

Bröstcanceren 1 – ursprung till nedärvd bröstcancer, varför?

Helen Kahsay

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

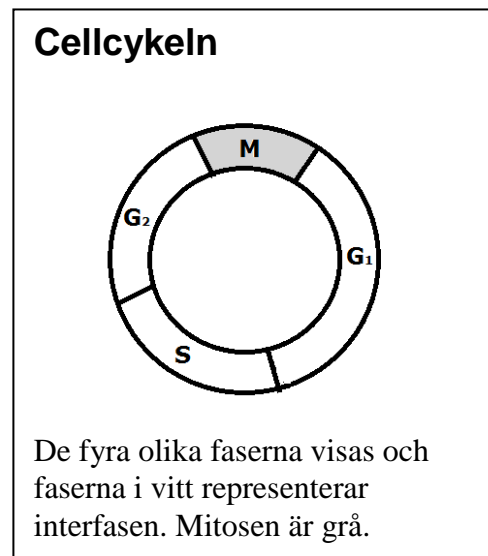
Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige. 2010 var 30 % av alla kvinnliga cancerfall bröstcancer vilket innebär att i genomsnitt 18 kvinnor får diagnosen varje dag. Av alla bröstcancerfall är mellan 5 och 10 % orsakade av nedärvda mutationer och då oftast i BRöstCanceren 1, BRCA1. Om man har en genetisk förändring (mutation) i den genen löper man en högre risk att drabbas av bröstcancer. BRCA1 är en så kallad caretakergen och de har en viktig roll i att hålla genomet stabilt. Även om forskningen går framåt finns det fortfarande frågor kvar att besvara. Varför mutationer i genen är kopplad till just bröstcancer är en av dem.

Funktioner i cellen

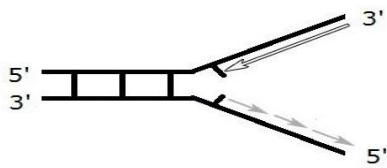
Genen *BRCA1* upptäcktes 1990 och man hittar den på kromosom 17. Det är en gen som är med i reparation av skador som uppstår i vårt genetiska material, DNA. Genprodukten, *BRCA1*, som är ett protein binder in till många andra proteiner och bildar komplex. Dessa komplex kommer till en DNA skada och reparerar och är med och reglerar cellcykeln via dess kontrollpunkter. För att förstå hur *BRCA1* är kopplat till cancer är det viktigt att förstå hur genen fungerar.

Kontrollpunkter i cellcykeln

Cellcykeln består av fyra delar och syftet med den är att skapa två identiska celler. Först är det en tillväxtfas, G_1 (står för eng. gap phase 1), därefter följer en fas där DNA fördubblas, S (står för DNA syntes). Under den tredje fasen, G_2 (står för eng. gap phase 2), säkerställs DNA:ts integritet och till sist kommer celledningen, mitosen, M. Miljön inne i cellen och utanför är viktiga för att cellcykeln ska fortsätta in i nästa del och för att kontrollera att föregående steg slutförts på rätt sätt finns det kontrollpunkter. *BRCA1* är med i regleringen av kontrollpunkten mellan G_2 och M faserna, G_2/M kontrollpunkten, samt en kontrollpunkt som finns inne i S-fasen. G_2/M kontrollpunkten aktiveras med hjälp av *BRCA1* komplex om det uppstått en DNA skada och är även med vid reparationen. I S-fasen sker en fördubbling av DNA som sker via en process som heter replikation. Under replikeringen av DNA öppnas dubbelsträngat-DNA upp och en replikationsgaffel skapas. Om replikationsgaffeln kollapsar eller om den stannar upp aktiveras kontrollpunkten.



Replikationsgaffel



De svarta strängarna är DNA:t som öppnas upp (replikationsgaffeln) och bildar mallen för replikationen. Vid den övre DNA strängen, vita pilen, avläses DNA:t i 3' till 5' riktningen vilket är det naturliga och då gaffeln flyttas åt det hållet kan den syntetiseras kontinuerligt (kallas för ledande sträng). Vid den under mallen bildas okazakifragment, grå pilar, och de bildar den efterföljande strängen. Den kan inte syntetiseras kontinuerligt eftersom DNA endast kan syntetiseras 5' till 3'.

Homolog rekombination

Homolog rekombination är en reparationsprocess som cellen använder när dubbelsträngade (ds-) DNA skador uppkommer. DNA skador är inte bra för genomet, därför vill cellen reparera dem så fort som möjligt då ds-DNA skador kan leda till förändringar eller i värsta fall till och med celldöd. Att reparera en ds-DNA skada via homolog rekombination är ett väldigt specifikt sätt att reparera på. Specificiteten fås av att mekanismen använder en identisk (homolog) sekvens som mall när den reparerar. En homolog sekvens kan vara från den andra (homologa) kromosomen eller från den andra uppsättningen av DNA:t som man får under cellcykeln (systerkromatiden). BRCA1 är förmedlare i homolog rekombination. Det är tre BRCA1 komplex som är involverade i denna process. Det första komplexet är med och rekryterar andra protein som behövs för att reparera till själva skadan. Det andra komplexet skapar ett så kallat 3'-överhäng för att det tredje komplexet ska kunna skapa kopplingen (holliday junctions) mellan den hela mallen och den skadade DNA molekylen (Figur 3).

Homolog rekombination



Visar ett ds-DNA brott i strängen och ett 3'-överhäng har skapats (till vänster) genom att ett BRCA1 komplex är med och bryter ned 5'-ändan av molekylen. Den hela homologa strängen är grå. Till höger visas hur holliday junctions (där den svarta och grå strängen korsar varandra) skapas från 3'-överhängen och den homologa rekombinationen kan därefter starta.

