

Epigenetiska faktorer i cancer

Oskar Idås

Vi har idag funnit och kategoriserat över 200 olika cancerformer som tillsammans angriper alla typer av kroppsvävnader och med varierande dödlighetsgrad. Diversiteten mellan cancerformerna är stor och så är även behandlingsmetoderna. Men alla cancerformer har en gemensam nämnare: oreglerad cellväxt. Normala celler har ett strikt kontrollerat maskineri som styr när och hur de ska dela på sig, om detta system går sönder finns nödsystem som ska sättas igång och tvinga cellen att begå självmord. I cancerceller har ett eller flera delar i dessa celldelnings- och självmordssystem slagits ut genom mutationer i DNA:t, vilket leder till att dessa celler kan dela sig ohämmat utan att dö. Resultatet av en sådan ohämmad celltillväxt blir en massa celler inom ett begränsat område, en tumör. En tumör kan i värsta fall vara dödlig om den får växa obehindrat i ett känsligt organ (hjärna, lever, etc), men i de flesta fall upptäcks tumörer och kan antingen opereras bort kirurgiskt eller behandlas med cellgifter. Om tumören inte upptäcks i tid finns risken att den går från att vara en godartad tumör, som växer på ett ställe, till att bli en elakartad tumör som har förmågan att sprida sig till andra delar av kroppen och bilda sekundära tumörer. När en tumör blivit elakartad och börjat sprida sig minskar överlevnadschansen drastiskt.

Vilka molekylära processer ligger då bakom övergången från en godartad tumör till en elakartad tumör? Detta är förstås en fråga som forskare studerat flitigt genom åren och svaret verkar finnas i cellens egna system.

Tidigt i kroppens utvecklingsstadium behöver celler förmågan att flytta sig från en plats till en annan för att kunna bilda nya organ och vävnader, som till slut resulterar i vår färdiga kropp. Samma process krävs när vi skadar oss och får sår. Då behöver celler kunna flytta på sig för att ta sig till såret och bilda ny vävnad. Denna process där en statisk cell som sitter i epitelet övergår till att bli en mer rörlig, invaderande cell kallas för epithelial mesenchymal transition (EMT). Vid EMT börjar celler uttrycka andra proteiner än vad de gör normalt. Det är alltså en process i celler som inte aktiveras i normala fall, men i cancerceller så kan denna process slås på och utnyttjas av cancercellen för att sprida sig till nya platser i kroppen, vilket gör dem elakartade.

I detta projekt har bröstkörtelceller från möss använts i ett försök att kartlägga hur en tillväxtfaktor, TGF β , kan inducera EMT. Bröstcellerna odlades i närvaro av denna tillväxtfaktor, därefter genomfördes en analys av vilka proteiner uttrycktes av cellerna. Resultatet visade tydligt att produktionen av proteiner som är förknippade med epitheliala celler minskade i närvaro av TGF β , samtidigt som proteiner förknippade med abnormala cancerceller ökade. Resultaten från detta arbete pekar även på att EMT inducerad av TGF β är en reversibel process eftersom cellens epitheliala egenskaper återfås när TGF β inte längre är närvarande.

Det observerade skiftet i proteinproduktion kan delvis förklaras med förändringar på gennivå. I närvaro av tillväxtfaktorn TGF β så observerades att vissa proteiner aktivt blockerade uttrycket av vissa gener, så kallad epigenetisk reglering. Fördjupade undersökningar i detta projekt har blottat en specifik transkriptionsfaktor som styr hämningen av flera gener som är viktiga för epitela celler.

Degree project in Biology, Master of Science (2 years), 2014

Examensarbete i biologi 45 hp till masterexamen, Uppsala universitet, 2014

Biology Education Center and Ludwig institute for cancer research Uppsala branch

Supervisors: E-Jean Tan and Aristidis Moustakas