

Derleme

Medulloblastomun Moleküler Biyolojisi

Molecular Biology of Medulloblastoma

Fatih BAYRAKLI^{1,2}, Mustafa SAKAR^{1,2}, Yener ŞAHİN^{1,2}, Ramazan DOĞRUL³¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye²Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye³İskenderun Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Hatay, Türkiye

ÖZ

Medulloblastom çocukluk çağında en sık tanı konulan malign beyin tümörüdür. Son yıllarda radyoterapi ve kemoterapi alanlarında olan gelişmeler bu tümörün prognozunu iyi yönde etkilemiştir. Fakat halen hastaların bir kısmı hızlı bir seyir sonrası kaybedilmektedir. Moleküler biyoloji ve genetik alanında tanımlanan yeni araştırma teknikleri ve bu tekniklerin araştırmacıların önüne koyduğu fırsatlar, her alan ve seviyedeki hastalığın mekanizmasının daha ileri derecede anlaşılmasına olanak vermiştir. Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin patogenezi de, bu araştırma teknikleri sayesinde tüm dünyada hızla çalışılmaya devam etmektedir. Bu çalışmalar her bir tümör için farklı yaklaşımlar ortaya çıkarmış ve çıkarmaya devam etmektedir. Medulloblastom güncel olarak moleküler biyolojik ve genetik açıdan en sık çalışılan SSS tümörlerinden biri olup, moleküler olarak bu tümörler dört alt gruba bölünmüş (WNT, SHH, Grup 3, Grup 4), ve bu sınıflama hastalığın nasıl seyredeceğine dair öngöründe bulunmamıza imkân sunmuştur. İleriki tedavi protokolleri bu moleküler sınıflama ile ilişkili olacaktır ve ayrıca yapılan bu çalışmalar da hastalığın temel mekanizmalarının genetik ve biyolojik temellerinin anlaşılması ve hedef tedaviler oluşturulması açısından çok önemlidir. Bu derlemede moleküler biyoloji ve genetik alanında yapılan güncel çalışmaların medulloblastom patogenezinin getirdiği ilerlemeleri okuyucuya kısaca sunmak istedik.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Medulloblastom, Moleküler biyoloji, Genetik, Sinyal yolağı

ABSTRACT

Medulloblastoma is the most common malignant brain tumor diagnosed during childhood. Recent advances in radiation and chemotherapy improved the survival, but an important rate of the medulloblastoma patients have been died because of a rapidly progressive disease. Newly described research techniques in the field of molecular biology and genetics and the opportunities provided by these techniques to the researchers allowed advanced understanding of the mechanisms of every disease in every medical field. By the means of these techniques, researches on the pathogenesis of central nervous system (CNS) tumors carry on worldwide. These researches had emerged different approaches for every single tumor and keep on emerging. Medulloblastoma is one of the most studied CNS tumor in terms of molecular biology and genetics contemporary, and molecularly subdivided into four groups (WNT, SHH, Group 3, Group 4) which this classification has provided us having a prediction on the prognosis of the disease. Future treatment protocols will be associated with this molecular classification. Ongoing researches will aid further understanding of basic mechanisms of the disease and also important for new targeted therapies. In this paper, we briefly reviewed the advancements of medulloblastoma pathogenesis provided by recent molecular biology and genetic researches.

KEYWORDS: Medulloblastoma, Molecular biology, Genetic, Signal pathway



Yazışma adresi: Fatih BAYRAKLI

E-posta: fatih.bayrakli@marmara.edu.tr

■ GİRİŞ

Medulloblastom çocukluk çağı beyin tümörlerinin en sık karşılaşılan kötü huylu tümörüdür ve bir dizi alt grup tümörü içerir (4,21,25,26). Bu kötü huylu tümör sıklıkla infantlarda ve çocuklarda, ortalama 8 yaş civarında 0,74/100000 kişi/yıl insidansında gözükmeyle beraber, %10-20'si ise adölesanlar ve erişkinlerde ortaya çıkar (4,5,21,25,26). Bu tümörlerin güncel tedavi şekli, güvenli maksimum tümör rezeksiyonu sonrası kemoterapi ve 3 yaşından büyük çocuklarda ilave kraniyospinal radyoterapi uygulamasıdır (4).

Medulloblastomlu hastalarda, tümörün uygulanan bu tedavilere verdiği cevap ve yaşam süresi, aynı patolojik alt tip ve yayılım seviyesi gösteren tümörlerde dahi belirgin farklılık göstermektedir. Bu durum medulloblastomların homojen bir grup tümör olmadığını düşündürmüştür. Moleküler biyoloji ve genetik alanlarında oluşan hızlı ilerlemelerde ortaya konulan yenilikçi araştırma yöntemlerinin medulloblastomlardaki uygulamaları, bu tümörün klinik gözlemlerdeki farklılığına açıklık getirmiş ve medulloblastomun tek bir morfolojik tümör olmadığını, aslında moleküler seviyede farklı hastalık gruplarından (WNT, SHH, Group 3, Group 4) oluştuğunu ortaya koymuştur (4,26). Bu grupların her birinin kendine özel yaş istatistik özellikleri, yaşam süresi ve genetik değişikliklerinin var olduğu artık bilinmektedir (2,16,28).

Bu derlememizde, medulloblastomun farklı davranış göstermesine yol açan moleküler biyolojik ve genetik dinamikleri ortaya koymaya çalıştık.

■ MEDULLOBLASTOMLARIN KÖKEN ALDIĞI HÜCRE

Medulloblastomun kaynağının serebellum ve beyin sapının oluşumunda rol alan ilkel nöroektodermal öncü hücreler olduğu düşünülür (4). Cushing ve Bailey morfolojik gözlemlere dayanarak bu tümörlerin medüller tabakadaki ilkel nöral hücrelerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (1).

Yakın geçmişe kadar, medulloblastomların infratentoryal ilkel nöroektodermal tümörlerin bir alt grubunu temsil ettiği düşünülmekteydi. Fakat yapılan gen ifade profillemesi çalışmaları, histopatolojik açıdan benzer olan medulloblastom ve supratentoryal ilkel nöroektodermal tümörlerin moleküler açıdan farklı olduğunu ortaya koydu (9,20). Medulloblastom alt grupları arasında var olan genetik farklılıklar muhtemelen farklı öncü hücre topluluklarının varlığı fikrine katkı vermektedir (8). Serebellumun oluşumunda dördüncü ventrikülün tavanında bulunan ventriküler zon ve dış granüler tabaka olarak adlandırılan iki germinal zon katkıda bulunur (4).

Serebellum organogenezinde yer alan sinyal yollarından en iyi anlaşılanları sonic hedgehog (SHH) (Şekil 1) ve wingless (WNT) (Şekil 2) yollarıdır (14,30). Serebellumda SHH esas olarak Purkinje hücreleri tarafından salgılanmaktadır ve orta hat yapılarını şekillendirmede, granüler hücre göçünde ve kök hücre çoğalmasında çok önemlidir (23). SHH ligandı bir transmembran reseptörü olan PTCH1'e bağlanır ve onu inaktif hale getirir ve bu da sonrasında SMO baskılanmasını serbestleştirir (29). Sonraki basamakta SMO, GLI ailesi transkripsiyon fak-

törlerini hedef genleri ifade etmesi için aktive eder. SUFU ise GLI proteinlerini SHH yolağını baskılaması için düzenler (12). Diğer taraftan, WNT sinyal yolağı hücre geleceğini belirlemeyi ve nöronal bağlanmayı düzenler. İlave olarak WNT yolağı hücre çoğalmasını ve göçünü koordine ederek doku polaritesinde de görev alır (3). Standart yolda WNT, G proteini ile çiftleşmiş Frizzled reseptörüne bağlanır. Sonrasında hücre içi sinyal fosfoprotein DSH tarafından devam ettirilir. Bu da sonraki basamakta β -katetinin transkripsiyon faktörünün üzerindeki baskılamayı kaldırır. İnaktif WNT sinyali ile β -katetinin sitoplazmik konsantrasyonu düzenlenir ve yıkım kompleksi (Aksin, APC, GSK-3 ve CK1) ile azaltılır (13). WNT medulloblastomlarının, dorsal beyin sapı ve aşağı rombik lip'teki öncü hücrelerden köken aldığı fare modellerinde kanıtlanmıştır (8). CTNNB1 ve TP53 genlerindeki eşzamanlı mutasyonların normal hücre göçünü azaltarak öncü hücrelerin embriyonik dorsal beyin sapında birikmesine yol açtığı gösterilmiştir. Farelerin %15'inde bu hücrelerin insan WNT medulloblastomuna benzer gen ifade profiline sahip medulloblastoma ilerlediği gösterilmiştir. Fare SHH medulloblastomu, SHH mutasyonlarını EGL veya kohlear çekirdekler veya subventriküler zon kök hücrelerinden gelen serebellar granül nöron öncülerinde aktive ederek başlatılabilir (18).

