

Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry

Pirjo Nummela¹, Lilli Saarinen¹, Alexandra Thiel¹, Petrus Järvinen^{2,3}, Rainer Lehtonen¹, Anna Lepistö², Heikki Järvinen², Lauri A. Aaltonen^{1,4}, Sampsa Hautaniemi¹, Ari Ristimäki^{1,5}

Int J Cancer, julkaistu verkossa 1.10.2014

Pseudomyksooman molekulaarinen tausta paljastuu

Pseudomyxoma peritonein (PMP) geneettinen tausta alkaa selvitä uusien tekniikoiden ja moniammatillisen yhteistyön ansiosta. Tämä mahdollistanee myös tarkemman riskiluokituksen kehittämisen.

PMP on harvinainen sairaus (1–2 tapausta miljoonaa ihmistä kohden vuosittain), jossa useimmiten umpilisäkelähtöiset kasvainsolut leviävät vatsaonteloon ja tuottavat sinne runsaasti limaa. Lisääntyvä lima- ja kasvainsolunmassa lisää vatsaontelon painetta ja aiheuttaa syömis- ja hengitysvaikeuksia, jotka lopulta johtavat potilaan kuolemaan. Osa kasvaimista on aggressiivisempia ja kykenee leviämään myös ympäröiviin kudoksiin, jolloin potilaan elinajan lyhenee. Tutkimuskohteena PMP on haastava, koska pääosa leikkauksessa poistetusta kudospotilaalasta sisältää hyvin vähän itse kasvainsoluja. Tautia on tutkittu kohtalaisen vähän, eikä siihen ole olemassa molekuläärisiä ennustemerkkiaineita.

Tässä tutkimuksessa kerättiin ja luokiteltiin suuri määrä, 74 kappaletta, HYKS:ssä leikatujen PMP-potilaiden kudospotilaalasta, joista selvitettiin sairauden molekyylogeneettistä taustaa kohdennetulla uuden sukupolven sekvensoinnilla (NGS) ja immunohistokemiallisilla värjäyksillä. Näytteistä 19 sisälsi riittävän määrän kasvainsoluja NGS-analyyysiin, jolla voitiin selvittää 48:n syöpään liitetyn geenin mutaatioita, kun taas immunohistokemialliset värjäykset mahdollistivat mutatoituneen

p53-proteiinin ja BRAF-onkoproteiinin yleisimmän V600E-mutaation tutkimisen koko näyttemateriaalista.

Herkällä NGS-analyyysillä havaittiin kaikissa tutkituissa kasvaimissa *KRAS*-syöpägeenin aktivoiva mutaatio. Mutaation kautta aktivoitunut *KRAS* yhdistetään usein hoitoresistenttiin tautiin, joka voi osaltaan selittää PMP:n huonoa vastetta tavanomaisiin syöpälääkehoitoihin. Lisäksi yli 60 % tutkituista kasvaimista sisälsi aktivoivan *GNAS*-mutaation, joka saattaa osin selittää tautiin liittyvää runsasta limantuotantoa. Muiden analysoitujen syöpägeenien mutaatioita havaittiin vain pienessä osassa tutkituista näytteistä. Merkittävä löytö oli myös p53-proteiinin mutaatiota osoittavan värjäyksen liittyminen elinajan lyhentymiseen.

PMP:n molekulaarinen tausta aukeaa näiden tulosten perusteella uudella ja myös kliinisesti merkityksellisellä tavalla. ■

¹Genomibiologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ²HYKS, vatsaelinkirurgia; ³HYKS, urologia; ⁴Lääketieteellisen genetiikan osasto, Helsingin yliopisto; ⁵Patologian ja genetiikan vastualue, HUSLAB/HYKS ja Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto