

Eturauhassyöpäalittiuden taustalla DNA-vauriovasteen puuttuminen

Human prostate epithelium lacks WEE1A mediated DNA damage-induced checkpoint enforcement

Taija M. Kiviharju-af Hällström¹, Sari Jäämaa¹, Mia Mönkkönen¹, Karita Peltonen¹, Leif C. Andersson², René Medema³, Donna M. Peehl⁴, Marikki Laiho¹

Proc Natl Acad Sci USA, julkaistu verkossa 12.4.2007

Eturauhassyöpä on yleisin miesten syöpäsairaus ja sen ilmaantuvuuden kasvu jatkuu. Eturauhassyöpästä onkin tullut merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Taudin yleisyydestä huolimatta syövän syntyyn johtavia syitä ja molekulaarisia mekanismeja ei tunneta riittävästi, mikä puolestaan vaikeuttaa ehkäisyä ja hoidon kehittämistä. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että eturauhasen normaalien epiteelisolujen kyky reagoida DNA-vaurioihin on huomattavan puutteellinen, minkä seurauksena riski näiden solujen muuttumisesta pahanlaatuisiksi saattaa olla suurentunut.

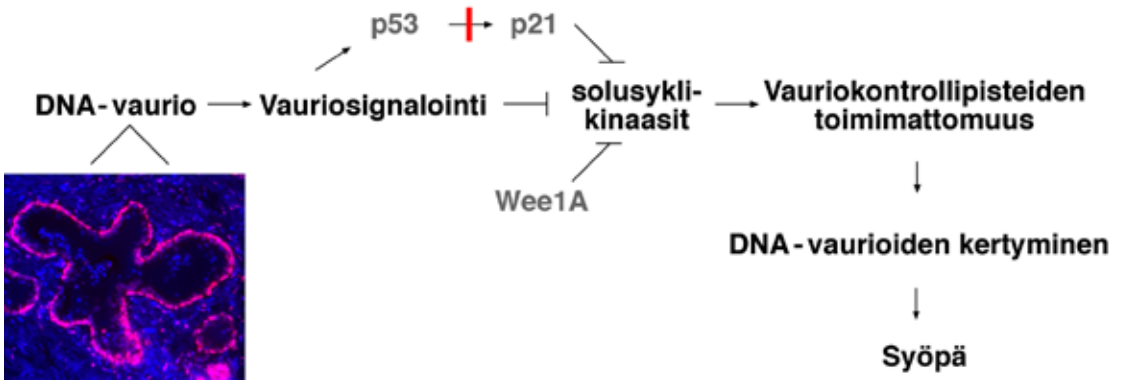
Ihmissoluissa tapahtuu päivittäin lukemattomia DNA-vaurioita. Tämä käynnistää vaurionkorjaus- ja viestintäkoneistot, jotka aktivoivat niin sanotut solusyklin vauriokontrollipisteet. Näiden tapahtumien aktivoituminen ja saumaton toiminta ovat aivan keskeisiä perimän eheyttä turvaavia ja siten syövältä suojaavia

puolustusjärjestelmiä. Tutkimuksessa selvitettiin ensimmäistä kertaa eturauhasen epiteelisolukon DNA-vauriovasteita. Siinä käytettiin heti radikaaliprostatektomioiden jälkeen eristettyjä eturauhasen epiteelisoluja sekä epiteeli- ja tukikudosta sisältävää eturauhaskudosta, joiden DNA-vauriovasteita tutkittiin.

Eturauhasen epiteelin DNA-vauriovaste todettiin vajavaiseksi. Vaikka varhainen DNA-vauriovastereitti käynnistyi, vaurioiden korjaus oli eturauhasen epiteelisoluissa huomattavasti hidastunut. Tämän lisäksi vauriokontrollipisteet eivät aktivoituneet, mikä johti solujen jakautumiseen vaurioista huolimatta. Korjauksen puutteellisuuden taustalta löytyi kaksi tekijää; keskeisen kasvunrajoiteproteiinin p53:n toiminta ei käynnistynyt, ja solusyklikinaasien toimintaa estävän Wee1A-kinaasin määrä osoittautui liian pieneksi. Yhdessä nämä johtivat siihen, että DNA-vaurion korjausta edistävää solusyklin pysähtymistä ei tapahtunut. Toisaalta kun Wee1A-kinaasin pitoisuutta suurennettiin tai p53 aktivoitiin kokeellisilla lääkeaineilla (nutliini 3), eturauhasen epiteelisolujen vauriokontrollipisteet toimivat odotetulla tavalla.

Vauriovasteen puutteellisuus johtaa DNA-vaurioiden kertymiseen, joka on vahvasti syöväälle altistava tekijä. Havainnot poikkeavasta

¹Helsingin yliopisto, molekyyli- ja syöpäbiologian tutkimusohjelma ja Haartman-instituutti; ²Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti ja Karolinska Institutet, Stockholm; ³Department of Medical Oncology, Utrecht University Medical Center, Utrecht, NL; ⁴Department of Urology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA



KUVA. DNA-vaurio käynnistää hälytysjärjestelmät, jotka johtavat solusyklin pysähtymiseen ja suojaavat syöpään johtavalta geenivirheiden kertymiseltä. Eturauhaskudoksessa vauriohälytys toimii (γH2AX-signaali tyvisoluissa, punaiset tumat), mutta signaali ei riitä käynnistämään p53-proteiinin toimintaa. Solusyk-

liikinaaseja estävän Wee1A-proteiinin määrät ovat lisäksi liian pienet, jolloin vauriokontrollipisteiden toiminta jää vajavaiseksi. Tämä mahdollistaa vaurioiden periytymisen tytärsoluille solunjakautumisen yhteydessä. Toimimattomat mekanismit on kuvassa esitetty harmaalla.

vauriovasteesta eturauhasen normaalissa epiteelisolukossa voivat selittää eturauhassyövän yleisyyden ja monipesäkkeisyyden. Tuloksilla

saattaa siten olla laajaa kliinistä merkitystä uusien hoitostrategioiden ja lääkeaineiden kehittämisessä.