

NoSarC-prosjektet har deltatt i en studie av arvelige faktorer som kan bidra til at man får sarkom

Tekst Frode Dyrnes Homb Foto Alexander Hagstadius

Ola Myklebost, Prosjektleder

Professor Klinisk medisin 2, Universitetet i Bergen, Regionalt senter for arvelig kreft, Haukeland Universitetssykehus, og OUS – Radiumhospitalet.

Det er godt kjent at sarkom i noen få tilfeller kan være arvelig. Særlig kjent er genfeil (mutasjoner) i kreftbremsegenet TP53, som fører til det såkalte Li-Fraumenisyndrom, med tydelig familiær opphopning av sarkom og noen andre krefttyper. Hvis far eller mor har genfeil i TP53-genet, vil hvert av barna ha 50% risiko for å arve denne feilen, og 50% for å ikke arve den. De som ikke arver genfeilen, vil ikke få økt risiko for kreft og kan heller ikke bringe genet videre til sine barn.

Også for mange andre kreftformer er en liten andel tydelig arvelig, slik at man ser opphopning i familien. Særlig kjent er arvelig brystkreft. Utover dette vet vi at kreft generelt er en sykdom som skyldes mutasjoner i DNA som ikke er arvelige, men som opptrer tilfeldig i kroppsceller og fører til kreft. Når vi snakker om arvelig kreft, mener vi i hovedsak kreft som skyldes genfeil som arves fra foreldre til barn. Det



behøver likevel ikke å bety at alle som får risikogenet, må få kreft, men at de har en mye høyere sannsynlighet for å få kreft enn det som er vanlig.

For brystkreft, som er såpass vanlig, må man ha flere tilfeller i familien for å mistenke arvelighet, men for en såpass sjelden kreftform som sarkom vil man nok anta at det er noe arvelig hvis et nært familiemedlem også får det. Vi vet lite om arvelighet av sarkom, men det er et tema som er viktig å finne ut av. De med risiko kan da følges tettere opp, og de som ikke har økt risiko, kan puste ut. Mange av risikogenene vil også kunne gi økte bivirkninger og til og med forverret kreftutvikling ved vanlig behandling.

Vi antar i utgangspunktet at det vil være mange genvarianter som kan bidra til kreft, men fordi vi alle har forskjellige gener er det vanskelig å påvise, særlig for sjeldne krefttyper som sarkom. Fordi kreft har så mange årsaker, alt fra arvelige faktorer, kosmisk

Vi vet lite om arvelighet og sarkom, men det er viktig å finne ut av dette

stråling og kjemiske miljøfaktorer, vil også de arvelige faktorene vi finner, ha ulik effekt i forskjellige individer. Dette fordi alle de andre genene også er ulike. Den internasjonale sarkomslektstudien (International Sarcoma Kindred Study, ISKS), leter etter arvelige genvarianter som predisponerer for sarkom. Og siden vi har samarbeid med de ledende forskerne i Sydney, foreslo vi å bruke norske pasienter som en uavhengig kontrollbefolkning i et arbeid de var i ferd med å avslutte. Med betydelig innsats klarte våre folk å produsere data fra våre første 100 pasienter som deltar i NoSarC-studiet, slik at disse dataene ble inkludert i studien av til sammen 1162 pasienter fra mange land, som nå er publisert i det anerkjente tidsskriftet Lancet Oncology.

I NoSarC-prosjektet samler vi inn blodprøver fra (nesten) alle (nye) sarkompasienter i landet, og som en del av prosjektet undersøker vi oppbyggingen av

alle de ca 22 000 genene også i blodprøvene, slik at vi kan se hva som er endret i kreftsvulsten. Vi har også en tillatelse til å studere de arvelige genvariantene til deltagerne, både for å se etter risikovarianter og varianter som kan ha betydning for respons og bivirkninger på terapien. Foreløpig har vi ikke nok data til å gjøre dette selv, men ISKS-studien var en gylden anledning til å komme raskt i gang.