■ MEDULLOBLASTOMDA GENETİK YATKINLIK

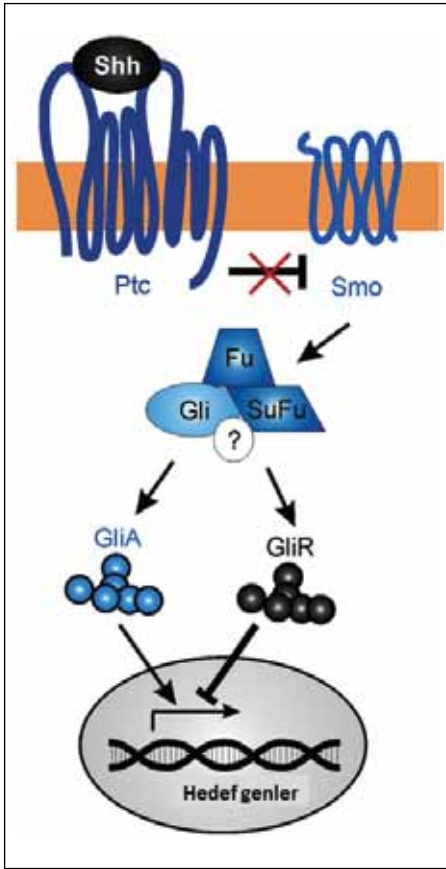
Medulloblastomlu çocuk hastaların yaklaşık %5'inde genetik bir sendrom olduğu bildirilmiştir (6). Medulloblastom ile ilişkili en yaygın üç sendrom Gorlin sendromu, Turcot sendromu ve Li Fraumeni sendromudur (7). Bu sendromların hepsi otozomal dominant kalıtım gösterir. PTCH1 ve SUFU genleri mutasyona uğradıklarında Gorlin sendromu ortaya çıkar. Bu genlerin mutasyonunda SHH yolağında artmış aktivasyon görülür (27). Turcot sendromu ise baskılayıcı bir gen olan APC'nin mutasyonlarında görülür ve bu durumda WNT sinyal yolağının aşırı aktivasyonu görülür (4). Li Fraumeni sendromu ise TP53 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur ve bu sendromda SHH medulloblastomlarına yatkınlık olduğu gözlemlenmiştir (22).

■ MEDULLOBLASTOM ALT GRUPLARI

Moleküler biyoloji ve genetik alanlarında araştırma teknolojilerinin ilerlemesi ve bunların tümör sahasında kullanılmaya başlanması her tümör tipinde olduğu gibi medulloblastomun da anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. Bu yenilikçi yöntemler kullanılarak moleküler zeminde medulloblastomlar, klinik olarak da farklılık gösteren WNT, SHH, Grup3 ve Grup 4 olarak isimlendirilen dört alt gruba ayrılmıştır (28).

WNT alt grubu

WNT sinyal yolağının embriyonik gelişim, hücre akıbetinin tanımlanması, hücre çoğalması, hücre göçü ve vücut aks şekillenmesi gibi olaylarda temel rolü vardır. Gelişmekte olan beyinde WNT yolağının nöronal olgunlaşma ve sinaps oluşumu üzerinde genel düzenleyici etkisi vardır. Bu yolk WNT ligandının Frizzled reseptörüne bağlanmasıyla aktive olur ve sonraki basamakta sinyal çekirdeğe CTNNB1'in salınması ile iletilir. Bu yolağın önemli negatif düzenleyicilerinden ikisi CTNNM1'in normalde çekirdek içerisinde birikmesini engelleyen APC ve SUFU'dur (26).



