

**DNA Damage Recognition via Activated ATM and p53 Pathway
in Non-proliferating Human Prostate Tissue**

Sari Jäämaa^{1,2}, Taija M. af Hällström¹, Anna Sankila³, Ville Rantanen⁴, Hannu Koistinen⁵, Ulf-Håkan Stenman⁵,
Zhewei Zhang⁶, Zhiming Yang⁶, Angelo M. De Marzo⁶, Kimmo Taari⁷, Mirja Ruutu⁷,
Leif C. Andersson^{3,8}, Marikki Laiho^{1,6}

Cancer Res, julkaistu verkossa 1.11.2010.

Uusi kudosisleikemalli paljasti eroja eturauhassolujen perimän vaurion tunnistuksessa

Perimän vaurioiden tunnistus- ja korjausreitit estävät syövän syntyä, ja syövän hoitokeinot kuten sädetys ja solunsalpaajälääkitys perustuvat näiden reittien toimintaan. Eturauhassyöpä on erittäin yleinen, mutta solunsalpaajat eivät ole tehokkaita sen hoidossa. Tässä tutkimuksessa selvitetään, onko normaalin eturauhaskudoksen vaurion tunnistus puutteellista etenkin epiteelisoluissa, joista syöpä useimmiten saa alkunsa.

Eturauhasepiteelin toinen pääsolutyyppi luminaalisolu ei tunnista perimän vaurioita yhtä tehokkaasti kuin muut solutyyppit. Basaali- ja sidekudossoluihin verrattuna luminaalisoluissa on vain vähän kromatiiniproteiinia, histonimuotoa H2AX, joka on tärkeä perimän vaurioiden korjauksessa. Perimän kaksoisäiekatkosten tunnistus alkaa ATM-kinaasin (ataxia telangiectasia mutated) kertymisellä vauriokohtaan, minkä jälkeen ATM aktivoi fosforyloimalla useita muita proteiineja, kuten H2AX:n ja p53:n. H2AX ankkuroi vaurionkorjauskoneiston kromatiiniin, kun taas p53 säätelee solunjakautumista ja solukuolemaa.

Tutkimuksessa rakennettiin uudenlainen, vaativa kudosisleikeviljelymenetelmä sen selvittämiseksi, miten eturauhaskudos tunnistaa hoidossa aiheutetut perimän vauriot. Näytteet kerättiin eturauhais- tai virtsarakkosyövän vuoksi leikatuilta potilailta. Eturauhaskudos

viipaloitiin ohuiksi leikkeiksi, ja niiden elinkel-
poisuutta tuettiin rätätälöidyllä ravintoliuok-
sella. Kudosisleikkeet käsiteltiin säteilyllä tai so-
lunsalpaajilla, ja vaurion tunnistukseen osallistu-
vat proteiinit määritettiin. Lisäksi kehitettiin
vauriovasteiden tarkempaa arviointia varten
kuvantunnistusohjelma, jonka avulla kerättiin
kvantitatiivista tietoa vasteiden voimakkuu-
desta. Menetelmä mahdollisti vaurion tunnis-
tukseen osallistuvien proteiinien toiminnan
arvioinnin ainutlaatuisella tavalla.

Kaksoisäiekatkokset aktivoivat ATM-
kinaasin kaikissa pääsolutyypeissä, mutta
H2AX:n fosforylaatio ja kokonais-H2AX-
pitoisuudet olivat luminaalisoluissa huomatta-
van vähäiset. Selvitettäväksi jää, altistaako
tämä luminaalisolut perimän vaurioiden ker-
tymiselle ja syöväälle. Lisäksi todettiin, että
p53-proteiinin aktivoituminen poikkesi yllät-

¹Helsingin yliopisto, molekyyli- ja syöpäbiologian tutkimus-
ohjelma ja virologian osasto; ²HUSLAB, virologian osasto;

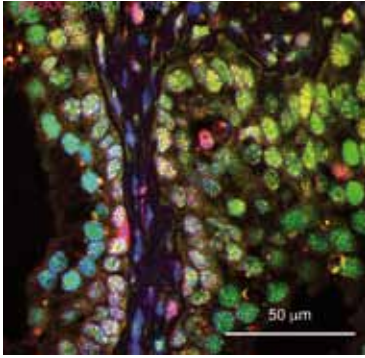
³Haartman-instituutti, patologian osasto ja HUSLAB, pato-
logian keskuslaboratorio; ⁴Helsingin yliopisto, molekyyliku-
vantamisyksikkö ja laskennallisen systeemibiologian yksik-
kö; ⁵Helsingin yliopisto, kliinisen kemian yksikkö ja HYKS;

⁶The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer, Johns Hopkins
University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ⁷HYKS,
urologian osasto; ⁸Department of Pathology and Oncology,
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁹Department of Pathology and Oncology,
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

¹⁰Department of Pathology and Oncology,
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

¹¹Samanarvoinen osuus työhön



KUVA. Eturauhasen vauriovaste säteilytyksen jälkeen: aktivoituneet H2AX (γ H2AX, punainen) ja ATM (pATM, vihreä) kertyvät vauriokohtiin.

tävällä tavalla vaurioreittien aktivoitumisesta. Löydökset valottavat vauriontunnistuksen monipuolisuutta ja viittaavat joidenkin lääkeaineiden aiheuttamiin yksilöllisiin vasteisiin.

Kudosleikeviljelymalli soveltuu uusien lääkeaineiden vaikutusten ja yksilöllisten hoitovasteiden selvittelyyn. Tieto perimän vaurioiden korjausmekanismeista eri solu- ja kudostyypeissä helpottaa tehokkaampien, yksilöllisten ja nykyisiä haitattomampien syövän hoitojen kehitystä. ■