-961
 45. Wilcox JA, Ramakrishna R, Magge R (2018) Immunotherapy in Glioblastoma. *World Neurosurg* 116: 518-528
 46. Hung AL, Garzon-Muvdi T, Lim M (2017) Biomarkers and Immunotherapeutic Targets in Glioblastoma. *World Neurosurg* 102: 494-506

Genetic and molecular backgrounds of the development of glioblastoma

Przemysław Panek, ✉ Aleksandra Jezela-Stanek

Department of Genetics and Clinical Immunology, National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw

✉ corresponding author: przemyslaw.panek98@gmail.com

Key words: apoptosis, glioblastoma, methylation, mutations, overexpression, signaling

ABSTRACT

Stage IV glioblastoma is the most frequently diagnosed and the worst prognosis tumor of the central nervous system (CNS). Patients suffering from this type of cancer usually survive several months with the use of surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy. The development of glioblastoma is determined by a number of mutations, the most common of which are the p16, p19, p53, pRB, PTEN, PDGFR, CDK4 and EGFR protein genes as well as the loss of heterozygosity on chromosomes 10, 17 and 19. The occurrence of mutations within the IDH1 and IDH2 genes and increased methylation of MGMT promoter improves patient survival, but few patients live more than 3 years after diagnosis. The most important cell signaling pathways in glioblastoma are PI3K/Akt/mTOR and Wnt/ β -catenin, which play a key role in tumor cell function. However, these cells are highly resistant to anticancer drugs, including inhibitors of cell signaling pathways. Currently, the potential methods of effectively combating malignant gliomas are alternating electric field therapy and the implementation of new immunotherapeutic strategies.

GLEJAK IV STOPNIA

ZMIANY W KOMÓRKACH GLEJOWYCH



GENETYKA I BIOLOGIA MOLEKULARNA
NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH MÓZGU