

Analiza mutacji genów kanonicznych i nie-kanonicznych sieci sygnalizacji SHH w pediatrycznych guzach germinalnych

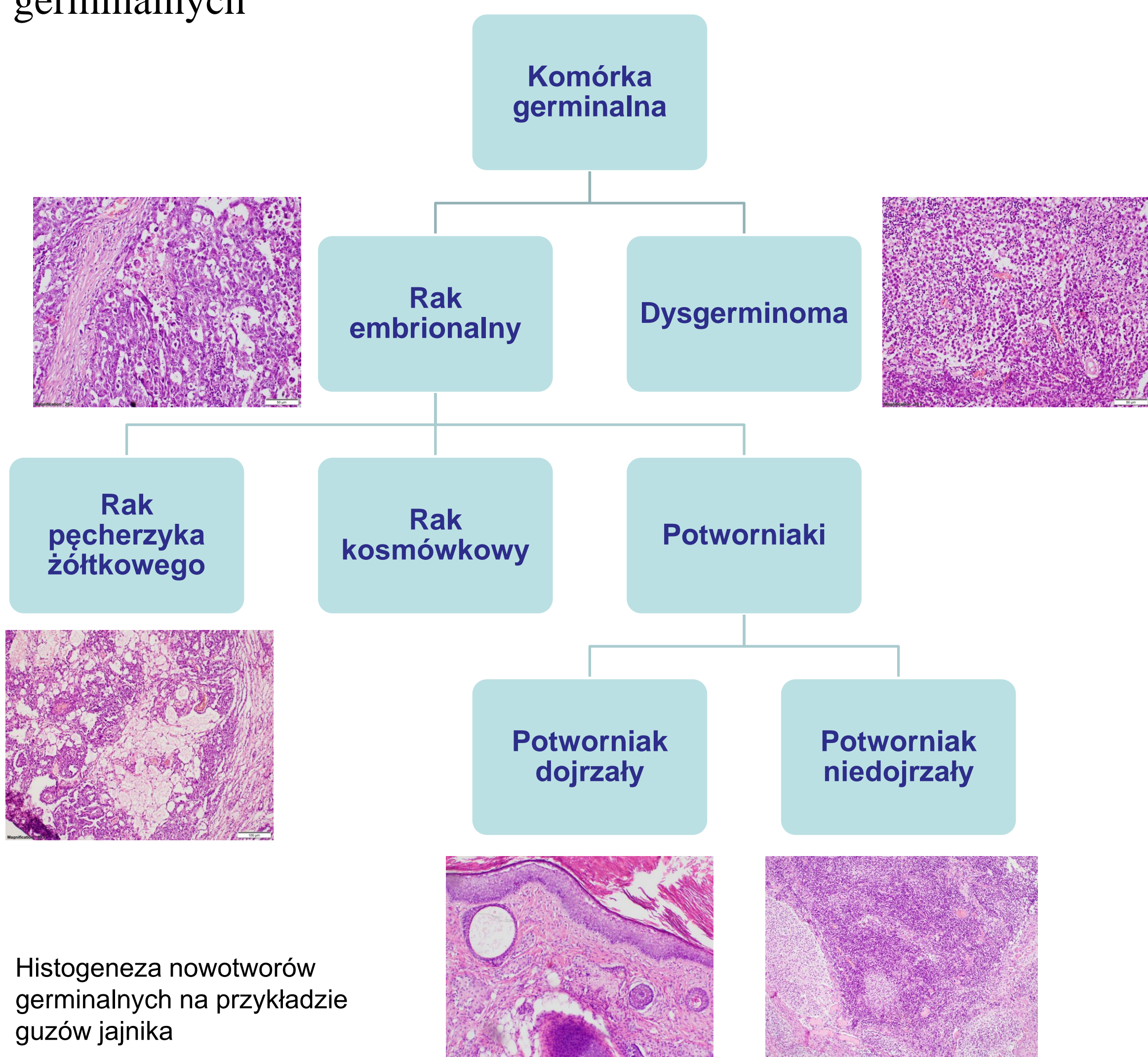
Katarzyna Czarnota^{1,2}, Ewa Iżycka-Świeszewska^{1,2}, Beata Lipska Zietkiewicz², Maciej Jankowski², Kamil Buczkowski^{1,3}, Joanna Stefanowicz⁴, Wiesława Grajkowska⁵, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska⁴

¹Zakład Patologii i Neuropatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny; ²Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny; ³Zakład Patomorfologii, Copernicus Podmiot Leczniczy, Gdańsk; ⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny; ⁵Zakład Patomorfologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa.

