

Vybrané biomarkery primárních nádorů centrálního nervového systému: krátký přehled

Švajdler M. ml.¹, Rychlý B.², Fröhlichová L.¹, Grossmann P.³, Šteňo A.⁴, Pataky F.⁵

¹ Oddelenie patológie UNLP Košice, Trieda SNP1

² Cytopathos, spol. s r. o., Bratislava

³ Biopická laboratoř, s. r. o., Plzeň

⁴ Neurochirurgická klinika, Nemocnica akad. L. Déřera, Bratislava

⁵ Neurochirurgická klinika UNLP, Košice

SÚHRN

Klasifikácia, grading a liečba primárných nádorů centrálního nervového systému je v súčasnosti založená predovšetkým na morfológii. Poznatky z oblasti molekulovej biológie pomáhajú v širokom spektre nádorů CNS objasniť patogenézu, upresňujú prognózu a detekujú potencionálne ciele pre cieleňú terapiu. V krátkom prehľade prinášame pohľad na vybrané diagnostické, prognostické a prediktívne biomarkery primárných nádorů CNS, s dôrazom na aplikáciu v bežnej praxi.

Kľúčové slová: nádory mozgu – biomarkery – genetika – imunohistochemia

Selected biomarkers in the primary tumors of the central nervous system: short review

SUMMARY

Classification, grading and treatment of central nervous system tumors is currently based on morphology. Advances in molecular biology help to clarify pathogenesis, refine prognosis and detect potential targets for targeted therapy in a wide spectrum of CNS tumors. In this short review we present our view on selected diagnostic, prognostic and predictive biomarkers of primary CNS tumors, with an emphasis on application in daily praxis.

Keywords: brain tumors – biomarkers – genetics – immunohistochemistry

Cesk Patol 2012; 48(2): 65–71

Diagnostika nádorů CNS je postavená predovšetkým na histomorfológii. Vo všeobecnosti platí, že nádory konkrétneho histologického typu a stupňa malignity sa liečia v zásade identicky. Morfológicky identické nádory však často reagujú na liečbu úplne odlišne. Čoraz častejšie sa v tejto často až frustrujúco beznádejnej oblasti onkológie do popredia dostávajú poznatky z oblasti molekulovej genetiky. Tie v niektorých prípadoch znamenajú prvé pokusy o individualizovanú terapiu. Niektoré z týchto biomarkerů (detekované geneticky alebo na úrovni proteínu imunohistochemicky) sú už súčasťou bežnej praxe. Iné sú zasa prísľubom do blízkej budúcnosti. V krátkom prehľade prinášame náš pohľad na najvýznamnejšie už používané, ako aj niektoré nové diagnostické, prognostické a prediktívne biomarkery primárných nádorů CNS.

METYLÁCIA PROMÓTERA MGMT AKO PREDIKTÍVNY A PROGNOSTICKÝ MARKER GLIOBLASTÓMU

Gén MGMT je lokalizovaný na chromozóme 10q26. Kóduje O⁶-metylguanín-DNA metyltransferázu, proteín ktorý zabezpečuje opravy DNA poškodenej alkyláciou guanínových zvyškov na pozícii O⁶. Takáto alkylácia spôsobuje nesprávne párovanie a zlomy v DNA, čo vedie k ireverzibilnému poškodeniu bunky a apoptóze. Alkylácia DNA je jedným z hlavných mechanizmov účinku alkylačných chemoterapeutik (napr. karmustín, temozolomid) používaných v liečbe glioblastómu (GBM). Vysoká hladina MGMT v nádorových bunkách efektívne eliminuje alkyláciu DNA spôsobenú chemoterapiou a zapríčiňuje tak rezistenciu na liečbu. Predpokladá sa, že metylácia promótera génu MGMT (a tým jeho inaktívacia) znižuje expresiu MGMT a tým aj reparačné schopnosti nádorovej bunky. Bolo dokázané, že pacienti s GBM, ktorí boli liečení kombinovanou rádioterapiou a alkylačnou chemoterapiou a mali metylovaný promóter MGMT, mali signifikantne lepšie prežívanie ako pacienti s nemetylovaným promóterom (1,2). Signifikantný rozdiel v prežívaní však bol zistený aj medzi skupinami pacientů s metylovaným a nemetylovaným promóterom, ktorí nedostali chemoterapiu a boli liečení iba rádioterapiou (2). Je teda otázne, či metylácia promótera MGMT je skutočne prediktívnym markerom pre alkylačnú chemoterapiu, alebo iba charakterizuje skupinu GBM s inherentne lepšou prognózou (napríklad pre možné širšie epige-

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Marián Švajdler ml.
Oddelenie patológie UNLP Košice
Pracovisko Trieda SNP 1, 041 66 Košice
tel.: +421 556402914
fax: +421 556402945
e-mail: svajdler@yahoo.com