

wotworowej poziom ceruloplazminy, będącej głównym osoczowym transporterem miedzi, wzrasta dwu- lub trzykrotnie w porównaniu do wartości referencyjnych. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że miedź stymuluje proces angiogenezy na różnych etapach, a każdy z nich może stanowić potencjalny punkt działania terapii przeciwnowotworowej [29, 38]. W badaniach własnych autorów pracy stwierdzono, że u samic psów złośliwe guzy gruczołu sutkowego kumulują istotnie większe stężenia miedzi w porównaniu do tkanki nie zmienionej nowotworowo. Średnia wartość obserwowana w grupie kontrolnej wynosiła 1,2 mg·kg⁻¹ świeżej masy tkanki, podczas gdy w rakach oraz gruczolakorakach gruczołu wartości te wynosiły odpowiednio 17,7 oraz 17,1 mg·kg⁻¹. Zawartość miedzi w łagodnych guzach pochodzenia mezenchymalnego wynosiła średnio 6,6 mg·kg⁻¹.

Z uwagi na liczne podobieństwa niektórych zmian neoplastycznych u psów i u ludzi od wielu lat postuluje się, aby pies, a nie gryzonie laboratoryjne, był modelem doświadczalnym w badaniach nad nowotworami człowieka [9, 16, 22].

Literatura: 1. Anke M., Müller M., Müller R., Schäfer U., Angelow L., 2001 – The biological and toxicological importance of aluminium in the environment and food chain of animals and humans. In: Ermidou-Pollet S., Pollet S. (eds) 3rd International Symposium on Trace Elements in Human: New perspectives, Proceedings Book: Athens/Greece, pp. 230-247. 2. Banasiak A., Lankoff A., Piskulak A., Adamowska K., Lisowska H., Wójcik A., 2013 – Environ. Toxicol. 20 (4), 402-406. 3. Beelen R., Hoek G., van den Brandt P.A., Goldbohm R.A., Fischer P., Schouten L.J., Armstrong B., Brunekreef B., 2008 – Epidemiology 19, 702-710. 4. Berthon G., 1996 – Coord. Chem. Rev. 149, 241-280. 5. Berton G., 2002 – Coord. Chem. Rev. 228, 319-341. 6. Bettini G., Morini M., Marconato L., Marcato P.S., Eric Zini E., 2010 – Vet. J. 186, 364-369. 7. Bilandzic N., Sedak M., Vrtaric D., Peric T., Simic B., 2009 – Sci. Total Environ. 407, 4243-4247. 8. Brewer G.J., 2005 – Curr. Cancer Drug Targets 5, 195-202. 9. Cadieu E., Ostrander E.A., 2007 – Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 16 (11), 2181-2183. 10. Caswell J.L., Williams K.L., 2007 – Respiratory system. In: Maxie, M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, vol. 2, sixth ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, pp. 523-653. 11. Chmielnicka J., 1999 – Glin. W: Seńczuk W. (ed.) Toksykologia. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 462-470. 12. Crisponi G., Nurchi V.M., Bertolasi V., Remelli M., Faa G., 2012 – Coord. Chem. Rev. 256, 89-104. 13. Darbre P.D., Mannello F., Exley C., 2013 – J. Inorganic Biochemistry 128, 257-261. 14. Darbre P.D., Pugazhendhi D., Mannello F., 2011 – J. Inorganic Biochemistry 105, 1484-1488. 15. De Romana D.L., Olivares M., Uauy R., Araya M., 2011 – J. Trace Elem. Med. Biol. 25, 3-13. 16. Dincer Z., Jasani B., Haywood S., Mullins J.E., Fuentealba I.C., 2001 – J. Comp. Path. 125, 130-136. 17.

