Tumorski markeri

Ančić, Anja

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:310678

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

TUMORSKI MARKERI
TUMOR MARKERS

SEMINARSKI RAD

Anja Ančić,
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD ---------- 1
2. GLIOM ---------- 1
2.1. *MGMT* ---------- 4
2.2. *IDH1 i IDH2* ---------- 5
2.3. p53 ---------- 6
2.4. *EGFR* ---------- 7
2.5. *PDGFR* ---------- 7
2.6. *PTEN i PI3K* ---------- 7
3. OGRANIČENJA TUMORSKIH MARKERA ---------- 8
4. ZAKLJUČCI ---------- 9
5. LITERATURA ---------- 10
6. SAŽETAK ---------- 12
7. SUMMARY ---------- 13

1. UVOD

Tumorski markeri su mjerljivi indikatori koji pokazuju jasne razlike između normalnog i patološkog stanja. To su tvari koje tumorske stanice same izlučuju ili koje stvaraju stanice domaćina kao odgovor na tumor, a koje se mogu upotrijebiti za razlikovanje tumorskog i zdravog tkiva i čija se razina može izmjeriti u tkivu ili tjelesnim tekućinama. Markeri mogu biti različiti proteini, hormoni, enzimi, receptori, mutacije, onkogeni i njihovi produkti. Koriste se za probir, ranu detekciju, za potvrdu dijagnoze, predviđanje odgovora na terapiju i nadziranje progresije malignih bolesti (Sharma S, 2009).

Markeri se najčešće dijele u tri grupe. Dijagnostički markeri na temelju kojih se postavlja dijagnoza, prognostički markeri kojima se procjenjuje konačan ishod liječenja i mogućnost ponovnog pojavljivanja tumora te prediktivni markeri koji služe za procjenu efikasnosti određene terapije za pojedinog pacijenta (Jansen M, 2010)

Prema Nacionalnom institutu za rak SAD-a, (NCI,od eng. *National Cancer Institute*) dosada je pronađeno više od dvadeset različitih markera koji su u kliničkoj upotrebi. Identifikacija i upotreba markera bi trebala osigurati da svaki pacijent primi najbolju moguću terapiju izbjegavajući tako nepotrebne tretmane i dodatne troškove (www.cancer.gov).

2. GLIOM

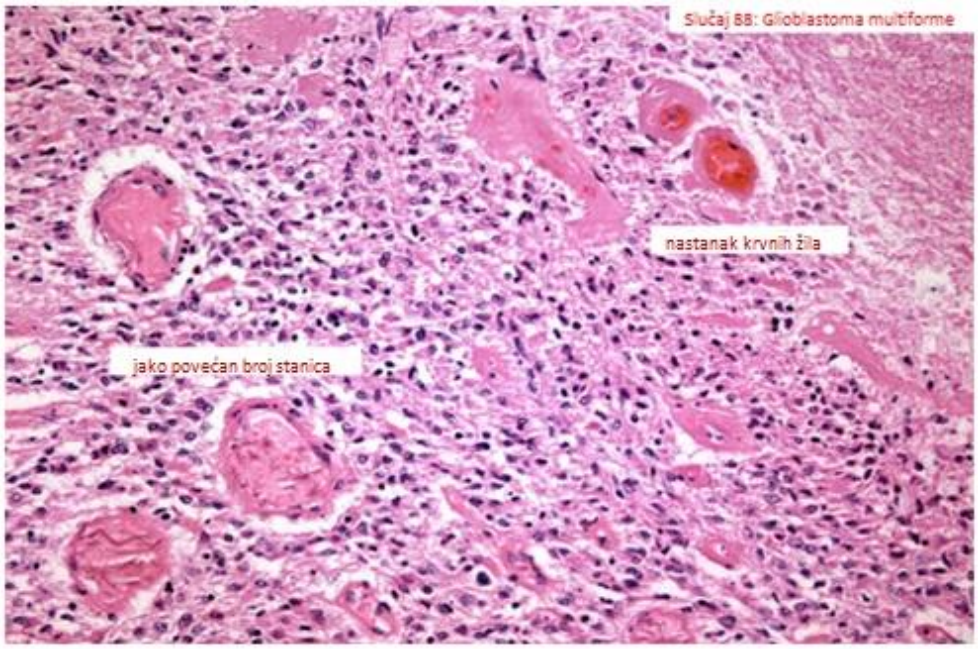
Postoji velik broj tipova tumora, a njihovi markeri ovise o tipu, stadiju, lokalizaciji i sl. Jedan od posebno zanimljivih tumora je gliom. Gliom je tip tumora koji nastaje iz glija stanica ili vezivnog tkiva mozga. Gliomi ne metastaziraju kroz krvotok, ali se mogu širiti kroz cerebrospinalnu tekućinu. Razlikuju se prema agresivnosti i potencijalu malignosti. Neki sporije rastu pa je time i mogućnost izlječenja veća, dok su drugi brzorastući, invazivni, teže ih je liječiti i veća je mogućnost njihova povratka. (www.centralenglandneurosurgery.com)
Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, od eng. *World Health Organization*) gliomi se dijele na astrocitome, oligodendrogliome, ependimome i oligo-