Şekil 1: Klasik SHH sinyal yolağı. SHH yokluğunda Gli transkripsiyon faktörleri proteolitik olarak baskılayıcı şekle işlenirler ve bu da hedef genlerin transkripsiyonunu bloke eder. SHH'nin Ptc reseptörüne bağlanması Smo üzerindeki baskılanmayı kaldırır ve sonrasında Gli'nin aktive edici şeklinin birikmesini sağlarken baskılayıcı şeklinin üretimini baskılar. Gli aktivitesinin düzenlenmesi Fused (Fu), Fused'un baskılayıcısı (SuFu) ve diğer bileşenlerin oluşturduğu hücre içi kompleks yolu ile olur.

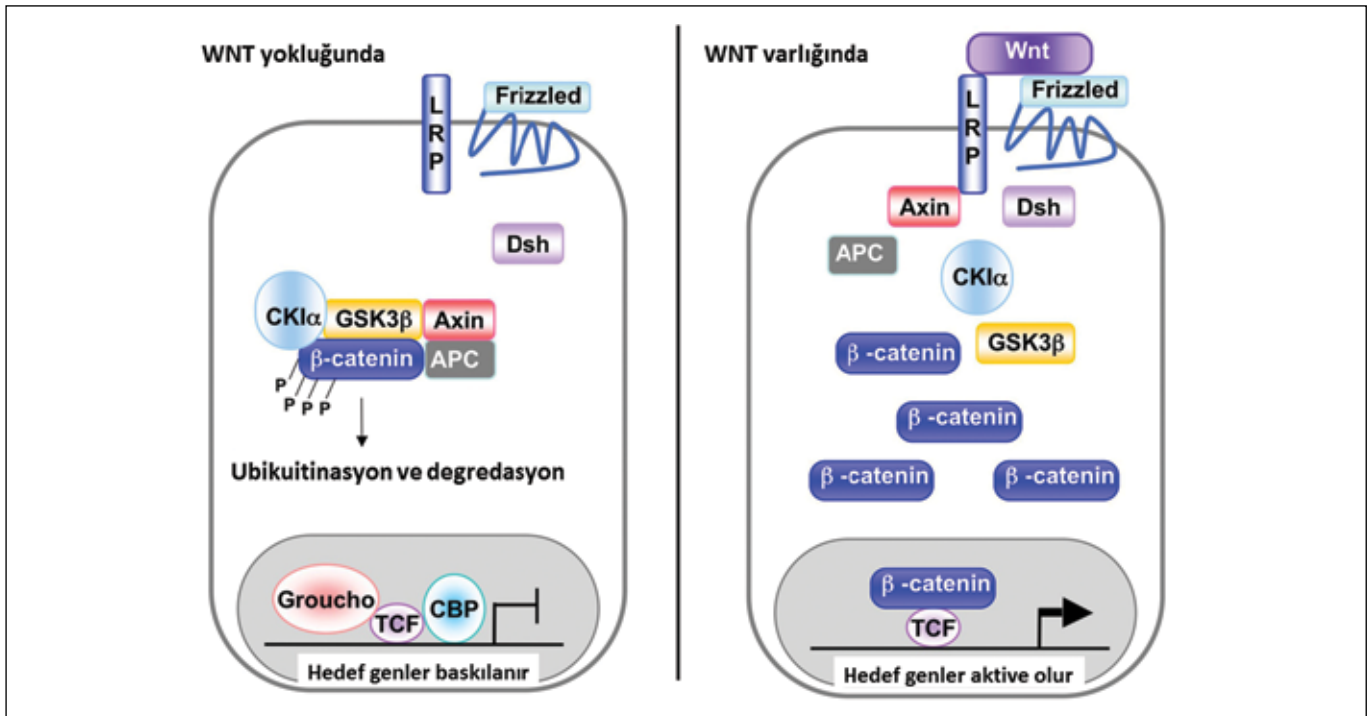
WNT yolağının aşırı aktivasyonuna yol açan ana genetik problem β -katetin proteinini kodlayan CTNNB1 geninde sporadik somatik mutasyonun oluşmasıdır. Bu protein hücrenin hücreye yapışmasını kontrol eden önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Nadiren germ hücre seviyesinde APC genindeki mutasyonlar da bu yolağın aşırı aktivasyonuna yol açar (4). WNT yolağının aşırı anormal aktivasyonu ile β -katetin stabilize olur ve hücre çekirdeğinde birikir. WNT alt grubu medulloblastom patogenezinde mutasyona uğradığı görülen diğer genler DDX3X (%50), SMARCA4 (%26) ve TP53 (%13) olup, bu genlerin de çekirdekteki β -katetin ile etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Diğer bir karakteristik genetik bulgu, kromozom 6'nın heterozigot delesyonudur (%80)(17,24).