Druga D.M., Trif A., Druga M., Brudiu I., Stef D., 2005 – The consequences of dietary aluminium sulphate intake on some biochemical parameters in broilers. Proceedings of the 5th International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives: Athens/ Greece, pp. 477-480. 18. Exley C., House E.R., 2011 – Monatsh. Chem. 142, 357-363. 19. Exley C., Charles L.M., Barr L., Martin C., Polwart A., Darbre P.D., 2007 – J. Inorg. Biochem. 101, 1344-1346. 20. Finney L., Vogt S., Fukai T., Glesne D., 2009 – Clin. Experim. Pharmacol. and Physiol. 36, 88-94. 21. Gromysz-Kałkowska K., Szubartowska E., 1999 – Med. Weter. 55, 229-233. 22. Kent M.S., Madewell B.R., Dank G., Dick R., Merajver S.D., Brewer J., 2004 – J. Trace Elements in Experimental Medicine 17, 9-20. 23. Kośła T., 1999 – Biologiczne i chemiczne zanieczyszczenia produktów rolniczych. Wyd. SGGW, Warszawa. 24. Kucharczak E., Moryl A., Szyposzyński K., Jopek Z., 2005 – Med. Weter. 61 (11), 1277-1279. 25. Lowndes S.A., Harris A.L., 2005 – J. Mammary Gland Biol. Neoplasia 10, 299-310. 26. Majewska U., Braziewicz J., Banaś D., Kubala-Kukuś A., Gozdz S., Pajek M., Smok J., Urbaniak A., 1997 – Biol. Trace Elem. Res. 60, 91-100. 27. Mannello F., Tonti G.A., Medda V., 2009 – Cell Oncol. 31, 383-392. 28. Mannello F., Tonti G.A., Pederzoli A., Simone P., Smaniotto A., Medda V., 2010 – Clin. Breast Cancer 10, 238-245. 29. Nasulewicz A., Mazur A., Opolski A., 2004 – J. Trace Elem. Medicine and Biology 18, 1-8. 30. Olariu L., Chisu I., Tulcan C., Triff A., Druga M., 2004 – Macro and Trace Elements, Fridrich-Schiller-University Jena, 22, 313-318. 31. Pereira S., Cavalie I., Camilleri V., Gilbin R., Adam-Guillermi C., 2013 – Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 750 (1-2), 19-26. 32. Prohaska J.R., 2008 – American J. Clin. Nutrition 88 (3), 826-829. 33. Skibniewska E.M., 2010 – Fresenius Environmental Bulletin 19 (2a), 390-392. 34. Skibniewska E.M., Kośła T., Skibniewski M., 2010 – Bulletin Veterinary Institute in Pulawy 54 (2), 269-272. 35. Skłodowska-Hajduk Z., 1992 – Folia Med. Crac. 33 (1-4), 73-83. 36. Storelli M., Storelli A., Barone G., Franchini D., 2009 – Sci. Total Environ. 408, 64-68. 37. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), 2009 – Cancer. Fact Sheet No. 297. WHO Media Centre, Geneva, Switzerland. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> 38. Tapiero H., Townsend D.M., Tew K.D., 2003 – Copper. Biomedicine & Pharmacotherapy 57, 386-398. 39. Trif A., Druga M., Druga M., Muselin F., Brudiu I., Dumitrescu E., 2005 – Proc. 5th International Symposium on Trace Elements in Human, New Perspectives, Athens/ Greece, 212-214. 40. Valavanidis A., Fiotakis K., Vlachogianni T., 2008 – J. Environ. Sci. Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews 26, 339-362. 41. Waalkes M.P., 2000 – J. Inorganic Biochem. 79, 241-244. 42. Ward R.J., Zhang Y., Crichton R.R., 2001 – J. Inorg. Chem. 87, 9-14. 43. Wąsowicz W., Gromadzińska J., 2005 – Żywnienie Człowieka i Metabolizm 32, 34-41. 44. Withrow S.J., 2007 – Tumors of the respiratory system; lung cancer. In: Withrow, S.J., Vail, D.M. (Eds.), Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, fourth ed. WB Saunders Co., Philadelphia, pp. 517-521. 45. Yokel R.A., 2000 – Neurotoxicology 21, 813-828.

Badania genetyczne i personalizacja terapii w leczeniu glejaków

Marta Grodzik, Ewa Sawosz, Sławomir Jaworski, Mateusz Wierzbicki, Barbara Strojny, Anna Hotowy, Kaja Urbańska, Marta Kutwin, Karolina Włodyga, Natalia Kurantowicz

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Organizm ludzi i zwierząt jest skomplikowaną maszyną zbudowaną z komórek, których funkcje zapisane są w instrukcji DNA.