Wprowadzenie

Nowotwory germinalne spowodowane są zaburzeniami w migracji, różnicowaniu i funkcjonowaniu pierwotnych komórek rozrodczych. Guzy te stanowią bardzo niejednorodną grupę, o różnorodnym obrazie histologicznym, lokalizacji i przebiegu. Guzy germinalne u dzieci, choć stosunkowo rzadkie (stanowią ok. 3-6% guzów złośliwych w populacji pediatrycznej) mogą przedstawiać istotny problem terapeutyczny.

Ich patogeneza wciąż nie jest do końca poznana. Jedną z możliwych hipotez jest zaangażowanie komórkowej ścieżki sygnalizacyjnej Hedgehog (Hh), która kontroluje migrację komórek i ich specyfikację podczas embriogenezy oraz ma wpływ na formowanie się gonad i różnicowanie płciowe. Te właśnie funkcje stoją za hipotezą wpływu ścieżki HH na rozwój nowotworów germinalnych



Histogeneza nowotworów germinalnych na przykładzie guzów jajnika

Metody:

Do analizy wykorzystano materiał tkankowy uzyskany z 70 utrwalonych w formalinie guzów od pacjentów w wieku 0-18 lat (w tym 23 pacjentów przed 11 r.ż.). Badane nowotwory były zróżnicowane pod względem histologii oraz lokalizacji: 39 guzów jądrowych, 20 jajnikowych, 5 wywodzących się z dysgenetycznych gonad oraz 11 pozagonadalnych guzów (w tym dwa wewnątrzczaszkowe),

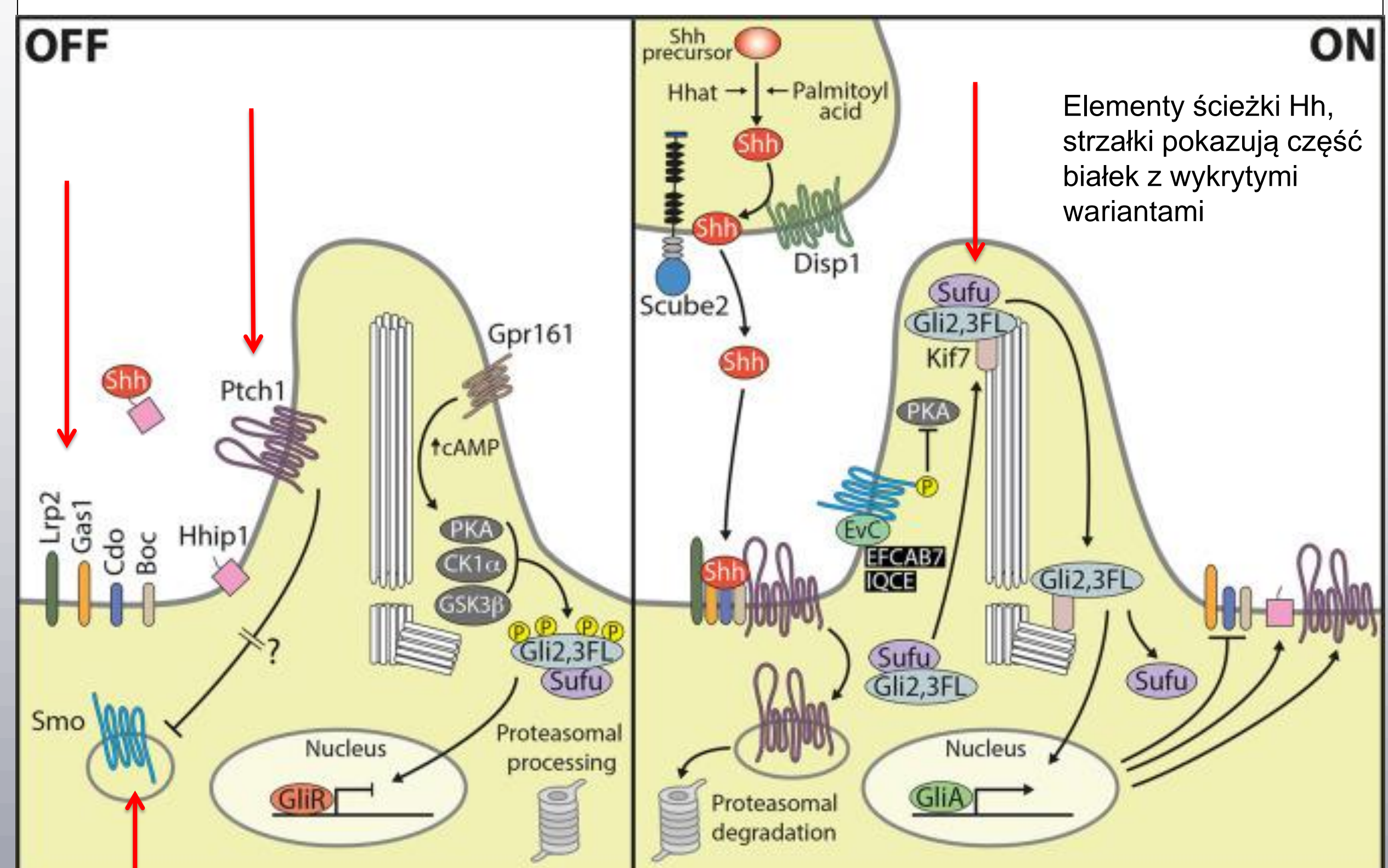
Analiza mutacji była wykonana ze skrawków tkankowych z blozków parafinowych przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i panelu 25 genów (panel QIAseq Targeted DNA):

