

Krabbameinsrannsóknir á Íslandi og klínísk erfðamengisfræði



Reynir Arngrímsson

Í ÞESSU HEFTI LÆKNA-
BLAÐSINS birtast ágríp
rannsókna sem kynnt
voru á ráðstefnu Sam-
taka um krabbameins-
rannsóknir á Íslandi,
sem haldin var á
læknadögum 21. og
22. janúar síðastlið-
inn. Það er gleðiefni
að sjá hversu víðtæk-
ar krabbameinsrann-
sóknir á Íslandi eru og
á hve sterkum grunni
þær standa. Þegar lit-
ið er yfir farinn veg og

til framlags Íslendinga í grunnrannsóknnum á sviði líf- og læknisfræði á undförnum tveimur áratugum kemur fljótt í ljós að rannsóknir á krabbameini hafa staðið framarlega. Ráðstefnan í janúar síðastliðnum bar þess vott að mikill metnaður er ríkjandi varðandi krabbameinsrannsóknir og fleiri eru farnir að hasla sér völl á þessum vettvangi en áður var.

Rannsóknir á sameindalíffræði krabbameins hefur rutt brautina fyrir rannsóknir á öðrum sjúkdómum. Nýverið hefur verið að þróast nýtt svið, klínísk erfðamengisfræði (clinical genomics), sem svo er gjarnan nefnt manna á meðal í vísindaheiminum og læknisfræði. Hugtak þetta er enn illa skilgreint en gott dæmi um slíkar rannsóknir eða nýtingu erfðamengisrannsókna í læknisfræði birtist nýlega í vikuritinu *Nature* (1). Þar er greint frá athyglisverðum rannsóknnum á tjáningu gena í eitilfrumuæxlum (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) og hvernig ný nálgun og flokkun sjúkdómsins, sem sýnt var fram á með því að nota örsýnaraðir við tjáningarathuganir, gat skýrt mismunandi svörum sjúklinga við meðferð og lifun. En eitilfrumusjúkdómurinn DLBCL er algengasti undirflokkur non-Hodgkins eitilfrumuæxla en svarar misvel meðferð. Um 40% sjúklinga svara vel en hjá hinum hópnun er dánartíðni há og lifun mun skemmri.

Með því að útbúa örsmáar raðir af genabútu

um eða genahlutum, svokallaðar öroraðir (microarrays) frá nokkur þúsund genum, er mögulegt að skoða hvort einhver þessara gena eru yfirtjáð eða illa tjáð í viðkomandi vef. Í þessu tilfalli eitilvef. Þetta er gert með því að sprauta þúsundum genabúta á glerplötu og blanda saman erfðafeni frá æxli og heilbrigðum viðmiðunarvef og kanna hvort ákveðin gen eða genaafurðir, svo sem RNA finnst í auknum eða minnkunum mæli í æxlisvefnum samborið við þann heilbrigða.

Best er að lýsa þessum örsýnaröðum með samlíkingu við lítið skákborð, 1 cm² að flatarmáli. Í stað 64 reita skákborðsins eru þúsund örsmáir reitir sem innihalda DNA búta frá þekktum genum eða óþekktum erfðafenisbútum. Hægt er að nota slíkar öroraðir til að skoða hvort mismunandi tjáning er á genum í tveimur mismunandi vefjategundum, til dæmis sjúkum og heilbrigðum. Þegar gen er virkt í vef eða frumu býr það til afurðir (RNA) sem hægt er að lita með flúrljómandi litum. Til dæmis má nota rauðan lit á genaafurðir frá frumutegund A og grænan lit á frumutegund B. Þessar genaafurðir geta við réttar aðstæður bundist við samsvarandi eða móðurgenaabúta sem komið er fyrir á glerplötunni, það er öröðunum. Með því að baða öroraðirnar í blöndu af rauðum og grænum genaafurðum bindast afurðirnar við samsvarandi gen á öröðunum. Síðan ræður hlutfall grænu og rauðu afurðanna í blöndunni hvaða litur sést á öröðinni þegar kemur að úrlestri og túlkun niðurstaðna. Ef meira er af genaafurðinni eða ef hún finnst eingöngu í annarri frumutegundinni en ekki í hinni, verður annar liturinn yfirgnæfandi í blöndunni og þar af leiðandi á örsýnaplötunni. Ef hlutfallið er nokkuð jafnt í báðum frumutegundum er liturinn hlutlaus eða blár. Þannig má meta hvort ákveðin gen eru tjáð í frumum sem verið er að rannsaka og hvort tjáning þeirra er óeðlileg eða hvort slökkt hefur verið á mikilvægum genum. Slíkar upplýsingar geta gefið vísbendingu um þau efnaskiptaferli sem farið hafa úrskaiðis hjá sjúkri frumu og auðveldað