Komórki nieustannie dzielą się, dojrzewają, starzeją, następnie obumierają, a ich miejsce zajmują nowe. Zdarza się, że w tym nieustającym, dynamicznym procesie życia pojawi się błąd, w wyniku którego nieprawidłowe komórki przestają umierać. W takich sytuacjach nieograniczony podział komórek pozbawionych kontroli zmierza do powstania nowotworowej masy tkankowej, a proces ten nosi nazwę kancerogenezy (karcynogenezy).

Epidemiologia chorób nowotworowych

Choroby nowotworowe występują w każdej populacji ludzi i zwierząt. Są, zaraz po chorobach sercowo-naczyniowych, najczęstszą przyczyną wszystkich zgonów u ludzi (około 20%), w tym około 40% zgonów u kobiet w wieku 45-65 lat i 30% zgonów u mężczyzn w wieku 45-65 lat. Co więcej, dynamika wzrostu liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce jest znacznie większa od dynamiki wzrostu liczby ludności i należy do najwyższych w Europie. Przyczyną tegoż stanu rzeczy jest kilka: starzejące się społeczeństwo, wyż demograficzny w przedziale „wieku nowotworowego”, narastające niekorzystne postawy

prozdrowotne społeczeństwa prowadzące do powstawania i utrwalania wad genetycznych, niewystarczająca wczesna diagnostyka oraz brak skutecznych terapii [12].

Markery molekularne glejaków

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozwijają się w mózgowiu oraz w rdzeniu przedłużonym. Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70-80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN [2]. Jest to wyjątkowo zróżnicowana grupa nowotworów, w której znajduje się wiele różnych typów histologicznych guzów nowotworowych, klas przerzutów oraz klas złośliwości. Glejaki są nowotworami należącymi do wysokiej klasy złośliwości, III lub IV stopnia według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [9], należy do nich glejak anaplastyczny (WHO stopień III) i glejak wielopostaciowy GBM (WHO stopień IV). Glejaki pierwotne, nazywane często glejakami *de novo*, tworzą się na skutek pojawienia się wielu zmian genetycznych. Glejaki wtórne rozwijają się powoli, najczęściej z astrocytomy (WHO II) lub glejaka anaplastycznego (WHO stopień III) [11]. Glejaki rozwijają się z komórek glejowych, będących zaraz po neuronach, najliczniejszymi komórkami w mózgu. Genom glejaków zawiera szereg mutacji prowadzących do inaktywacji genów supresorowych, jak również anormalnej aktywacji proto-onkogenów [13]. Brak supresorów, które w komórkach zdrowych są odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego powoduje, że komórki nowotworowe zaczynają się nieprawidłowo dzielić, co dodatkowo jest napędzane przez uszkodzone ścieżki sygnałno-efektorowe [3].

Do najczęściej pojawiających się mutacji w komórkach glejaków należy mutacja w genie p53 (około 30% zdiagnozowanych glejaków) [1]. Jest to jeden z najważniejszych genów supresorowych, który zapobiega rozprzestrzenianiu się komórek z niestabilnym genomem, głównie poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 lub przez aktywację procesu apoptozy [3, 15].

Inną, często pojawiającą się zmianą genetyczną jest amplifikacja lub nadekspresja genu kodującego receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). Należy on do grupy kinaz tyrozynowych i odgrywa istotną rolę w przeżywalności, proliferacji i migracji komórek, a także w procesie angiogenezy. Zmiany w tym genie mogą więc prowadzić do wzmożonego wzrostu guza oraz do zahamowania apoptozy [1]. Często dochodzi również do powstania mutantów genu EGFR, z których najczęściej występującym jest EGFRvIII. Pojawia się on w ok. 20-30% przypadków mutacji w tym genie i prowadzi do znacznego zwiększenia rakotwórczości nowotworu [3, 10].