astrocitome - prema tipu stanica kojima su histološki najsličniji, što ne znači i da potječu od njih. Prema stupnju malignosti oligodendrogliomi i oligo-astrocitomi pripadaju razredu II i III. Astrocitomi mogu pripadati svim razredima – od I do IV – ovisno o stupnju malignosti.
IV razred astrocitoma, tj. razred s najlošijom prognozom za pacijenta, predstavlja najčešći tip primarnih tumora mozga – glioblastoma multiforme (GBM) koji čine 50-60% glioma.
Izraz „multiforme“ označava da se radi o heterogenom tipu tumora obzirom na kliničku sliku, patohistologiju i odgovor na liječenje (Jovčevska I, 2013).
Ishod ovisi o mnogim faktorima uključujući dob, veličinu tumora, tip i položaj tumora (www.cancer.gov). Glioblastomi se histološki razlikuju od astrocitoma nižih razreda – pokazuju veću gustoću stanica, različite oblike tumorskih stanica, nekroze i kapilarnu proliferaciju (Hermanson M, 1992). (Slika 1)

GBM se najčešće brzo raširi po drugim dijelovima mozga, a preživljenje je prosječno 14 mjeseci nakon uspostave dijagnoze. Standardno liječenje se sastoji najčešće od kirurškog uklanjanja, nakon kojeg slijedi radioterapija i kemoterapija s alkilirajućim agensom – najčešće temozolomidom (Wick W, 2014).

GBM može biti primaran – nastao *de novo* ili sekundaran – nastao iz tumora koji je pripadao nižem razredu agresivnosti. Primarni glioblastomi su češći, uglavnom se pojavljuju u pacijenata starijih od 50 godina i karakterizira ih delecija gena za fosfatazu i gena homolognih tenzinu na kromosomu 10, delecija gena p16 i gubitak heterozigotnosti na kromosomskim regijama 10q i 17p. Sekundarni glioblastomi su češći među mlađim pacijentima. Kroz nekoliko godina se razviju iz tumora nižeg stupnja u glioblastome. Karakterizira ih mutacija tumor supresorskog gena p53, aberacije gena p16 i varijacije broja kopija DNA (Jovčevska I, 2013).

