

**Tytuł projektu:** Identyfikacja nowych zmian genetycznych w guzach mózgu o wysokim stopniu złośliwości u dzieci przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji oraz ocena ich przydatności klinicznej.

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są jedną z najczęstszych grup guzów litych występujących u dzieci. Każdego roku w Polsce guzy mózgu diagnozuje się u około 300 dzieci, co stanowi około 20% wszystkich nowotworów u dzieci. Nowotwory mózgu u dzieci charakteryzują się wysoką śmiertelnością. Średnia przeżywalność pacjentów z niektórymi typami nowotworów ograniczona jest nawet do kilkunastu miesięcy. Obecnie stosowane leczenie charakteryzuje się występowaniem poważnych skutków ubocznych, co znacząco obniża jakość życia pacjentów. Jednocześnie uważa się, że wprowadzenie markerów molekularnych do standardowego postępowania diagnostycznego może w znaczący sposób przyczynić się do podniesienia skuteczności podejmowanych terapii.

Pomimo obserwowanego w ostatniej dekadzie znacznego postępu w identyfikacji zmian genetycznych, uwzględnionych już w najnowszej klasyfikacji WHO (2016), dla wielu nowotworów zmiany genetyczne wciąż nie są znane. Dlatego istnieje konieczność dalszych badań dotyczących mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za ich rozwój. W ramach proponowanego projektu, planujemy identyfikację dziedzicznych (tzw. germinalnych) i niedziedzicznych (tzw. somatycznych) zmian genetycznych, które biorą udział w powstawaniu guzów mózgu o wysokim stopniu złośliwości u dzieci.

Oczekuje się, że wyniki uzyskane podczas analizy nowotworów mózgu o wysokim stopniu złośliwości u dzieci, w połączeniu z danymi udostępnionymi przez inne zespoły badawcze, istotnie przyczynią się do:

- 1/ identyfikacji nowych zmian genetycznych charakterystycznych dla różnych typów, w tym zmian umożliwiających różnicowanie nowotworów o zbliżonych cechach morfologicznych,
- 2/ określenia przydatności zidentyfikowanych zmian jako markerów przewidujących przebieg choroby oraz pozwalających dobrać właściwe leczenie,
- 3/ identyfikacji markerów podwyższonego ryzyka występowania nowotworów,
- 4/ ewentualnego wskazania celów terapeutycznych dla poszczególnych podgrup molekularnych badanych guzów mózgu.

Badania zostaną przeprowadzone w grupie ponad 120 dzieci z rozpoznanymi złośliwymi nowotworami mózgu, włączając grupę guzów rzadkich. Dodatkowo oceniany będzie również profil molekularny nowotworów o niejasnym rozpoznaniu. Zastosowana będzie nowoczesna technologia, która wykazała wysoką efektywność w badaniach dotyczących identyfikacji markerów molekularnych: sekwencjonowanie eksomu i całkowitego RNA oraz ocena profilu metylacji DNA. Oceniane będzie również znaczenie kliniczne zidentyfikowanych markerów genetycznych poprzez analizę związku pomiędzy profilem genetycznym guza a innymi parametrami patologicznymi i klinicznymi.

Zdefiniowanie nowych markerów molekularnych przyczyni się do poszerzenia wiedzy na temat ich wpływu na powstawanie złośliwych nowotworów mózgu u dzieci oraz może przynieść wymierne korzyści w zakresie szeroko pojętej terapii.