Często występującymi mutacjami są również mutacje w genach kodujących receptor czynnika wzrostu naczyń (VEGFR) oraz receptor płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR). W pierwszym przypadku zmiany te prowadzą do wzmożenia procesu angiogenezy, która jest swego rodzaju wyznacznikiem złośliwości i nieśmiertelności glejaka. Drugi gen, którego funkcje zbliżone są do funkcji genu kodującego EGFR, odgrywa istotną rolę w przekaźnictwie sygnałów związanych z powstawaniem nowotworu [1]. Najczęstsze zmiany genetyczne w glejakach u ludzi, z podziałem na pierwotne i wtórne, zestawiono w tabeli 1.

Różnice między pierwotnymi i wtórnymi glejakami, a także ich podtypami są bardzo istotne, ponieważ mogą wpływać na wrażliwość na radio- i chemioterapię, a tym samym powinny być rozpatrywane podczas identyfikacji celów dla metod terapeutycznych. Podkreślenia wymaga fakt, że większość przypadków glejaków ma zróżnicowany zestaw mutacji; do tej pory nie stwierdzono, by którakolwiek z mutacji pojawiała się w każdym z badanych przypadków [1].

Terapia glejaków

Glejaki z uwagi na wzmożoną proliferację, naciekający wzrost na otaczające zdrowe komórki tkanki mózgowej oraz intensyw-

Tabela 1

Najczęstsze molekularne cechy glejaków [11]

Molekularne cechy glejaków	Częstość (%) występowania w:	
	glejakach pierwotnych	glejakach wtórnych
Zmiany genetyczne		
<i>TP53</i> mutacja	28	65
<i>EGFR</i> amplifikacja	36	8
<i>PTEN</i> mutacja	25	4
<i>p16^{INK4a}</i> delecja	31	19
LOH 1p	12	15
LOH 10p	47	8
LOH 10q	47	54
LOH 13q	12	38
LOH 19q	6	54
LOH 22q	41	82
Metylacja promotorów		
<i>p14^{ARF}</i>	6	31
<i>p16^{INK4a}</i>	3	19
RB1	14	43
MGMT	36	75
TIMP-3	28	71
Profil ekspresji		
Fas (APO-1/CD95)	100	21
Surwiwina	83	46
MMP-9	69	14
EGFR	63	10
EGFR	wysoki	niski
MDM2	31	0
VEGF	wysoki	niski
TP53	37	97
ASCL1	33	88

na angiogenezę są wyjątkowo trudnymi do leczenia nowotworami. Morfologia glejaków sprawia, że całkowita ich resekcja jest w zasadzie niemożliwa. Dużym problemem w terapii jest również chemiooporność glejaków na większość konwencjonalnych metod chemo- i radioterapii [8]. Dobór odpowiedniej strategii leczenia dodatkowo utrudnia wysokie zróżnicowanie tego typu nowotworu na poziomie genetycznym [3].

W Polsce leczenie glejaków przeprowadza się zgodnie ze schematem opisanym w załączniku nr 7 do Zarządzenia nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 r., czyli srowadza się do wykonania zabiegu operacyjnego (resekcja całkowita lub częściowa w zależności od jego lokalizacji), następnie do leczenia włącza się radioterapię i/lub chemioterapię. W przeszłości najczęściej stosowanymi lekami były pochodne nitrozomocznika (np. karmustyna, lomustyna, winkrystyna, cisplatiną), z uwagi na możliwość przekraczania bariery krew-mózg i krew-nowotwór. Wymienione leki mogły być stosowane pojedynczo lub łącznie z innymi lekami w schematach wielolekowych (np. schemat PCV – prokarbazyna, lomustyna i winkrystyna). W najnowszych schematach leczenia glejaków używa się temozolomidu w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią [2, 12]. Brak jest innych leków, które można by było wykorzystać w terapii tego typu nowotworu mózgu. W przypadku glejaka wielopostaciowego, najbardziej złośliwego ze wszystkich glejaków, terapie skierowane przeciwko czynnikiem wzrostu i ich receptorom (tj. VEGF, EGFR, PDGFR), a także innym celom terapeutycznym związanym z metabolizmem komórek są opracowywane i znajdują się na różnych etapach badań klinicznych. Przegląd strategii i celów terapeutycznych dla glejaka wielopostaciowego przedstawiono w tabeli 2.

