

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

ANNIINA LUOSTARINEN: Hiiren intratibiaalisen tehokkuustutkimusmallin pystytys rintasyövän luumetastaasilääkkeiden tutkimiseksi

Pro gradu -tutkielma, 67s.
Lääkekehitystiede
Kesäkuu 2016

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpä. Jollei rintasyövän primaarikasvainta saada ajoissa poistettua, se lähettää lähes aina etäpesäkkeitä luuhun. Etäpesäkkeet aiheuttavat suurta luutuhhoa ja johtavat usein kivuliaisiin murtumiin. Nykyisten hoitojen avulla voidaan vaikuttaa elämän laatuun sekä eliniän ennusteeseen, mutta täysin parantavaa hoitoa ei ole.

Syövän ennuste ja hoito riippuvat syövän tyypistä. Rintasyöpä jaetaan neljään päätyyppiin syöpäsoluissa esiintyvien reseptorien mukaan. Rintasyövän kannalta tärkeitä reseptoreita ovat estrogeenireseptori, progesteronireseptori sekä Her2-reseptori. Tämä tutkielma perustuu syöpätyyppiin luminaalinen B, jossa syöpäsoluissa esiintyy kaikkia mainittuja reseptoreja.

Ihmisen rintasyövän luustoon muodostuneita etäpesäkkeitä voidaan mallintaa *in vivo* istuttamalla ihmisen rintasyöpäsoluja hiirten sääriluiden luuydinonteloon. Tällaisilla malleilla mahdollistetaan rintasyövän luun etäpesäkkeiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden tehon testaus mahdollisimman luonnollisessa mikroympäristössä. Tämä parantaa testitulosten luotettavuutta sekä vertailukelpoisuutta ja ennustettavuutta ihmisen sairauteen nähden. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on pystyttää lääketeollisuuden tarpeisiin soveltuva tutkimusmalli, jonka tulisi ilmentää mahdollisimman tarkasti ihmisen luuhun levinnyttä rintasyöpää.

Tutkimuksessa istutettiin viljeltyjä ihmisen BT-474 rintasyöpäsoluja hiirten sääriluiden luuydinonteloihin. Hiirten vointia ja painoja seurattiin neljän viikon ajan. Lisäksi tuumoreiden ilmentymiseen kuluva aika, kasvainleesioiden lukumäärää sekä kokoa tarkasteltiin röntgenkuvauksien avulla eri aikapisteissä. Hiirten seerumin PINP pitoisuudet määritettiin kolmesti kokeen aikana. Estrogeenin vaikutusta kasvaimiin tutkittiin implantoimalla osalle eläimistä solujen istutuksen yhteydessä ihonalainen estrogeenipelletti. Kokeen lopuksi eläimet lopetettiin ja niille suoritettiin ruumiinavaus. Sääriluut, joihin kasvainsolut istutettiin, kerättiin 10 % neutraaliformaliiniin histologisia tutkimuksia varten.

Tuumorimuodostusta havaittiin lähes kaikilla kokeessa olleilla eläimillä (n= 13/14). Estrogeenipelleteillä ei havaittu olevan suurta vaikutusta kasvainleesioiden kehittymiseen, mutta estrogeeni vaikutti leesioiden laatuun. Estrogeenilisää saavilla hiirillä havaittiin röntgenkuvien perusteella rintasyövälle tyypillisiä osteolyttisiä leesioita kun taas ilman estrogeenilisää oleville hiirille muodostui yllättäen rintasyövälle epätyypillisiä osteoblastisia leesioita. Seerumista mitatun biomarkkerin PINP:n tasot laskivat kokeen kuluessa normaalisti. Immulohistokemiallisilla värjäyksillä ilman estrogeenilisää kasvaneiden kasvainten todennettiin käyttäytyvän kuten luminaalinen B rintasyöpä, joten mallia voidaan pitää onnistuneena ja sitä voidaan hyödyntää lääkekehityksessä.

Asiasanat: rintasyöpä, luminaalinen B, etäpesäke, tautimalli