Frágangur fræðilegra greina

Höfundar sendi tvær gerðir handrita til ritstjórnar Læknablaðsins, Hlíðasmára 8, 200 Kópavogi. Annað án nafna höfunda, stofnana og án þakka sé um þær að ræða. Greininni fylgi yfirlýsing þess efnis að allir höfundar séu lokaformi greinar samþykkir og þeir afsali sér birtingarrétti til blaðsins.

Handriti skal skilað með tvöföldu línubili á A-4 blöðum. Hver hluti skal byrja á nýrri blaðsíðu í eftirtalinni röð:

- Titilsíða, höfundar, stofnanir, lykilorð
- Ágríp og heiti greinar á ensku
- Ágríp á íslensku
- Meginmál
- Pakkir
- Heimildir

Tölur og myndir skulu vera á ensku eða íslensku, að vali höfunda.

Tölvuunnar myndir og gröf komi á disklingi ásamt útprenti. Tölvugögn (data) að baki gröfum fylgi með.

Sérstaklega þarf að semja um birtingu **litmynda**.

Eftir lokafrágang berist allar greinar á tölvutæku formi með útprenti. Taka skal fram vinnsluhverfi.

Sjá upplýsingar um frágang fræðilegra greina: <http://www.icemed.is/laeknabl/adid>

Umræðuhluti

Skilafrestur efnis í umræðuhluta er 20. hvers mánaðar nema annað sé tekið fram.

3. Bofetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. Multicenter case-control study on exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1440-50.
4. Fielding JE, Husten CG, Eriksen MP. Tobacco: Health effects and control. In: Wallace RB, ed. *Public Health and Preventive Medicine*. Stamford, Connecticut : Appleton and Lange; 1998.
5. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1976; 2 :1525-36.
6. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking 40 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-22.

Krabbameinsrannsóknir á Íslandi og klínísk erfðamengisfræði

Framhald af bls. 331.

skilning á meingerð og meinferli sjúkdómsins.

Með þessum rannsóknaraðferðum er hægt að flokka sjúkdóma á nýjan hátt og búast má við að í framtíðinni muni slíkar aðferðir, sem skima fyrir arfbreytileika í mörg þúsund genum samstundis hafa áhrif á val meðferðar. Þannig má fá betri yfirsýn yfir hvers vegna sjúklingar svara ekki hefðbundinni meðferð og hvers vegna dánartíðni getur verið mismunandi. Þannig opnast nýir möguleikar á að skilja grundvallarbreytingar sem leiða til sjúkdómsástands, sem aftur leiðir til þróunar meðferðarúræða sem byggður er á slíkri þekkingu. Fastlega má búast við að í framtíðinni muni meðferð sjúklings taka mið af erfðfræðilegum breytingum sem skilgreina áður óþekktar undirflokkar sjúkdóma eins og ofangreint dæmi sýnir. Vonandi bera íslenskir vísindamenn á krabbameinssviði gæfu til að leggja sitt af mörkum í þessum efnum með skynsamlegri samvinnu og samnýtingu rannsóknartækifæra.

Heimild

1. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403, 503-11.