Zainteresowanie naukowców na świecie leczeniem glejaków jest duże. W wyszukiwarce badań klinicznych [5] pod hasłem "glioma" znajduje się blisko 1600 badań dotyczących tej jednostki chorobowej. Jednak do tej pory wyłożone prace nad terapią glejaków nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

Tabela 2

Leki mogące mieć zastosowanie w terapii glejaka wielopostaciowego [14]

Strategie	Cele	Przykładowe leki
Hamowanie angiogenezy, hamowanie powstawania nisz	Naczynia nowotworowe (VEGF, VEGFR-2)	Liczne leki antyangiogenne, m.in. Bevacizumab (Avastin), Pazopanib, Sunitinib
Hamowanie aktywności białek szlaków sygnałowych	PDGFR EGFR PI3K IL-6 NOTCH SH4	Imatinib Getitinib, Erlotinib Inhibitory Akt Przeciwciężła anty-IL-6 Inhibitory γ -sekreazy Cyklopamina
Hamowanie inwazyjności	CXCR4 MET	AMD3100 Przeciwciężła anty-MET
Hamowanie niedotlenienia	HIF-1 α	Digoksyna
Hamowanie glikolizy	Metabolizm komórek niedotlenionych	Dwuchlorooctan
Hamowanie adhezji komórek nowotworowych	Białko L1CAM	shRNA
Stymulacja różnicowania	Receptory BMP Receptory kwasu retinowego	BMP4 Kwas retinowy (w konfiguracji <i>trans</i>)
Niszczanie komórek glejaków	Komórki glejaków	Komórki macierzyste z genami terapeutycznymi

Średnia długość życia wynosi około 18 miesięcy, a przy braku leczenia chemio- lub radioterapią skraca się do 14 miesięcy. 30 lat postępu w naukach medycznych wydłużyło życie pacjentów z glejakiem o 4 miesiące. Odnalezienie szlaków odpowiedzialnych za przeprogramowanie komórek glejaków i celowanych w nie terapii ciągle jest jednym z najważniejszych wyzwań medycyny.

Nowe trendy w badaniach nad glejakiem

W ostatnich latach coraz wyraźniej zarysowuje się kierunek prowadzenia badań nad etiologią glejaka, a także opracowywaniem nowych terapii nie tylko przez zespoły medyków, ale również biologów, biotechnologów, a także przez naukowców z obszaru nauk rolniczych. W Polsce takie zespoły, poza tymi na Uniwersytetach Medycznych i w Centrach Onkologii, tworzone są również w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego, Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mosakowskiego PAN oraz w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie.

Zespół z SGGW w Warszawie opisał wpływ nowych materiałów, takich jak płatki grafenowe i jego odmiany, nanocząstki diamentu, nanocząstki platyny i nanocząstki srebra, na przeżywalność komórek glejaka wielopostaciowego w badaniach *in vitro*, *in ovo* i *in vivo*. Wszystkie badania zostały przeprowadzone na dwóch liniach komórkowych U87 oraz U118. Linie te, pomimo faktu, że zostały zaklasyfikowane do komórek o cechach *glioblastoma multiforme*, w sposób znaczący różnią się genotypem i fenotypem [6]. Nanocząstki diamentu w stężeniach do 50 ppm w badaniach *in vitro* na liniach U87 i U118 wykazały brak cytotoxyczności w stosunku do komórek glejaka. Aczkolwiek jednak, w badaniach na tych samych komórkach, ale hodowanych na błonie CAM zarodka kury i przy stężeniu nanodiamentu 500 ppm, hamowały angiogenezę w wytworzonym guzie, ekspresję genów VEGF i FGF2 oraz masę i objętość guza [4]. Płatki grafenowe w stężeniu 50 ppm są cytotoxyczne dla komórek glejaka hodowanych *in vitro*, aktywują śmierć komórkową. Znamienne jest to, że w zależności od zestawu genów w komórkach nowotworowych śmierć ta może zachodzić

na drodze apoptozy (linia U118) lub nekrozy (linia U87). Co więcej, toksyczność grafenu w stosunku do tych komórek jest specyficzna, zależy od formy grafenu (pristine, tlenek grafenu, zredukowany tlenek grafenu), czyli zespołu jego cech fizykochemicznych (wielkość płatków, funkcjonalizacja powierzchni, ilość warstw) [7]. Jakkolwiek jednak, mechanizm działania grafenu i jego pochodnych w dalszym ciągu jest nieznany. Prawdopodobnie zachodzi elektrostatyczne oddziaływanie pomiędzy materiałem grafenowym a komórką, które doprowadza do modyfikowania działania mitochondriów [16].