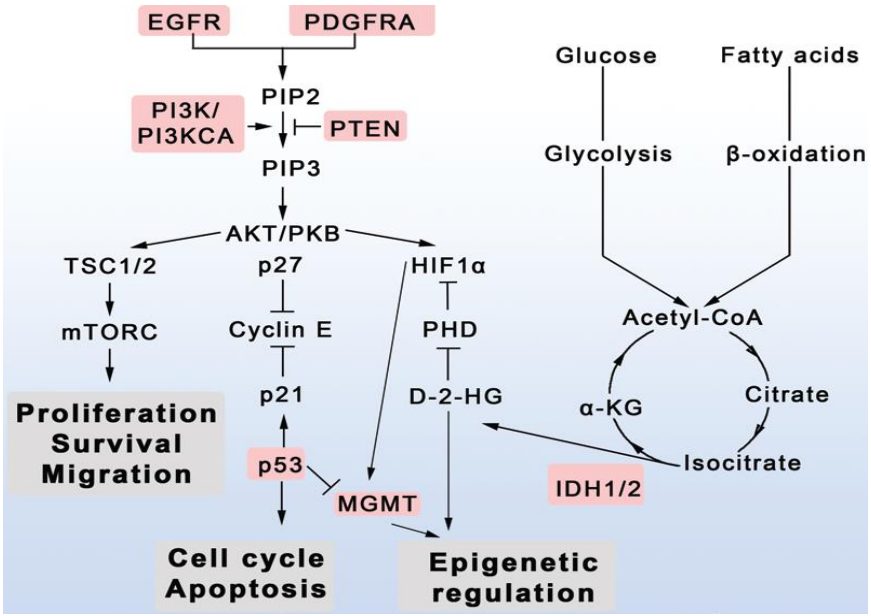
Sekundarni glioblastomi čine samo 5% glioblastoma (Yan H, 2009). Najčešći primarni tumori iz kojih se razviju sekundarni glioblastomi su maligne bolesti pluća (65%), maligne bolesti kože (10 – 40%),maligne bolesti dojke i gastrointestinalnog trakta. Većina pacijenata s dijagnosticiranim GBM-om starija je od 55 godina, češće su to muškarci bijele rase. Samo ~5% pacijenata s dijagnosticiranim GBM-om ima u obitelji slučajeve oboljelih od GBM-a. Jedini poznati faktor rizika je izlaganje ionizirajućem zračenju (Jovčevska I, 2013).



Slika 1. Histološki prikaz glioblastoma. Preuzeto iz www.utas.edu.au.

Neki od elemenata tumorigeneze posebno važni za razumijevanje GBM-asu promotor O-6-metilgvanin-DNA-metiltransferaze (*MGMT*), geni izocitratdehidrogenaze 1 i 2 (*IDH1*, *IDH2*), *p53*, receptor za epidermalni faktor rasta (*EGFR*), receptor trombocitnog faktora rasta (*PDGFR*), homologfosfataza i tenzina (*PTEN*), fosfoinozitid-3-kinaza (*PI3K*) i kodelecija1p/19q. Interakcije proteina za koje ti geni kodiraju prikazane su na slici 2.

Ovi geni su potencijalni markeri za pružanje informacija o stupnju agresivnost bolesti, uvida u patofiziologiju bolesti i markeri za ciljano mjesto terapije (Karsy M, 2015).



Slika 2. Ključni putevi i biomarkeri u patogenezi GBM-a. Preuzeto iz Karsy M, 2015.

2.1. *MGMT*

Gen *MGMT* se nalazi na regiji 10q26 i kodira enzim za popravak DNA koji uklanja alkilnu skupinu s O6 pozicije, tj. kisika koji se nalazi na C6 mjestu gvanina. *MGMT* se ireverzibilno inaktivira vezanjem alkilne skupine. Temozolomid se koristi kao alkilirajući citostatik koji alkilira DNA na N7 i O6 poziciji gvanina, čime naruši replikaciju DNA i potakne smrt stanice. Visoka razina MGMT-a u tumorskim stanicama poništava djelovanje alkilirajućih agensa uklanjajući alkilne skupine uvedene alkilirajućim agensima i radijacijom, stoga velik broj pacijenata s dijagnosticiranim malignim gliomom ne pokazuje odgovor na tu vrstu terapije (Hegi M, 2005).

Za *MGMT* nije uobičajeno da mutira niti da dođe do delecije nekog dijela njegove sekvence pa je razlog zbog kojeg je promotor utišan vjerojatno promjena koja ne mijenja genetičku informaciju stanice. Metilacija DNA je glavni tip epigenetičke modifikacije i ima važnu ulogu u tumorigenezi. Najčešće se metiliraju CpG (citidin fosfat gvanozin) otoci u promotorskoj regiji gena. Metilacijom CpG otoka u promotorskoj regiji *MGMT*-a spriječena je transkripcija gena i stanice nemaju sposobnost popravljanja alkilacija. 30% pacijenata s dijagnosticiranim gliomom ima metilirani *MGMT* promotor (*MGMT*m) (Esteller M, 2000). Ekspresija MGMT proteina, uz metilaciju promotora, može biti regulirana i određenim histonskim modifikacijama, kao i poremećenom funkcijom transkripcijskih aktivatora ili represora (Wick W, 2014).

