
DNA-mikromatriser åpner nye dører i brystkreftforskning

NYHETER OG REPORTASJER

TOM SUNDAR

Email: tom.sundar@legeforeningen.no

Tidsskriftet

Med DNA-mikromatriser kan man teste aktiviteten i tusenvis av gener samtidig. Norske og amerikanske forskere bruker den nye teknologien til å lage genportretter av ulike brystkreftsvulster. Funnene gir spennende perspektiver for diagnostikk og behandling av brystkreft.



Norske og amerikanske forskere samarbeider om genstudier ved brystkreft. Fra v. David Botstein (Stanford University), Terese Sørli og Anne-Lise Børresen-Dale (Det Norske Radiumhospital) og Per E. Lønning (Haukeland Sykehus). Foto T. Sundar

– Vi har brukt DNA-mikromatriser til å studere aktiviteten i mer enn 8 000 gener i ca. 70 brystkreftsvulster. Det viser seg at hver enkelt svulst har et unikt genportrett, avhengig av hvilke gener som er skrudd av eller på. Man kan finne ut om vekststimulerende gener er overaktive eller om veksthemmende gener er slått av. Nettopp genene som styrer celle- og tumorveksten er av terapeutisk interesse, sier professor Anne-Lise Børresen-Dale ved Det Norske Radiumhospital.

Differensiert diagnostikk

Bruken av DNA-mikromatriser (eng. DNA microarrays) som et molekylærgenetisk diagnostisk verktøy var et av hovedtemaene under den internasjonale konferansen om molekylærbiologi ved brystkreft, som nylig ble holdt på Lillehammer. Det var særlig stor interesse for rapportene fra arbeidet med å genkartlegge brystkreftsvulster. Denne forskningen foregår som et prosjektsamarbeid mellom Radiumhospitalet, Haukeland Sykehus og Stanford University i USA.

- Mangfoldet av genportretter i brystkreftsvulstene avspeiler den enorme heterogeniteten i svulstenes cellestruktur og fysiologi. Hver eneste celletype i svulsten, for eksempel stromaceller, lymfocytter, lymfoblaster og fibrocytter, har sitt karakteristiske genuttrykk, forteller Anne-Lise Børresen-Dale.
- Flere tusen gener er assosiert med ulike krefttyper, og genomforskningen vil avdekke mange flere. Men dagens metoder til genscreening baserer seg på PCR-teknikk, og er ineffektive fordi de bare kan analysere en håndfull genparametere samtidig. Derimot kan vi med DNA-mikromatriseteknikk studere tusenvis av gener i mange svulster i noen få forsøk, sier hun.

Hun tror at molekylærgenetiske undersøkelser etter hvert vil bli et viktig supplement til dagens cytologiske og histologiske kreftdiagnostikk: – Man vil kunne bestemme svulstenes egenskaper ved å undersøke et utvalg av gener. Molekylærgenetisk diagnostikk som er basert på både tumorens og pasientens genotype, vil være mer differensiert og nyansert enn den morfologiske klassifiseringen som brukes i dag, påpeker Børresen-Dale.

Skreddersydd behandling

En rekke gener og genforandringer disponerer for brystkreft (1, 2). Minst 5 % av tilfellene er arvelige og skyldes genmutasjoner som BRCA1, BRCA2, TP53 og ATM. Videre er det vist at molekylærgenetisk karakterisering av membranproteiner som Her-2/cerbB2 gir viktig diagnostisk og prognostisk informasjon. At visse genforandringer også kan forutsi behandlingseffekten, går frem av en norsk studie som viser at spesifikke mutasjoner i tumorsuppressorgenet TP53 er forbundet med dårlig respons på doxorubicinbehandling ved brystkreft (3).

- Vi vil få mer kunnskap om hvordan gener regulerer veksten av kreftceller og påvirker effekten av kjemoterapi og stråling. Dette åpner for muligheten til å individualisere og skreddersy kreftbehandlingen og bedre forutsi resultatet, sier Anne-Lise Børresen-Dale. Som et eksempel viser hun til medikamentet herceptin, et nytt antistoff mot brystkreft: – Herceptin kan brukes mot svulster som uttrykker Her-2-proteinet på cellenes overflate. Pasienter med denne typen svulster har ofte dårlig effekt av hormonbehandling og kjemoterapi, sier forskeren ved Radiumhospitalet.

Store krav til datateknologi

Den amerikanske genetiker David Botstein var en av mange utenlandske forskere som holdt innlegg ved brystkreftkonferansen på Lillehammer. Han og kollegaen Patric Brown ved Stanford University i USA har ført an i arbeidet med å utvikle DNA-mikromatriseteknikken (4). Han sier at samarbeidet med Det Norske Radiumhospitalet og Haukeland Sykehus gir en unik mulighet til å prøve ut teknikken i kliniske studier av brystkreft.

– Målet for forskningen er å kartlegge ulike genotyper av brystkreft og undersøke hvordan genuttrykket påvirker effekten av ulike medikamenter. Ved Stanford har vi utviklet gode analysemetoder, mens Radiumhospitalet og Haukeland disponerer unike kliniske materialer fra pasienter som har fått definerte og standardiserte behandlingsopplegg, sier Botstein. Han fremhever at det norske kreftmaterialet er godt karakterisert med hensyn til flere genparametere, og at brystkreftpasientene er nøye fulgt opp.

– Dette gir et viktig grunnlag for å gå videre med nye genstudier med DNA-mikromatriser, sier den amerikanske forskeren.

Han er overbevist om at matriseteknikken snart vil bli en standardmetode innen cellebiologi og kreftforskning: – Først og fremst vil vi kunne klassifisere kreftsvulster etter genotype. Videre vil teknikken gjøre det mulig å påvise antigener som skiller mellom de ulike subtypene, slik at man kan finne frem til antistoffer som virker terapeutisk, sier han.

For å nyttiggjøre mikromatriseteknikken er det behov for å utvikle ny og bedre datateknologi: – Analysene genererer enorme mengder data som er både komplekse og ressurskrevende. Molekylærbiologer må samarbeide med matematikere og informatikere om å løse de datatekniske utfordringer i fremtiden, sier David Botstein.

LITTERATUR

1. Eiken HG, Børresen-Dale A-L. Molekylærgenetisk diagnostikk. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 1730–6.
2. Andersen TI, Børresen-Dale A-L. Diagnostisk molekylærbiologi ved brystkreft. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2366–9.
3. Aas T, Børresen A-L, Geisler S, Smith-Sørensen B, Johnsen H, Varhaug JE et al. Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. Nat Med 1996; 2: 811–4.
4. Brown PO, Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. Nat Genet 1999; 21 (suppl): 33–7.

Publisert: 30. april 2000. Tidsskr Nor Lægeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. desember 2025.