Bröstcancer

Ett frågetecken kring är hur BRCA1s funktioner har med cancerutvecklingen att göra. Det skulle kunna vara så att när systemet inte fungerar som det ska samlar genomet på sig skador och om det då skulle ske en mutation i en gen som kan orsaka cancer mer direkt än *BRCA1* kan cancer utvecklas. En annan teori är att när det inte finns mutationer i genen finns det fortfarande en risk att det sker förändringar i vävnaden som kan ge cancer. Men då tar det längre tid från det att man får en förändring till det att cancer utvecklas om det ens går så långt. Men har man en mutation kan sådana förändringar inte hållas i schack med hjälp av cellens eget system i samma utsträckning. Det leder till att dessa förändringar i vävnaden

utvecklas till cancer snabbare. När genen är muterad har den inte samma hämmande effekt vilket också kan leda till cancer eftersom celltillväxten ökar.

Mutationer i *BRCA1* kan inte själv ge bröstcancer men däremot i kombination med gener som vid mutation kan orsaka cancer. En sådan gen är *TP53*, en gen som även den är viktig för genomets stabilitet. Den är proteinkodande och viktig för bland annat aktivering av andra protein som krävs för reparation och för att celler ska kunna genomgå programmerad celledöd (apoptos). Apoptos är en viktig funktion för att få bort celler som inte beter sig som de ska och därmed är farliga. När proteinet inte fungerar som det ska leder det till att tumörer lättare bildas. Med mutationer i *BRCA1* i kombination med mutationer i *TP53* är det vanligt att det leder till bröstcancer.

Östrogenreceptor

Forskare har kunnat dra slutsatsen att *BRCA1* är viktig för att vårt genom ska hålla sig stabilt. Att det ger en ökad risk till cancer är därför en slutsats som man kan dra. Det som är svårare att förstå är dock varför genen är kopplad till just bröstcancer. Många olika teorier finns kring på vilket sätt *BRCA1* är kopplat till bröstcancer. En koppling som kan vara viktig för att kunna besvara frågan är den till menstruationscykeln. Under menstruationscykeln har man skiftningar i hormonella nivåer. Ett av de hormonerna är östrogen. *BRCA1* har visat sig vara kopplat till östrogenreceptor, dels via ett av proteinerna som den bildar komplex med och via östrogens involvering i uttryck av andra gener för tillväxt i bröstets epitelceller. Detta är kopplat till menstruationscykeln genom att bröstet växer under en period för att sedan gå tillbaka till dess ursprungliga storlek. Det händer under varje cykel. När celler tillväxer så ökar även metabolismen. Med snabb tillväxt och ökad metabolism krävs intakta reparationssystem för att förhindra skador i genomet. Har man då en muterad variant av *BRCA1* är risken att samla på sig skador större än annars. Detta är en indirekt koppling till östrogen.

Proteinet som binder in till en östrogenreceptor är med och bildar komplex med *BRCA1* under både en av kontrollpunkterna och vid reparation via homolog rekombination. Forskare tror att eftersom det finns en östrogensignalering skulle det kunna finnas en koppling till bröstcancer den vägen. Mutationer i *BRCA1* ger inte bara en ökad risk till bröstcancer utan också för äggstockscancer. Att det skulle finnas en koppling till östrogen är därför inte helt otroligt. Under menstruationscykeln påverkas både bröst och äggstockar av östrogen. Det finns även studier som har visat att *BRCA1* hämmar en östrogenreceptor. *BRCA1*s roll tros vara att en icke muterad variant har en hämmande effekt på tillväxt som är driven av östrogenreceptorn. När man då har en muterad gen leder det till att tillväxten inte hämmas vilket gör det lättare för tumörer att bildas. Man har dock visat att ungefär 90 % av bröstcancertumörerna saknar östrogenreceptorn. Det kan förklaras av att tumörerna till en början uttrycker receptorn men att de slutar senare under processen.

***BRCA1* och övrig cancer**

Utöver *BRCA1*s koppling till bröstcancer har man också sett att det ger en förhöjd risk att få äggstockscancer. Båda typerna av vävnad är hormonellt reglerade och det gör kopplingen till östrogen och *BRCA1* starkare. Dessutom finns det en del motsägande resultat om att den även skulle ge en förhöjd risk att utveckla prostatacancer för män. Motsägande resultat har man även gällande mutationer i *BRCA1* och tjocktarmscancer samt *BRCA1* och cancer i bukspottskörteln. De motstridiga resultaten kring sambanden om mutationer i *BRCA1* och övriga cancersjukdomar är ett tecken på hur mycket det fortfarande finns att ta reda på om genen.

Framtid

Det går att testa sig för att se om man bär på mutationer i bröstcancer-generna och på så sätt har en högre risk att drabbas av bröstcancer. Bär man på en mutation ger det en ökad risk att drabbas av cancer och det sker vid tidigare ålder än de som får bröstcancer utan att bära på mutationer i genen. Än idag har man inte hittat någon mer bröstcancer-gen vilket tyder på att de flesta bröstcancerfallen ändå beror på *BRCA1* och *BRCA2* även om det skulle finnas någon mer. Det finns fortfarande mer att ta reda på kring *BRCA1* och dess funktioner. Mer kunskaper kring funktionerna proteinet har och vilka interaktioner som kan förklara sambandet mellan *BRCA1* och bröstcancer skulle vara värdefullt.

Mer information

Kahsay H. 2012. *BRCA1 – från cellreglering till bröstcancer*. Självständigt arbete i biologi. Uppsala Universitet.