Niska razina MGMT-a u tumorskim stanicama uzrokuje veću osjetljivost na alkilirajuće agense i povezana je s dužim preživljenjem pacijenata s dijagnosticiranim glioblastomom (Hegi M, 2005). Opće preživljenje (OS, od eng. *overall survival*) je 21,2 mjeseca kod primjene temozolomida na stanice u kojima je *MGMT* metiliran, a 14,0 mjeseci kod pacijenata s nemetiliranim *MGMT* promotorom. S druge strane, niske razine MGMT-a u stanicama znače i nemogućnost popravljanja alkiliranih baza što povećava genetičku nestabilnost koja potiče tumorigenezu. Dokaz za ovu tvrdnju dolazi od istraživanja provedenih na miševima s utišanim *MGMT*-om koji su pokazali veću osjetljivost na razvoj maligne bolesti od kontrole divljeg tipa (Wick W, 2014).

Dvije godine nakon postavljanja dijagnoze glioblastoma kod pacijenata s nemetiliranim promotorom *MGMT*-a, razlikuje se opće preživljenje obzirom na to jesu li koristili temozolomid ili ne. Kod grupe koja je koristila temozolomid OS je 10-15% veći od grupe koja nije koristila

temozolomid (Rivera A, 2009). Utvrđivanje metilacijskog statusa *MGMT*-a zbog toga se koristi kao prognostički marker osjetljivosti na alkilirajuće agense i prediktivni marker odgovora na radijaciju kod pacijenata s dijagnosticiranim gliomom (Rivera A, 2009).

Neke grupe pokušavaju razviti inhibitore koji će inaktivirat MGMT i tako omogućiti veću osjetljivost na alkilirajuće agense kod pacijenata s nemetiliranim promotorom za MGMT. Jedan takav inhibitor je O6-benzilgvanin koji se veže direktno na MGMT (Esteller M, 2000).

Drugi pristup je smanjenje razine MGMT-a u tumorskom tkivu čestim davanjem doza temozolomida. Ostaje nejasno je li tako čest raspored primanja doza temozolomida učinkovitiji od standardnog i smanjuje li efektivno aktivnost MGMT-a (Hegi ME, 2008).

2.2. *IDH1* i *IDH2 (IDH1/2)*

Izocitrat dehidrogenaze 1 i 2 su enzimi Krebsovog ciklusa koji oksidativno dekarboksiliraju izocitrat u CO_2i α-ketoglutarat uz redukciju $NAD(P)^+$ u NAD(P)H.
IDH1 kodira citosolni, a *IDH2* mitohondrijski protein (Karsy M, 2015). Analizom glioblastoma utvrđene su somatske mutacije na kodonu 132 *IDH1* i 172 kod *IDH2* (Shibahara I, 2012). *IDH1* ili *IDH2* mutirani su 60%-80% sekundarnih glioma (Karsy M, 2015). Kod primarnih glioma, mutacije u *IDH1/2* su jako rijetke (<5%) (Ohgaki H, 2011). Tumorske stanice s mutiranim genima *IDH1* i *IDH2* gube sposobnost pretvaranja izocitrata u α-ketoglutarat, a dobiju novu sposobnost – reduciraju α-ketoglutarat u 2-hidroksiglutarat. To je moguće zato što se kod mutiranog *IDH1* mijenja orijentacija katalitičkog mjesta enzima, pa on veže NADPH koji potiče reduktaznu umjesto oksidazne aktivnosti enzima IDH1. Glioblastomi s divljim tipom *IDH1* i *IDH2* nemaju takvu sposobnost. Kod tumorskih stanica nastali 2-hidroksiglutarat ima potencijalnu ulogu u daljnjoj progresiji tumora, no njegova uloga nije u potpunosti jasna budući da ni normalna metabolička uloga 2-hidroksiglutarata nije do kraja razjašnjena (Frezza C, 2010).

