

Varför utvecklar vissa livmoderhalscancer men andra inte?

Tina Sarén

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2013

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala

För att livmoderhalscancer ska uppstå krävs en infektion av humant papillomvirus (HPV), men det är endast en liten del av de infekterade som utvecklar cancer. Andra faktorer spelar in för att cancerutvecklingen ska ske och forskare har upptäckt att dina gener kan vara avgörande för om cancer kommer att uppstå eller inte. Idag står de så kallade humana leukocyt antigen (HLA) generna i fokus och denna text kommer att beskriva hur dessa gener på ett biologiskt och genetiskt sett påverkar uppkomsten av just livmoderhalscancer. Det finns många olika varianter, alleler, av HLA generna vilket leder till att varje individ har en unik uppsättning av dessa. Vissa alleler har visat sig ha en skyddande effekt mot livmoderhalscancer medan andra indirekt bidrar till att öka risken för att cancer ska utvecklas. En individs unika kombination av alleler kommer således att bestämma hur stor risken är för att cancer i livmodern ska uppstå.

HPV infektioner ligger till grund för majoriteten (95 %) av alla fall av cancer i livmodern. En HPV infektion är den vanligaste sexuellt överförbara infektionen i världen och den orsakas av det så kallade HPV viruset. HPV är ett vårtvirus som överförs från individ till individ och viruset avlägsnas oftast från kroppen inom två år, men i sällsynta fall kan vårtor utvecklas och även livmoderhalscancer. Idag har omkring 200 olika typer av viruset hittats. Av dessa är ett femtontal kopplade till utveckling av cancer i livmodern och kallas därför högrisk-HPV typer (HR-HPV). Av dessa femton HR-HPV är det en infektion av typerna 16 och 18 som oftast påträffas hos patienter som utvecklar cancer.

Infektionen är mycket vanlig hos sexuellt aktiva personer, men det är endast en mycket liten del av dessa infektioner som kommer leda till livmoderhalscancer. För att cancer överhuvudtaget ska kunna utvecklas måste viruset påverka värdcellen för att denna inte ska elimineras av immunförsvaret. Om viruset lyckas med detta kan kroppen inte längre göra sig av med det och infektionen går från att vara övergående till att bli kronisk. Endast en liten del av de som utvecklar en kronisk infektion kommer i sin tur utveckla livmoderhalscancer. Detta innebär att även om en kronisk infektion av ett HR-HPV krävs för att cancerutvecklingen ska ske spelar även andra faktorer in i utvecklingsförloppet. Forskare har idag kommit fram till att ditt genetiska material, alltså ditt DNA, kan vara med och påverka utvecklingen av cancer och de så kallade HLA generna är de gener som idag står i fokus. HLA generna är viktiga för immunförsvaret så en introduktion till hur kroppens försvar fungerar krävs för att förstå genernas funktion.

Immunförsvaret

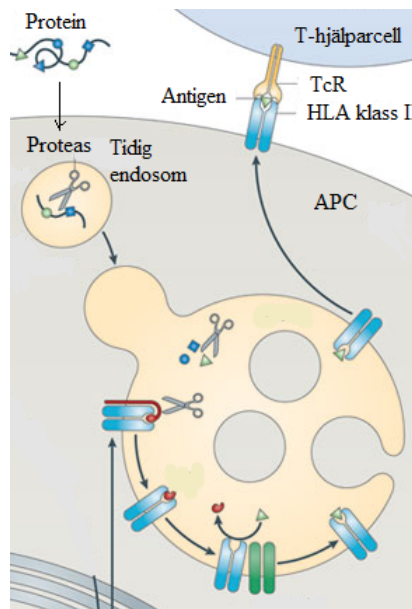
Kroppens försvar kan delas upp i två delar; det medfödda, som vi har med oss redan vid födseln och det adaptiva immunförsvaret, som utvecklas allteftersom. Det är dessa två delar som HPV

Celltyper som är aktiva i immunförsvaret **NK-celler** hör till det ospecifika immunförsvaret och en av deras viktigaste uppgifter är att leta efter celler med nedreglerad HLA klass I och eliminera dessa. **T-mördarceller** hör till det specifika immunförsvaret och känner därför bara igen vissa antigen bundna till HLA klass I och har som uppgift att avlägsna infekterade celler i kroppen. **T-hjälparceller** är en del av det adaptiva immunförsvaret och dessa aktiverar T-mördarcellerna. **APC-celler** är fagocyterande celler vilket innebär att de på sin väg runt i kroppen äter/omsluter många olika ämnen. Dessa celler har HLA klass II molekyler.

viruset måste undvika för att kunna upprätthålla värdcellen och på så vis utveckla en kronisk infektion. Det medfödda immunförsvaret är ospecifikt och agerar snabbt på ett främmande ämne genom att starta en inflammation. Celler som är aktiva i denna del av immunförsvaret är exempelvis de så kallade NK-cellerna (Natural Killer cells). Responsen från det medfödda försvaret aktiverar det mer specifika adaptiva immunförsvaret som bland annat består av T-mördarceller, vilka avlägsnar infekterade celler samt T-hjälparceller, vars uppgift är att aktivera T-mördarcellerna.

