

Cell cycle regulators and 11q13 amplification in breast cancer

-prediction of adjuvant treatment response

Marie Ahnström Waltersson

<http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:liu:diva-17458>

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige då omkring 7000 kvinnor får diagnosen varje år. Mammografiscreening och effektivare behandling har förbättrat överlevnaden betydligt under senare år men fortfarande avlider ca 1500 kvinnor i sjukdomen varje år. Tillväxt och utveckling av bröstvävnaden stimuleras av tillväxtfaktorer. Framför allt har hormonet östrogen en framträdande roll. Östrogen aktiverar östrogenreceptorn och stimulerar därigenom bildandet av proteiner som är viktiga för celledelning. Cancer utvecklas genom att fel ackumuleras i de gener som kodar för proteiner som styr celledelning och programmerad självdöd (apoptos). Felen ger cellerna ett evolutionärt övertag genom att inaktivera tillväxtbromsande proteiner och aktivera eller överuttrycka tillväxtfrämjande proteiner. I bröstcancer är ofta östrogenreceptorn överuttryckt vilket leder till ökad stimulering av celledelningen. Genom att behandla bröstcancerpatienter med läkemedel som hämmar östrogenreceptorn kan tumörens tillväxt minskas. Tamoxifen är en hämmande substans som tävlar med östrogen om att binda in till receptorn. Tamoxifen ges som adjuvant (förebyggande) behandling efter operation till kvinnor med tumörer som har höga nivåer av östrogenreceptor för att hindra återfall i sjukdomen. Annan adjuvant behandling som kan ges är strålbehandling och cytostatika. Ofta fungerar den adjuvanta behandlingen mycket bra men vissa patienter utvecklar resistens mot behandlingen och får återfall i sjukdomen.

Målet med den här avhandlingen var att undersöka hur förändringar av proteiner och gener inblandade i östrogenreceptorsignalering och celledelning påverkar patienternas nytta av adjuvant behandling. Genom att öka förståelsen för vad som gör att resistens mot behandling uppstår skapas nya möjligheter att ta fram effektivare läkemedel. Det material som användes var fryst tumörvävnad från postmenopausala kvinnor som randomiserats till att få strålbehandling och tamoxifen, enbart strålbehandling, cytostatika och tamoxifen eller enbart cytostatika.

Våra resultat visade att höga nivåer av proteinerna cyclin D1 och cyklin E båda var associerade till sämre nytta av tamoxifenbehandling. Andra studier har visat att när cyklin D1 är överuttryckt kan det hjälpa till att aktivera östrogenreceptorn även när östrogen inte är bundet till receptorn vilket kan leda till tamoxifenresistens. Överuttryck av cyklin E innebär ofta att även kortare versioner av proteinet finns i tumören och dessa har en högre aktivitet än normalt cyclin E och de är också okänsliga för vissa inhiberande signaler. Vi såg också att onormalt antal kopior av gener i kromosomområdet 11q13 var starkt korrelerat till tamoxifenresistens. I området finns bland annat genen som kodar för cyklin D1 och den som kodar för pak1, ett protein med många funktioner och som är inblandat i aktivering av östrogenreceptorn. Proteinerna p53 och Rb är tillväxthämmande proteiner och p53 stoppar också celledelningen när cellen utsatts för DNA-skada, till exempel efter exponering av

strålning. Vi såg att förlust av antingen p53 eller Rb var associerat till sämre svar på strålbehandling jämfört med om båda proteinerna var normala. MicroRNA är små molekyler som hämmar bildandet av proteiner genom att binda till den RNA-mall som används vid syntesen. Vi analyserade microRNA:t miR-206 och såg att höga nivåer av miR-206 var associerat till låga nivåer av östrogenreceptorn. Experimentella studier på celler har tidigare visat att miR-206 är inblandat i regleringen av östrogenreceptorn.

Sammantaget visar våra resultat att de studerade generna och proteinerna sannolikt spelar en stor roll i mekanismerna bakom hur patienter svarar på adjuvant behandling.