- geny ścieżki kanonicznej: DHH, IHH, SHH, PTCH1 SMO, SUFU, GLI1 GLI2 GLI3
- inne geny ścieżki Hh: DISP2, HHIP, LRP2, PTCH2, PTCHD1 ZIC1, ZIC2
- o geny ścieżki KIT/RAS: KIT KRAS, NRAS, HRAS, CBL
- geny ścieżki mTOR: MTOR PTEN
- inne geny: FGFR 3 ERBB 4

Wyniki

Rodzaj guza	Ilość guzów	% guzów z wariantami ścieżki HH
Rak embrionalny	5	20%
Rak pęcherzyka żółtkowego	13	46%
Guzy seminomatyczne	14	46% oraz w 57% - zmiany w KIT/RAS
Potworniki dojrzałe	3	Brak zmian
Potworniki niedojrzałe	9	22%
Guzy mieszane	26	42%

- somatyczne zmiany w 52 guzach – głównie typu dysgerminoma i guzy mieszane,
- 14% guzów ze zmianami tylko w genach ścieżki Hh,
- 19% guzów ze zmianami tylko w genach kodujących inne ścieżki (KIT, FGFR, mTOR)
- 25 guzów z minimum 1 wariantem w genach odpowiadających za ścieżkę Hh elementy kanoniczne i nie tylko (prawdopodobnie patologiczne warianty utraty funkcji w genach PTCH-1 (n=3), PTCH-2 (n=5), SMO (n=5), DISP-2 (n=5), HHIP (n=1), ZIC 2 (n=1) and SUFU (n=1).
- 23 guzy z rzadkim wariantem zmiany pojedynczego nukleotydu w genie LRP 2
- 58 przypadków z dodatkowymi zmianami w genach odpowiadających za inne ścieżki sygnalizacyjne (głównie aktywujące warianty w genie KIT (n=23) i KRAS (n=6)



Wnioski

Zaobserwowane zmiany selektywnie wpływające na aktywację wybranych elementów ścieżki Hh mogą wskazywać na jej związek z patogenezą guzów, raczej w związku z deregulacją fizjologiczny procesów dojrzewania niż poprzez bezpośrednią aktywację onkogenezy. Indywidualny charakter znalezionych wariantów oraz ograniczona liczba badanych przypadków uniemożliwia ostateczne wnioskowanie na temat molekularnych zmian związanych ze ścieżką sygnalizacyjną HH i ich znaczenia dla guzów germinalnych. Wykonana analiza stanowi jednak wstęp do przyszłych badań.