Bu alt grubun tamamı klasik histolojiye sahip olup, tüm medulloblastomların %10'unu oluştururlar. En iyi prognoza sahip alt grup olarak, tüm tedaviler altında 5 yıl yaşam beklentisi %90'dır. İleri yaş çocuk ve adölesan grupta görülürler. Beyin omurilik sıvısı ile yayılım %5-10'dur (10,17).

SHH alt grubu

Erken serebellar gelişim evresinde, Purkinje hücreleri SHH glikoproteinleri salgılar ve çoğalmayı ve neticesinde granül hücrelerinin internal hücre tabakasına göçünü uyarırlar (26).

SHH aktivitesinde artışa yol açan en yaygın gen mutasyonları PTCH1, SMO ve SUFU'dur (11). Erişkinlerde bu alt grupta yapılan tüm genom kopya sayısı değişkenliği analizlerinde birçok kromozomal değişiklik gözlenmiş olup, PTCH1 lokusunu da barındıran kromozom 9q delesyonu en sık karşılaşılanıdır.



Şekil 2: Kabul edilmiş WNT yolağı. Sinyal yokluğunda yıkım kompleksinin etkisi hiperfosforile β -katetin oluşumunu sağlar. Bu ubikuitinasyon ve proteozom tarafından degradasyon için β -katetini hedef haline getirir. WNT'nin Frizzled reseptörüne bağlanması hipofosforile olan β -katetinin stabilize olmasını sağlar. Bu durum da, β -katetinin çekirdek içerisinde TCF proteinleri ile etkileşime girmesini ve transkripsiyonu aktivelemesini sağlar. Axin, APC, CK1 α ve GSK3 β bu yolda negatif düzenleyicilerdir.

Erişkin ve çocuk SHH medulloblastoma alt grupları arasında genetik farklılıklar bulunabilir. PTCH1 gen mutasyonları eşit olarak görülmekle beraber, SMO gen mutasyonları erişkinlerde, SUFU gen mutasyonları hemen hemen sadece infantlarda görülür (4). Diğer taraftan 3 yaşını aşan çocuklarda TP53 mutasyonları ile beraber MYCN ve GLI2 amplifikasyonları görülür ki, bu değişimler infant ve erişkinlerde nadirdir. Çocuk SHH medulloblastomu daha çok vermiste, erişkin SHH medulloblastomu ise serebellar hemisferde yerleşmektedir. Yerleşim yerine olan bu yatkınlığın, tümör oluşumunu başlatan farklı mutasyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (19).

SHH alt grubu, medulloblastomların yaklaşık %30'unu oluşturur. Olguların 2/3'ü 3 yaşından küçük veya 16 yaşından büyüktür. Metastatik yayılım olguların %15-20'sinde görülür. Yaşam beklentisi 5 yıl için %75'tir ve ortalama prognoza sahiptir. Bu alt grup tüm histolojik alt tiplerde görülebilir. İlginç bir bulgu, desmoplastik ve nodüler histolojik alt tiplerin neredeyse tamamı bu alt grupta olmasıdır (7,15).

Grup 3

Bu grupta majör sinyal yolağı değişimleri bulunamamıştır. Moleküler tanı genellikle transkripsiyonel profil kümelerine dayandırılarak yapılır. Bu gruptaki medulloblastomların genomları çok dengesizdir ve birçok kromozomal ve genetik değişiklikler içerir. Bu tümörlerin yaklaşık %30'u GF11 ve GF11B onkogenlerinin aşırı aktivasyonuna yol açan enhansır bölge değişimlerine götüren genomik değişiklikler gösterir. Bunlara ilave olarak MYC, PVT1 ve OTX2 genlerinde yüksek oranda amplifikasyon görülür. Bu grup tümörlerin %25'inde izokromozom 17q'ya rastlanmaktadır (24,28).

Medulloblastomların yaklaşık %25'i bu gruptandır. Grup 3, tüm alt tiplerin en kötü yaşam beklentisine sahip olup 5 yıl için bu oran %50'dir ve genellikle infant ve çocuklarda bu alt gruba rastlanılır. Histolojik olarak bu grubun çoğu klasik medulloblastom patolojisine sahiptir ve olguların %45'inde metastaz görülür (10).

Grup 4

Bu grup tümörlerde en sık karşılaşılan (%80) genetik değişiklik izokromozom 17q'dur. En sık karşılaşılan mutasyonlar ise KDM6A genindedir. Bu gen histon demetilaz (H3K27) enzimini kodlar ve epigenetik olarak gen transkripsiyonunda rol almaktadır. Bu genin X kromozomunda yerleşmiş olması bu grup medulloblastomların erkeklerde daha fazla görülmesini açıklar (7,24).

Tüm medulloblastomların yaklaşık %35'ini bu grup oluşturur. Grup 4 tüm tedaviler yapıldığında ortalama prognoza sahiptir ve infantlarda nadir görülüp, çocuk medulloblastomlarının %50'sini, erişkin medulloblastomlarının ise %25'ini oluşturur. Histolojik olarak bu grup tümörlerin çoğu klasik veya geniş hücreli/anaplastik medulloblastom patolojisine sahiptir ve olguların %30-40'ında leptomeningeal metastaz görülür (7,24).

■ KAYNAKLAR

1. Bailey P, Cushing H: Medulloblastoma cerebelli. Arch Neurol 14: 192-223, 1925
2. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, Berhoukim R, Amani V, Goumnerova L, Eberhart CG, Lau CC, Olson JM, Gilbertson RJ, Gajjar A, Delattre O, Kool M, Ligon K, Meyerson M, Mesirov JP, Pomeroy SL: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. J Clin Oncol 29: 1424-1430, 2011
3. Ciani L, Salinas PC: WNTs in the vertebrate nervous system: From patterning to neuronal connectivity. Nat Rev Neurosci 6: 351-362, 2005
4. Coluccia D, Figueiredo C, Isik S, Smith C, Rutka JT: Medulloblastoma: Tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. Curr Neurol Neurosci Rep 16: 43, 2016
5. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol 14 Suppl 5: v1-49, 2012
6. Evans G, Burnell L, Campbell R, Gattamaneni HR, Birch J: Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma. Med Pediatr Oncol 21: 433-434, 1993
7. Gajjar AJ, Robinson GW: Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. Nat Rev Clin Oncol 11: 714-722, 2014
8. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Curre DS, Eden C, Kranenburg TA, Hogg T, Poppleton H, Martin J, Finkelstein D, Pounds S, Weiss A, Patay Z, Scoggins M, Ogg R, Pei Y, Yang ZJ, Brun S, Lee Y, Zindy F, Lindsey JC, Taketo MM, Boop FA, Sanford RA, Gajjar A, Clifford SC, Roussel MF, McKinnon PJ, Gutmann DH, Ellison DW, Wechsler-Reya R, Gilbertson RJ: Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. Nature 468: 1095-1099, 2010
9. Gilbertson RJ, Ellison DW: The origins of medulloblastoma subtypes. Annu Rev Pathol 3: 341-365, 2008
10. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, Cho YJ, Koster J, Schouten-van Meeteren A, van Vuurden D, Clifford SC, Pietsch T, von Bueren AO, Rutkowski S, McCabe M, Collins VP, Bäcklund ML, Haberler C, Bourdeaut F, Delattre O, Doz F, Ellison DW, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Taylor MD, Lichter P, Pfister SM: Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. Acta Neuropathol 123: 473-484, 2012
11. Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, Piro RM, Esparza LA, Markant SL, Remke M, Milde T, Bourdeaut F, Ryzhova M, Sturm D, Pfaff E, Stark S, Hutter S, Seker-Cin H, Johann P, Bender S, Schmidt C, Rausch T, Shih D, Reimand J, Sieber L, Wittmann A, Linke L, Witt H, Weber UD, Zapatka M, König R, Beroukhim R, Bergthold G, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Schmidt S, Wolf S, Lawrenz C, Bartholomae CC, von Kalle C, Unterberg A, Herold-Mende C, Hofer S, Kulozik AE, von Deimling A, Scheurlen W, Felsberg J, Reifemberger G, Hasselblatt M, Crawford JR, Grant GA, Jabado N, Perry A, Cowdrey

