

Využití metylačního profilu v diagnostice a prognostice nádorových onemocnění CNS

Aleš Vícha^{1,4}, Lucie Štolová¹, Pavla Jenčová¹, Michal Zápotocký^{1,4}, David Sumerauer^{1,4}, Adéla Mišove^{1,4}, Miroslav Koblížek^{2,4}, Petr Brož^{1,3}, Josef Zámečník^{2,4}, Martin Kynčl⁵, Petr Libý⁶, Lenka Krsková^{2,4}

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav patologie a molekulární medicíny 2.LF UK a FN Motol, Praha

³Bioxsys, Ústí nad Labem

⁴Prague Brain Tumour Research Group

⁵Klinika zobrazovacích metod 2.LF UK a FN Motol, Praha

⁶Neurochirurgická klinika dětí a dospělých 2.LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Vyšetření změny v metylačním profilu DNA u nádorových onemocnění je v současné době využíváno ke stanovení diagnózy nebo prognostických a prediktivních biomarkerů. Doplnuje významně histologická nebo molekulárně biologická vyšetření. Zároveň napomáhá při stanovení přesnějších diagnostických skupin a podskupin. V současné době je tato diagnostika nejvíce rozšířena u nádorů CNS, kde se již stala rutinním vyšetřením. Stanovení metylačního profilu může napomoci i tam, kde nelze jiným způsobem stanovit diagnózu nebo podskupinu onemocnění, jak je tomu například u medulloblastomu.

Klíčová slova: metylace – SNP array – nádory CNS – klasifikace

Methylation pattern in the diagnosis and prognosis of brain cancer

SUMMARY

Examination of changes in the methylation profile of DNA in cancer is currently used to determine the diagnosis or prognostic and predictive biomarkers. It complements histological or molecular biological examinations. At the same time, it helps to identify new diagnostic groups and subgroups. Currently, this diagnosis is most common in brain tumors, where it has become a routine examination. The established methylation profile may help even where the diagnosis or subgroup classification of the disease cannot be determined in any other way, as is the case with medulloblastoma.

Keywords: methylation – SNP array – brain tumors – classification

Cesk Patol 2021; 57(3): 154–160

Přesná patologická diagnostika je základem léčby pacientů s nádorovým onemocněním. Morfologické vyšetření v kombinaci s imunohistochemickým vyšetřením je v patologické diagnostice klíčové, ale čím dál častěji jsou využívány i metody molekulární biologie a genetiky. Takto rozšířené spektrum analýzy onemocnění napomáhá především tam, kde může být přesné stanovení diagnózy na základě histologického vyšetření obtížné a také ke stanovení podskupiny daného onemocnění, které je založeno na jeho molekulární klasifikaci, případně pro stanovení prognostických znaků, nebo terapeutických cílů (1). Molekulární biologie tím napomáhá ke zpřesnění diagnostiky a prognostiky nádorových onemocnění. Stále častěji se do této mozaiky vyšetření zařazuje i zhodnocení epigenetických změn (1–10).

Epigenetické změny, jako je metylace DNA, acetylace a metylace histonů, jsou příčinou přirozených biologických procesů, jako je stárnutí nebo diferenciace buněk. Buňky jednotlivých tkání mají, až na výjimky, stejnou genetickou výbavu, ačkoliv vykonávají specifickou funkci. Rozdílná exprese pro-

teinů v jednotlivých typech tkání je regulována především pomocí epigenetických změn. Změny celkového epigenetického profilu, spolu s genetickými alteracemi, jsou prokázány u některých onemocnění, včetně těch nádorových (11–14). Mezi tyto epigenetické změny patří metylace DNA. Regulace genové exprese proteinů na základě metylace je zajištěna změnou metylace v regulačních oblastech genů nazývaných CpG ostrůvky (obr. 1). Profily metylace DNA během embryonálního vývoje se liší od profilů metylace v dospělosti. Podobně vzorec metylace DNA normálních buněk dané tkáně se liší od metylačního profilu získaného z nádorových buněk této tkáně (15). Nádorový metylační profil je tedy kombinací somaticky získaných změn a změn, které jsou charakteristické pro danou tkáň organismu (15–17). Metylační profil získaný při vyšetření nádoru může stanovit jednotlivé typy nebo podtypy nádorových onemocnění, která ve tkáni vznikají (1,4,6,7,17–26). Sledování změn v profilu metylace DNA u nádorů je v současné době využíváno při diagnostice nádorových onemocnění v kombinaci s průkazem změn chromozomálních (1,3,4,6–9,17–30). Takto lze prokázat například kodeleci 1p/19q (obr. 2), amplifikaci *MYC*, *MYCN*, *EGFR*, *PDGFRA*, *MDM2*, nebo delecii *CDKN2A/2B*, *Rb1* a další typické změny v nádorech. Lze také stanovit metylaci na jednotlivých genech např. metylaci promotorové oblasti genu *MGMT*, která se využívá k výběru terapie (29). Vyšetření metylačního profilu, při kterém zároveň vyšetříme chromozomální změny (delece, zmnožení a amplifikace), může nahradit další vyšetření, jako jsou

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Aleš Vícha, PhD.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol

V úvalu 84, Praha 5, 15008

Tel: 224436470, Fax: 224436417

e-mail: ales.vicha@fnmotol.cz