2-hidroksiglutarat dehidrogenaze (2HGD) mogu oksidirati 2-hidroksiglutarat reverzibilni u α-ketoglutarat. Postoje dva enantiomera – L-2-hidroksiglutarat i D-2-hidroksiglutarat koji imaju specifične 2HGD. Ovisno koja 2HGD je mutirana – L ili D, taj enantiomer će se nakupiti u stanicama. Nakupljanje L-2-hidroksiglutarata je povezano s povećanim rizikom pojave glioma, ali tumorske stanice s mutiranim *IDH1* nakupljalju D-2-

hidroksiglutarat, a ne L enantiomer kako je očekivano. Akumulacija D enantiomera u pacijenata s mutacijama u *IDH1* i 2HGD povezana je s encefalopatijom i kardiomiopatijom, ali ne i s tumorima mozga. Moguće je da D-2-hidroksiglutarat, u visokoj razini u tumorskim stanicama, postane previše toksičan da bi imao potencijal za stvaranje tumora već uzrokuje smrt stanice. To bi moglo značiti da se inhibicija 2HGD može koristiti u terapijske svrhe – namjernim povećanjem razine 2-hidroksiglutarata, do one kada postaje toksična, mogli bi se specifično uništiti glioblastomi s mutiranim *IDH1* (Frezza C, 2010).

Povećana razina 2-hidroksiglutarata može inhibirati i različite enzime ovisne oα-ketoglutaratu uključujući TET hidroksilaze i histonske demetilaze. Inhibicija navedenih enzima vodi do promjena u metilaciji histona i DNA, tj. do veće metiliranosti CpG otoka u stanicama glioma. Takav metilacijski fenotip vodi do epigenetičkog utišavanja mnogih gena uključujući i *MGMT* (Karsy M, 2015).

IDH1/2 mutacije mogu služiti kao prognostički markeri jer pacijenti s IDH mutiranim gliomima žive značajno duže od onih s IDH dvljim tipom glioma - ovisno o istraživanju, u prosjeku je to 20 mjeseci dulje. Mutacije u navedenim genima mogu služiti i kao prediktivni marker jer se povezuju s boljim odgovorom na temozolomid (Karsy M, 2015).

2.3. p53

Gen *TP53* je tumor-supresorski gen koji se nalazi na kromosomu 17, kodira protein p53 čija je glavna uloga sprječavanje nastanka tumora. Razina p53 u zdravim stanicama je jako niska. Prilikom staničnog stresa, najčešće induciranog oštećenjem DNA, protein p53 uzrokuje zastoj staničnog ciklusa i omogućuje popravak DNA ili vodi stanicu u apoptozu. U tumorskim stanicama s mutiranim *TP53* protein p53 ne kontrolira proliferaciju stanice što rezultira nakupljanjem oštećenja u DNA i pojavu genetički nestabilnih stanica (Soussi T, 2006). Mutacija u *TP53* pronađena je u 28% primarnih i 65% sekundarnih GBM-a (Karsy M, 2015).

Nije jasna korelacija mutacije u *TP53* i prognoze preživljenja kod pacijenata s GBM – om zbog kompleksnosti signalnih putova u koje je uključen p53. Rezultati jednog istraživanja ukazuju na povezanost mutacije *TP53* i kraćeg preživljenja, druga istraživanja govore o povezanosti te mutacije s dužim preživljenjem, a treća ne potvrđuju povezanost (Simmons LM, 2001).

2.4. *EGFR*

Receptor epidermalnog faktora rasta nalazi se na površini stanice i uključen je u proliferaciju stanica jer se aktivira vezanjem epidermalnog faktora rasta i faktor rasta α.
Oko 50% primarnih i manje od 10% sekundarnih GBM-a pokazuju mutacije u *EGFR*–u koje najčešće uzrokuju povećanu ekspresiju EGFR-a što dovodi do nekontrolirane diobe stanica.
Mutacije u *EGFR*-u mijenjaju i nizvodne signalne putove AKT, MAPK i STAT3 što dovodi do poteškoća u razumijevanju uloge ovog markera u GBM-u (Karsy M, 2015).

Rezultati jednog istraživanja pokazali su da je mutacija u *EGFR*-u povezana s kraćim preživljenjem samo kod onih slučajeva koji imaju divlji tip gena p53 (Simmons LM, 2001).
EGFR marker je pokazao različito predviđanje preživljenja ovisno o dobi pacijenta. Kod mlađih pacijenata s mutiranim *EGFR*-om preživljenje je kraće nego kod starijih pacijenata.
U različitim istraživanjima dobiveni su različiti rezultati o potencijalnoj prognostičkoj ulozi *EGFR*-a. To bi se moglo objasniti različitom distribucijom starosti pacijenata u svakom od istraživanja. Neki znanstvenici predlažu da se slučajevi glioblastoma proučavaju kao dvije odvojene grupe – ovisno o dobi pacijenata (Simmons LM, 2001). Moguće objašnjenje različitih rezultata su i različite mutacije *EGFR*-a koje mogu dovesti do sličnog fenotipa (Smith JS, 2001).

2.5. *PDGFR*

PDGFR kodira tirozin kinazu uključenu u regulaciju rasta i razvoja stanica i stanične proliferacije. Mutacije u PDGFR-u povezane su sa smanjenjem preživljenja samo kod pacijenata s mutiranim *IDH1*. OS je 72,6 mjeseca kod divljeg tipa *IDH1*, a 16,0 mjeseci u slučajevima s mutiranim *IDH1*. *PDGFR* je mutiran u 30% GBM. U različitim istraživanjima GBM-a, dobiveni su različiti rezultati povezanosti mutiranog *PDGFR*-a i predviđanja preživljenja, zbog čega konačna uloga *PDGFR*-a u predviđanju prognoze ostaje upitna (Karsy M, 2015).

2.6. *PTEN* i *PI3K*

PTEN je tumor supresorski gen mutiran u 40% GBM. To je druga najčešća tumor supresorska mutacija u GBM-u, nakon *p53*. *PTEN* kodira za protein fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat 3-fosfatazu koja defosforilira PIP3 (fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat) u PIP2 (fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat) i tako negativno regulira AKT signalni put koji je uključen u rast i proliferaciju stanica, migraciju stanica i angiogenezu. *PI3K* fosforilira PIP2 u PIP3 i time aktivira nekoliko nizvodnih putova, uključujući AKT.

Kod glioblastoma je čest gubitak heterozigotnosti regije kromosoma 10 gdje se nalazi *PTEN* (nađen je u 50-90% primarnih i 50-70% sekundarnih GBM-a). Iako je *PTEN* važan u gliomagenezi, točan odnos između mutacija u ovom genu i njihovog utjecaja na preživljenje i kod ovog gena ostaje nejasan (Karsy M, 2015).

3. OGRANIČENJA TUMORSKIH MARKERA

Očekivana razina tumorskih markera ne mora značiti da se u tijelu ne nalazi maligna bolest, kao što niti promijenjena razina ne mora nužno značiti prisutnost malignog tumora, što znači da je vrijednost markera potrebno precizno utvrditi određujući njihovu specifičnost i osjetljivost. Problemi vezani uz upotrebu markera su i nepostojanje drugog načina liječenja – ukoliko se u testu za metilaciju *MGMT*-a pokaže da pacijent ima glioblastom koji nema *MGMTm*, najčešće mu se nudi radioterapija s temozolomidom, jednaka terapija kao i za pacijente s metiliranim promotorom *MGMT*. Iz tog razloga test za metilaciju zapravo stvara nepotreban trošak jer se pacijentima ponudi ista terapija neovisno o rezultatu testa (Wick W, 2014).

Unatoč velikom broju istraživanja posvećenih identifikaciji markera, samo mali broj markera se godišnje odobri od strane FDA (od eng. *Food and Drug Administration*) u SAD-u i EMA (od eng. *European Medicine Agency*) u EU. Navedene agencije su odgovorne, između ostalog, za procjenu medicinskih proizvoda. Samo 3% – 5% markera dođe do stadija kliničkih istraživanja (de Gramont A, 2015).

Problem su troškovi – ovisno o kompleksnosti i namijeni markera troškovi za njihov razvoj mogu iznositi preko 100 mil.US$. Zbog toga su visoko-standardizirani testovi za detekciju i analizu markera još uvijek malobrojni (de Gramont A, 2015).

Idealan tumorski marker izlučivao bi se samo iz tumorskog tkiva, detektirao pri niskoj tumorskoj masi, bio bi jako osjetljiv da se izbjegnu lažno pozitivni rezultati, specifičan samo za određeni tumor ili prisutan samo u tumorskim stanicama (specifične mutacije i sl.). Testovi koji se provode za detekciju bi trebali biti jeftini i primjereni za široku upotrebu. Takvi markeri trenutno nisu poznati (Sharma S, 2009).

4. ZAKLJUČCI

Dosadašnja istraživanja potvrđuju važnost analize *MGMT*m-a i IDH1/2 mutacija za donošenje odluka vezanih za liječenje i za predviđanje ishoda liječenja glioblastoma. Uloga *p53*, *PTEN* i *PI3K* u predviđanju prognoze kod pacijenata s dijagnosticiranim GBM ostaje ograničena najvjerojatnije zbog kompleksnosti signalnih putova u kojima sudjeluju te različitosti podvrsta glioblastoma i mehanizama koji su u njima narušeni (Karsy M, 2015)

Do danas je za predviđanje preživljenja kod pacijenata s malignim gliomima najvažniji podatak dob pacijenta u vrijeme dijagnoze. Nemogućnost uočavanja genetičkih razlika među pacijentima s GBM-om s različitim preživljenjima navodi na zaključak da postoji više putova razvoja GBM-a koji daju sličan fenotip s jednako lošom prognozom za pacijenta (Smith JS, 2001).

Postoje različiti pogledi na korištenje markera obzirom da bi oni mogli imati veliku ulogu u ranoj detekciji, a time bi pacijenti imali i veću šansu za izlječenje, no moraju se uzeti u obzir spori napreci u istraživanju, slaba izlječivost glioblastoma, ali i veliki troškovi razvoja novih testova za detekciju markera (de Gramont A, 2015). Glioblastomi su jako heterogeni i nije do kraja jasna njihova patogeneza zbog čega opcije za izlječenje ostaju jako ograničene, a potraga za najboljim markerima je i dalje nužna (Karsy M, 2015).

5. LITERATURA

de Gramont A, Watson S, Ellis ML, Rodón J, Tabernero J, de Gramont A, Hamilton RS (2015). Pragmatic issues in biomarker evaluation for targeted therapies in cancer. Nature**12**, 197-212.

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. The New England Journal of Medicine**344**, 686-693.

Frezza C, Tennant AD, Gottlieb E (2010). IDH1 Mutations in Gliomas: When an Enzyme Loses Its Grip. Cancer Cell **17,** 7-9.

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 Temozolomidein Glioblastoma. The New England Journal of Medicine **352**, 997-1003.

Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR.(2008). Correlation of O6-Methylguanin Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomesin Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity. Journal of Clinical Oncolog **26**, 4189-4199.

Hermanson M, Funa K, Hartman M, Claesson-Welsh L, Heldin CH, Westermark B, Nistér M.(1992). Platelet-derived Growth Factor and Its Receptorsin Human Glioma Tissue. Cancer Research**52**,3213-3219.

Jansen M, Yip S, Louis DN (2010) Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. Lancet Neurology **9**, 717-726

Jovčevska I, Kočevar N, Komel R.. (2013). Glioma and glioblastoma - how much do we (not) know? Molecular and Clinical Oncology**1**, 935-941 .
Karsy M, Neil JA, Guan J, Mark MA, Colman H, Jensen RL. (2015). A practical review of prognostic correlations of molecular biomarkers in glioblastoma. Neurosurgical Focus **38**, 1-8.

Mehta S, Shelling A, Muthukaruppan A, Lasham A, Blenkiron C, Laking G, Print C.(2010). Predictive and prognostic molecular markers for cancer medicine. Therapeutic Advancesin Medical Oncology **2**, 125-148.

Ohgaki H, Kleihues P(2011). Genetic profile of astrocytican doligodendroglial gliomas. Brain Tumor Pathology **28**, 177-183.

Rivera A,Pelloski EC, Gilbert RM, Colman H, De LaCruz C,Sulman PE, Bekele NB, and Aldape DK (2009). MGMT promotor methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvantalkylating chemotherapy for glioblastoma . Neuro-Oncology**12**, 116-121.

Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R (2012). IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients wih grade III gliomas. Internation Journal of Clinical Oncology **17**, 551-561.