De tidigare nämnda HLA generna är koden som krävs för att tillverka de så kallade HLA molekylerna, vilka spelar en nyckelroll i immunförsvaret. Det finns HLA klass I samt HLA klass II molekyler och bådas uppgift är att presentera antigen*.

***Antigen** är ett för kroppen främmande ämne. HLA molekyler plockar upp delar av exempelvis proteiner som finns i cellen och presenterar dem på cellens yta. Om en HLA molekyl bundit till ett antigen kommer en T-cell att kunna binda dit och starta en immunrespons för att avlägsna det som inte hör hemma i kroppen.



Figur 1. Här kan vi se hur T-hjälparcellen med hjälp av sin TcR känner igen det antigen som HLA klass II presenterar och binder dit.

HLA klass II finns endast hos så kallade antigenpresenterande celler (APC). APC-celler cirkulerar i kroppen och slukar diverse material, detta kallas fagocytos. Det fagocyterade materialet bryts sedan ned i cellen till mindre beståndsdelar. HLA molekylerna kommer plocka upp en av dessa delar och färdas till cellens yta. På cellens yta presenterar HLA molekylen sitt ”fynd” för T-hjälparceller. Hör ämnet som presenteras hemma i kroppen kommer T-cellerna inte starta någon immunrespons, men om det är ett antigen, exempelvis tillhörande HPV viruset kommer en T-hjälparcell kunna binda dit med hjälp av sin T-cellsreceptor (TcR) och sedan aktivera T-mördarceller. Varje T-cell har en specifik TcR som binder till bestämda antigen.

Nu har kroppen ställt in sig i försvarsläge, den vet att något främmande finns i kroppen och att det behöver avlägsnas. Detta är ett jobb för T-mördarcellerna. T-mördarcellerna kan känna igen vilka celler som är infekterade av HPV viruset, med hjälp av HLA klass I molekyler och göra sig av med dessa infekterade celler. HLA klass I finns i princip i alla celler i kroppen och presenterar kontinuerligt fragment av ämnen, som finns i cellen vid en viss tidpunkt, för T-mördarcellerna.

Vid en virusinfektion kommer främmande ämnen att produceras i cellen, dessa tas upp av HLA klass I och presenteras för T-mördarcellerna. Om ämnet som HLA molekylen presenterar inte hör hemma i cellen kommer T-mördarcellen binda dit och eliminera den. Om det däremot hör hemma i kroppen kommer inte någon T-mördarcell att binda dit och cellens livscykel kan fortgå. För att undkomma immunförsvaret och på så vis utveckla en kronisk infektion är en vanlig åtgärd från viruset att nedreglera HLA klass I. Nedregleringen innebär att mindre HLA klass I kommer att finnas på cellens yta. Detta gör att T-mördarcellerna inte känner igen den infekterade cellen vilken därför inte elimineras.

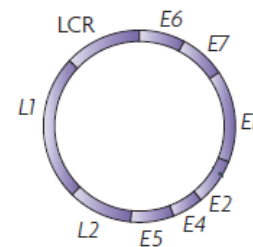
Polymorfism hos HLA generna

HLA klass I utgörs av de tre generna HLA-A, B samt C medan HLA klass II består av DR, DQ och DB. Det finns även oklassificerade och HLA liknande gener. Polymorfismen är stor hos samtliga klassificerade HLA gener vilket innebär att det finns många olika varianter, alleler, av dessa. Fler varianter av HLA generna ger upphov till en stor variation av HLA molekyler som tillsammans kan binda till ett brett spektra av antigen. Förmågan att presentera många olika antigen för T-cellerna gynnar immunresponsen vid en infektion, därför har polymorfismen hos dessa gener varit viktig evolutionärt sett. Forskare har kunnat visa att just polymorfism hos HLA generna kan kopplas till utvecklingen av cancer. Olika varianter av HLA gener kan ge upphov till molekyler som binder olika bra till ett specifikt antigen. En allelvariant kan ge upphov till en molekyl som binder starkt till antigen från exempelvis HPV viruset. Allelen kommer då att ha en skyddande effekt mot kronisk infektion samt livmoderhalscancer genom att den kommer presentera antigen mer effektivt för T-cellerna och på så vis öka chansen för att en immunrespons ska starta. Vissa alleler kommer generera HLA molekyler som binder sämre till antigen. Dessa alleler kommer istället öka risken för att utveckling av kronisk infektion och cancer i livmodern ska ske genom att generera en sämre immunrespons. En sämre immunrespons leder till att den infekterade cellen undkommer immunförsvaret och en kronisk infektion kan då utvecklas. Hur polymorfismen hos HLA generna kan bidra till utvecklingen av livmoderhalscancer är idag under utredning och en komplementär del av mekanismen tas nu upp i denna text.