Det vi gjorde der, var å bare se på de 72 utvalgte genene som ISKS allerede så på. Dette er gener som er kjente å kunne ha betydning for kreftutvikling, og det var mye lettere å bare se på disse enn å se på alle gener på en gang, fordi det er svært krevende å vurdere betydningen av genvariantene. Variantene i den genetiske koden ble vurdert ut fra hvilke konsekvenser de kan antas å ha for strukturen og funksjonen til de spesifikke proteinene de koder for. I noen få tilfeller vil vi finne genvarianter, som allerede er kjent for eksempel å ødelegge funksjonen til TP53 og gi Li-Fraumenisyndrom i tidligere pasienter, men som oftest er dette teoretisk arbeid basert på datamaskinmodeller av proteinene, og således usikre funn. Disse ble gitt forskjellig «pålitelighetsverdi» fra sikre (allerede bekreftede varianter) via svært sannsynlige risikovarianter, til hypotetiske. Blant de sikre var mange varianter i TP53 og proteiner involvert i reparasjon av skader på arvestoffet. Hvis vi så på enkeltgener, var det ikke overraskende TP53 som var hyppigst og hadde klareste effekt. Hvis vi sammenlignet de pasientene som hadde og de som ikke hadde risikovarianter, så vi at de med risikovarianter hadde fått kreftdiagnosen tidligere enn de andre, og effekten økte for pasienter med mer enn en risikovariant. Fordi studien inkluderte pasienter fra mange land, var det verdifullt at våre prøver kunne brukes som en uavhengig bekreftelse på det man fant. Effektene vi så i norske pasienter, var enda tydeligere enn i de internasjonale.

Et viktig poeng her er at vi studerte alle slags

sarkompasienter, ikke bare de med kjent familiær opphopning. I de fleste tilfeller er det her ikke nære familiemedlemmer med sarkom, og sykdommen kan derfor i utgangspunktet ikke betraktes som arvelig, selv om risikovariantene selvsagt er det. Men ut fra denne studien kan vi ikke si noe presist om hvor stor risiko disse variantene gir, om de bare gir risiko sammen andre genvarianter som ikke ble studert, eller om risikoen er knyttet til for eksempel bestemte miljøfaktorer.

En kan godt tenke seg at pasienten har fått en risikovariant fra far og en fra mor, som hver for seg ikke gir påviselig risiko, men sammen har bidratt vesentlig til kreftutviklingen. Disse vil igjen kunne skille lag i pasientens barn, slik at det ikke blir noen klar arvelig risiko i slekten. Det kan også være at noen av variantene har oppstått i pasienten, og ikke finnes i far eller mor. Vi har alle et par nye mutasjoner som har oppstått i tidlig fosterutvikling, men som vi vanligvis ikke merker fordi vi også har en intakt kopi av genet. Det kan også være at en risikovariant bare slår ut hvis den andre kopien er defekt, noe som også er tilfelle med en rekke gener for hver av oss. Fordi de fleste av disse funnene ennå er usikre, kan de ikke brukes i pasientoppfølgingen. Et av funnene som imidlertid kan være viktig, er en rekke defekte varianter av et gen (ERCC2) som koder for et protein involvert i DNA-reparasjon. Funksjonen til disse antatt defekte variantene ble undersøkt i cellemodeller, og for

Sykdommen kan derfor i utgangspunktet ikke betraktes som arvelig, selv om risikovariantene selvsagt er det.

de aller fleste viste det seg at funksjonen var helt ødelagt. Når akkurat dette proteinet ikke virker, blir cellene svært følsomme for cisplatinum, en kjemoterapi som brukes mot osteosarkom. Om dette gjør at svulsten responderer spesielt godt på denne kjemoterapien eller at pasienten får spesielt sterke bivirkninger (siden alle kroppens celler har varianten), eller begge deler, vet vi ikke ennå. Vi fortsetter dette samarbeidet, og planen er at prøver fra alle NoSarC-pasientene skal inkluderes. Den australske gruppen søker nå midler til å sekvensere hele arvestoffet på 1000 sarkompasienter, mens vi vil bidra med vår sekvens av alle gener. Vi søker imidlertid midler for å kunne gjøre helgenomsekvens på blodprøvene, slik at våre prøver kan bidra maksimalt. Vi kommer også til å søke godkjennelse fra etisk komite for å ta kontakt med prosjektdeltagerne for å finne ut om det er noen opphopning av krefttilfeller blant slektingene til prosjektdeltakerne og dette gjøres i samarbeid med kreftgenetikerne. Når vi utveksler data med samarbeidspartnere, er pasientens identitet dobbelt kryptert, slik at personvernet er ivarettatt.

Gensekvensering

Tradisjonelt, og fortsatt viktigst i klinisk bruk, sekvenserer man et og et gen, der man mener det er viktig. Gener kan bestå av fra noen hundre til mange tusen basepar, et alfabet i den genetiske kode. Ved såkalt «nestegenerasjons-sekvensering» kan man sekvensere utvalgte sett med gener, alle gener, eller hele arvestoffet, ved hjelp av avanserte maskiner. Alle gener utgjør ca 1,5 % av arvestoffet, ca 50 millioner basepar, mens hele genomet er på 3 milliarder basepar. Det er billigere å sekvensere bare genene, og mye lettere å analysere, men helgenomsekvens gir selvsagt mye mer informasjon.

Se <http://NoSarC.no> for mer informasjon.