- C, Croul S, Zadeh G, Korbel JO, Doz F, Delattre O, Bader GD, McCabe MG, Collins VP, Kieran MW, Cho YJ, Pomeroy SL, Witt O, Brors B, Taylor MD, Schüller U, Korshunov A, Eils R, Wechsler-Reya RJ, Lichter P, Pfister SM; ICGC PedBrain Tumor Project: Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell* 25: 393-405, 2014
12. Lee Y, Kawagoe R, Sasai K, Li Y, Russell HR, Curran T, McKinnon PJ: Loss of suppressor-of-fused function promotes tumorigenesis. *Oncogene* 26: 6442-6447, 2007
 13. Li VS, Ng SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Mahmoudi T, Clevers H: Wnt signaling through inhibition of beta-catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell* 149: 1245-1256, 2012
 14. Niehrs C: The complex world of WNT receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13: 767-779, 2012
 15. Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, Mack S, Shih D, Remke M, Al-Halabi H, Albrecht S, Jabado N, Eberhart CG, Grajkowska W, Weiss WA, Clifford SC, Bouffet E, Rutka JT, Korshunov A, Pfister S, Taylor MD: Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol* 122: 231-240, 2011
 16. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S, Taylor MD: Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 29: 1408-1414, 2011
 17. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, Stütz AM, Korshunov A, Reimand J, Schumacher SE, Beroukchim R, Ellison DW, Marshall CR, Lionel AC, Mack S, Dubuc A, Yao Y, Ramaswamy V, Luu B, Rolider A, Cavalli FM, Wang X, Remke M, Wu X, Chiu RY, Chu A, Chuah E, Corbett RD, Hoad GR, Jackman SD, Li Y, Lo A, Mungall KL, Nip KM, Qian JQ, Raymond AG, Thiessen NT, Varhol RJ, Birol I, Moore RA, Mungall AJ, Holt R, Kawauchi D, Roussel MF, Kool M, Jones DT, Witt H, Fernandez-L A, Kenney AM, Wechsler-Reya RJ, Dirks P, Aviv T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Haberler CC, Delattre O, Reynaud SS, Doz FF, Pernet-Fattet SS, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Scheurlen W, Eberhart CG, Fèvre-Montange M, Jouvét A, Pollack IF, Fan X, Muraszko KM, Gillespie GY, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Kloosterhof NK, French PJ, Kros JM, Olson JM, Ellenbogen RG, Zitterbart K, Kren L, Thompson RC, Cooper MK, Lach B, McLendon RE, Bigner DD, Fontebasso A, Albrecht S, Jabado N, Lindsey JC, Bailey S, Gupta N, Weiss WA, Bognár L, Klekner A, Van Meter TE, Kumabe T, Tominaga T, Elbabaa SK, Leonard JR, Rubin JB, Liau LM, Van Meir EG, Fouladi M, Nakamura H, Cinalli G, Garami M, Hauser P, Saad AG, Iolascon A, Jung S, Carlotti CG, Vibhakar R, Ra YS, Robinson S, Zollo M, Faria CC, Chan JA, Levy ML, Sorensen PH, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho YJ, Bader GD, Tabori U, Hawkins CE, Bouffet E, Scherer SW, Rutka JT, Malkin D, Clifford SC, Jones SJ, Korbel JO, Pfister SM, Marra MA, Taylor MD: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488: 49-56, 2012
 18. Northcott PA, Jones DT, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, Pomeroy SL, Korshunov A, Lichter P, Taylor MD, Pfister SM: Medulloblastomics: The end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 12: 818-834, 2012
 19. Ohli J, Neumann JE, Grammel D, Schuller U: Localization of SHH medulloblastoma in mice depends on the age at its initiation. *Acta Neuropathol* 130: 307-309, 2015