Podsumowanie

Wydaje się, że szansa na rozwikłanie zagadki przyczyn wysokiej zjadliwości glejaka i stworzenie dopasowanej do pacjenta, skutecznej terapii antyglejakowej należy do zespołów interdyscyplinarnych. Stawiane problemy są na tyle złożone, że podejmowane być powinny przez zespoły ludzi o szerokich kompetencjach, przez zespoły specjalistów z różnych dziedzin, począwszy od nauk medycznych, przez nauki techniczne, informatyczne, chemiczne, biologiczne i zootechniczne. Tylko takie zespoły będą miały możliwość przewidzenia

zagrożeń chorobą nowotworową, zwiększenia odsetka wczesnych rozpoznań nowotworów złośliwych, w tym glejaków, przewidywania odpowiedzi na różne metody leczenia, optymalizacji terapii oraz rozwoju nowych spersonalizowanych jej form.

Artykuł powstał w ramach projektu LIDER/144/L-6/14/NCBR/2015

Literatura: 1. Arko L., Katsyvi., Park G.E., Luan W.P., Park J.K., 2010 – *Pharmacology & Therapeutics* 128, 1-36. 2. Fijuth J., Dziadziuszko R., Biernat W., Bobek-Billewicz B., Bonicki W., Jarzab M., Jarzabowski M., Nawrocki S., Trojanowski T., 2015 – Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 3. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., Mukasa A., Stommel J.M., Stegh A., Hahn W.C., Ligon K.L., Louis D.N., Brennan C., Chin L., DePinho R.A., Cavenee W.K., 2007 – *Genes & Development* 21, 2683-2710. 4. Grodzik M., Sawosz E., Wierzbicki M., Orłowski P., Hotowy A., Niemiec T., Szmidt M., Mitura K., Chwalibog A., 2011 – *Int. J. Nanomedicine* 6, 3041-3048. 5. <https://clinicaltrials.gov/> 6. Jaworski S., Sawosz E., Grodzik M., Kutwin M., Wierzbicki M., Włodyga K., Jasik A., Reichart M., Chwalibog A., 2013 – *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 57, 593-598. 7. Jaworski S., Sawosz E., Grodzik M., Winnicka A., Prasek M., Wierzbicki M., Chwalibog A., 2013 – *Int. J. Nanomedicine* 8, 413-420. 8. Kwiatkowska A., Nandhu M.S., Behera P., Chiocca E.A., Viapiano M.S., 2013 – *Cancers* 5, 1271-1305. 9. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P., 2007 – *Acta Neuropathol*, 114, 97-109. 10. Nishikawa R., Ji X.D., Harmon R.C., Lazar C.S., Gill G.N., Cavenee W.K., Huang H.J., 1994 – *Proc. National Academy of Sciences* 91 (16), 7727-7731. 11. Ohgaki H., Kleihues P., 2007 – *Am. J. Pathol.* 170, 1445-1453. 12. Raport Polskiego Towarzystwa Onkologicznego „Obecny Stan Zwalczania Nowotworów w Polsce” (16.05.2014). 13. Riemenschneider M.J., Jeuken J.W.M., Wesseling P., Reifenberger G., 2010 – *Acta Neuropathologica* 120, 567-584. 14. Szala S., Jarosz M., Smolarczyk R., Cichoń T., 2015 – *Journal Cover* 69. 15. Vousden K.H., Lu X., 2002 – *Nature Rev. Cancer* 2, 594-604. 16. Zhou H., Zhang B., Zheng J., Yu M., Zhou T., Zhao K., Jia Y., Gao X., Chen C., Wei T., 2014 – *Biomaterials* 5, 1597-1607.