Det har visat sig att polymorfismen kan kopplas till virusbelastningen hos en individ som infekterats av HPV viruset. Ju högre belastningen är desto mer viralt DNA (DNA tillhörande viruset) finns hos den infekterade individen i det drabbade området, vilket i det här fallet är livmodern, vid en viss tidpunkt. Om en infekterad person har en allel som sägs skydda mot cancer kommer denna att ge upphov till en lägre virusmängd. Ju fler infekterade celler som avlägsnas desto mindre DNA tillhörande viruset kommer att finnas i livmodern, vilket sänker virusbelastningen. En individ som har en allel som ökar risken för att utveckla livmoderhalscancer kommer uttrycka HLA molekyler som binder sämre till antigen vilket leder till en ökad virusbelastning, då immunförsvaret har svårare att eliminera infekterade celler. Hur kan då en ökad virusbelastning leda till en ökad risk för utveckling av cancer? För att svara på detta behöver vi veta mer om HPV viruset.

HPV viruset

HPV viruset infekterar genom att föra in sitt DNA till en värdcell. Virusets DNA är normalt sett i en cirkulär så kallad episomal form inuti cellen och det består av tidigt (E) och sent (L) uttryckta gener. Tidigt uttryckta gener är involverade i virusets upprätthållande av den infekterade cellen medan senare uttryckta gener innehåller koden för att bilda skalet till nya viruspartiklar. E6 och E7 kallas onkogener och är de gener hos HR-HPV typer som gör det möjligt för cancer att utvecklas, detta genom att deras genprodukter, E6 och E7 proteinerna, transformerar (omvandlar) värdcellen. Transformationen av värdcellen leder bland annat till att kontrollmekanismer tas bort. Avsaknad av dessa



Figur 2. HPV virusets DNA i sin cirkulära form. LCR är kontrollregionen och E innebär att genen gör till virusets tidigt uttryckta gener och L betyder att det är gener som uttrycks senare.

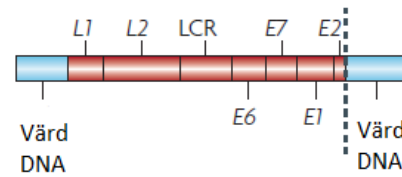
kontrollmekanismer leder till att cellen delar sig okontrollerat.

Virusets DNA kan i sällsynta fall slumpmässigt inkorporeras i värdcellens, genom att den övergår från cirkulär form till linjär. Integrering av virusets DNA har bland annat för HPV typ 18 visat sig vara nödvändig för att cancer ska utvecklas. När DNA:t övergår i linjär form klyvs det vid E2 genen vars produkt står för reglering av onkogenerna. E6 samt E7 kan nu uttryckas kontinuerligt vilket kan leda till livmoderhalscancer (tumör). HPV virusets onkogener gynnar denna transformation genom att påverka de så kallade tumörsuppressormolekylerna.

Tumörsuppressormolekylernas uppgift är att se till att en tumör inte uppstår genom att försäkra att skadat DNA repareras och att celler som inte kan repareras genomgår apoptos, celledöd. Onkogenerna ger nu celler med skadat (muterat DNA) möjligheten att leva vidare och ge upphov till fler onormala celler genom att motverka tumörsuppressorgenerna. I värsta fall kan detta leda till att en tumör utvecklas.

Sammanfattningsvis har polymorfism hos HLA generna visat sig kunna påverka virusbelastningen hos en individ samt utvecklingen av livmoderhalscancer. Genom att en så kallad skyddande allel ger upphov till en mer effektiv HLA molekyl kommer fler antigen presenteras på cellens yta. Ju fler antigen som presenteras desto större är sannolikheten att en T-mördarcell binder dit och cellen elimineras, vilket minskar virusbelastningen. Ökad virusbelastning, som konsekvens av HLA molekyler som binder sämre till antigen, kommer att öka risken för att en slumpmässig integrering ska ske, enbart genom att det finns mer viralt DNA. Integrering av virusets DNA kan i sin tur öka risken för att cancer ska utvecklas genom att onkogener uttrycks kontinuerligt och då upprätthåller cellen transformerad.

Kunskapen om vilka allelvarianter som ökar risken för utveckling av livmoderhalscancer skulle kunna användas inom sjukvården för att se vilka patienter som löper störst risk för att utveckla cancer, beroende på vilka varianter patienterna ifråga har. Om man har den kunskapen kan dessa så kallade högriskpatienter hållas under noggrann uppsikt för att upptäcka tendenser till cancer på ett tidigt stadium. Mer forskning krävs för att förebygga livmoderhalscancer och ökad kunskap inom området kommer i framtiden kunna lösa detta globala problem.



Figur 3. HPV viruset genom i linjär form integrerad i värcellens DNA.