Simmons ML, Lamborn KR, Takahashi M, Chen P, Israel MA, Berger MS, Godfrey T, Nigro J, Prados M, Chang S, Barker FG 2nd, Aldape K. (2001). Analysis of Complex Relationships between Age, p53, Epidermal Growth Factor Receptor and Survival in Glioblastoma Patients . Cancer Research **61**, 1122-1128.

Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, O'Fallon JR, Schaefer PL, Scheithauer BW, James CD, Buckner JC, Jenkins RB.(2001). PTEN Mutation, EGFR Amplification and Outcoming Patients With Anaplastic Astrocytoma and Glioblastoma Multiforme. Journalofthe National Cancer Institute **93**, 1246-1256.
Sharma, S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guideliness. Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology **30**, 1-8.

Soussi, T. (2006). The p53 Tumor Supresor Gene: From Molecular Biology to Clinical Investigation. Annals of The New York Academy of Science **910**, 121-139.

Wick W, Weller M, van denBent M, Sanson M, Weiler M, vonDeimling A, Plass C, Hegi M, Platten M, Reifenberger G.(2014). MGMT testing - thechallenges for biomarker - based glioma treatment. Nature **10**, 372-385.

Yan H, Bigner DD (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. The New England Journal of Medicine **360**, 765-773 .

www.cancer.gov

www.centralenglandneurosurgery.com

www.utas.edu.au.

6. SAŽETAK

Tumorske stanice same ili stanice domaćina proizvode određene tvari kao odgovor na tumor. Ukoliko se njihova razina može izmjeriti u tjelesnim tekućinama ili tkivu pacijenta iako mogu služiti za razlikovanje tumorskog i zdravog tkiva, nazivaju se tumorski markeri. Mnoga istraživanja se provode za otkrivanje novih i razumijevanje već otkrivenih markera za tumore mozga. Gliom je tip tumora mozga koji najčešće nastaje iz glija stanica. Gliomi se dijele u razrede ovisno o malignosti. Najviši, IV razred glioma čine glioblastomi. Glioblastom je najčešći primarni tumor mozga kod odraslih pacijenata s prosječnim preživljenjem14 mjeseci nakon dijagnoze. Potencijalni geni i enzimi koji bi mogli služiti kao tumorski markeri glioblastoma su O-6-metilgvanin-DNA-metiltransferaze (*MGMT*), geni izocitrat dehidrogenaze 1 i 2 (*IDH1*, *IDH2*), *p53*, receptor za epidermalni faktor rasta (*EGFR*), receptor trombocitnog faktora rasta (*PDGFR*), homolog fosfataza i tenzina (*PTEN*), fosfoinozitid-3-kinaza (*PI3K*) i kodelecija1p/19q. Dosadašnjim istraživanjima potvrđena je važnost *MGMT* i *IDH1/2* gena u tumorigenezi glioblastoma, dok se uloga ostalih navedenih markera još ne može pouzdano dokazati. Postojeći markeri većinom ne pokazuju dovoljnu specifičnost da bi se

mogli koristiti u ranoj dijagnostici, no ipak pružaju važne informacije koje se mogu koristiti uz ostale dijagnostičke metode.

7. SUMMARY

Tumor cells or host cells produce certain substances in response to the tumor. Such substances, if measurable in body fluids or tissues of a patient that can serve in distinguishing tumor and healthytissue are called tumor markers. Many studies are trying to develop new and to understand already known markers for brain tumors. Glioma is a type of brain tumor that usually arises from glial cells. Gliomas are divided into classes depending on the agressivnes. The highest, grade IV gliomas are glioblastomas. Glioblastoma is the most common primary brain tumor in adults patients with a average survival 14 months after diagnosis. Potential genes and enzymes that could serve as a glioblastoma tumor markers are O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*), isocitratedehydrogenase genes 1 and 2 (*IDH1*, *IDH2*), p53, epidermal growth factor receptor (*EGFR*), platelet derived growth factor receptor (*PDGFR*), phosphatase and tensin homologue (*PTEN*), phosphoinositide-3-kinase (*PI3K*) and 1p/19q codeletion. Previous studies confirmed the importance of *MGMT* and *IDH1/2* genes in glioblastoma tumorigenesis, while the role of other above mentioned markers still can not be confirmed. Existing markers mostly do not show sufficient specificity that could be used in early diagnosis, but still provide important information that can be used with other diagnostic methods.