 20. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, Allen JC, Zagzag D, Olson JM, Curran T, Wetmore C, Biegel JA, Poggio T, Mukherjee S, Rifkin R, Califano A, Stolovitzky G, Louis DN, Mesirov JP, Lander ES, Golub TR: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 415: 436-442, 2002
 21. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS: Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 8: 540-549, 2011
 22. Rausch T, Jones DT, Zapatka M, Stutz AM, Zichner T, Weischenfeldt J, Jäger N, Remke M, Shih D, Northcott PA, Pfaff E, Tica J, Wang Q, Massimi L, Witt H, Bender S, Pleier S, Cin H, Hawkins C, Beck C, von Deimling A, Hans V, Brors B, Eils R, Scheurlen W, Blake J, Benes V, Kulozik AE, Witt O, Martin D, Zhang C, Porat R, Merino DM, Wasserman J, Jabado N, Fontebasso A, Bullinger L, Rucker FG, Döhner K, Döhner H, Koster J, Molenaar JJ, Versteeg R, Kool M, Tabori U, Malkin D, Korshunov A, Taylor MD, Lichter P, Pfister SM, Korbel JO: Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 148: 59-71, 2012
 23. Shahi MH, Rey JA, Castresana JS: The sonic hedgehog-GLI1 signaling pathway in brain tumor development. *Expert Opin Ther Targets* 16: 1227-1238, 2012
 24. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, Luu B, Yao Y, Wang X, Dubuc AM, Garzia L, Peacock J, Mack SC, Wu X, Rolider A, Morrissy AS, Cavalli FM, Jones DT, Zitterbart K, Faria CC, Schüller U, Kren L, Kumabe T, Tominaga T, Shin Ra Y, Garami M, Hauser P, Chan JA, Robinson S, Bognár L, Klekner A, Saad AG, Liau LM, Albrecht S, Fontebasso A, Cinalli G, De Antonellis P, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Bailey S, Lindsey JC, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Scherer SW, Phillips JJ, Gupta N, Fan X, Muraszko KM, Vibhakar R, Eberhart CG, Fouladi M, Lach B, Jung S, Wechsler-Reya RJ, Fèvre-Montange M, Jouvét A, Jabado N, Pollack IF, Weiss WA, Lee JY, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Leonard JR, Rubin JB, de Torres C, Lavarino C, Mora J, Cho YJ, Tabori U, Olson JM, Gajjar A, Packer RJ, Rutkowski S, Pomeroy SL, French PJ, Kloosterhof NK, Kros JM, Van Meir EG, Clifford SC, Bourdeaut F, Delattre O, Doz FF, Hawkins CE, Malkin D, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Bouffet E, Rutka JT, Pfister SM, Taylor MD: Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol* 32: 886-896, 2014
 25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65: 5-29, 2015
 26. Skowron P, Ramaswamy V, Taylor MD: Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *J Mol Med (Berl)* 93: 1075-1084, 2015

27. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, Daly SB, Urquhart JE, Bholah Z, Oudit D, Cheesman E, Kelsey A, McCabe MG, Newman WG, Evans DG: Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol* 32: 4155-4161, 2014
28. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM: Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol* 123: 465-472, 2012
29. Varjosalo M, Taipale J: Hedgehog signaling. *J Cell Sci* 120: 3-6, 2007
30. Villavicencio EH, Walterhouse DO, Iannaccone PM: The sonic hedgehog-patched-gli pathway in human development and disease. *Am J Hum Genet* 67: 1047-1054, 2000