

TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HEIDI RUUNI: Kirjallisuuskatsaus: Tyypin II huonosti erilaistunut seroosi munasarjasyöpä: patogeneesi, diagnosointi ja hoito; Tutkimusosio: Seroosin munasarjasyövän xenograftimallin pystytys ja uuden potentiaalisen lääkeaineen tehon mittaaminen mallissa

Pro gradu -tutkielma, 69 s.

Lääkekehitystiede

Maaliskuu 2016

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -järjestelmällä.

Tämän pro gradu -tutkielman kirjallisuuskatsauksessa keskitytään tyypin II huonosti erilaistuneeseen seroosiin munasarjasyöpään (HGSOC), sen patogeneesiin, diagnosointiin ja hoitoon. Munasarjasyöpä on kymmenen yleisimmän naisten syövän joukossa. Yleisimmin mutatoituneisiin geeneihin kuuluvat *TP53*, *BRCA1* ja *BRCA2*, jotka ovat merkittävässä roolissa HGSOC:n patogeneesissä. Munasarjasyöpä diagnosoidaan yleensä pitkälle edenneessä vaiheessa, koska tauti on usein oireeton eikä prognostisia merkkejä ole varhaisen syöpämuodon detektoimiseksi. Ensisijainen munasarjasyövän perushoito on leikkaushoito, jota täydennetään solunsalpaajahoidolla. Ensihoidon vaste on yleensä hyvä, mutta suurimmalle osalle potilaista kehittyy lääkeaineresistenssi. HGSOC aiheuttaa 70-80 % kaikista munasarjasyöpäkuolemista eikä eloonjäämisosuus ole vuosikymmenten aikana juurikaan muuttunut. Uusia, parempia lääkehoitoja kaivataankin kipeästi.

Tutkimuksen tavoitteena oli pystyttää optimoitu munasarjasyövän xenograftimalli, jolla saataisiin tietoa uusien lääkeainekandidaattien tehosta, siedettävyydestä ja oikeasta annoksesta immuunipuutteisissa naarashiirissä. Lisäksi tutkittiin, onko munasarjojen poistosta aiheutuvalla estrogeeni- ja progesteronipitoisuuksien pienenemisellä vaikutusta kasvaimen kasvuun. Ennen varsinaista tutkimusta suoritettiin pilottikoe, jonka perusteella valittiin muun muassa solulinja, solumäärä, kokeen kesto ja käytettävät kasvainmerkkiaineet varsinaiseen kokeeseen. Immuunipuutteisiin nudehiiriin inokuloitiin ihonalaisesti syöpäsoluja ja kasvainten kasvua seurattiin. Hiirten kasvaimista ja seerumista määritettiin taudin kliinisessä diagnostiikassakin käytettävien kasvainmerkkiaineiden, CA 125:n ja HE4:n sekä tutkimuksellisesti kiinnostavan c-Myc:n pitoisuudet fluoresoivien vasta-aineiden avulla. Varsinaisessa tutkimuksessa verrattiin tutkimusyhdisteen, kliinisen standardihoidon (paklitakseli) tai näiden yhdistelmän vaikutusta vehikkeliryhmän kasvainten kasvuun ja c-Myc-tasoihin. Tutkimusyhdiste hidasti kasvainten kasvua vehikkeliryhmään verrattuna, vaikka teho kasvaimet lähes täysin hävittäneeseen solunsalpaajaan verrattuna jäikin heikommaksi. Munasarjojen kirurginen poisto ja sitä seuraava hormonitasojen selvä lasku ei vaikuttanut tuumorigeneesiin. Uusia lääkehoitoja tarvitaan munasarjasyövän ja erityisesti resistentin tautimuodon hoitoon. Lisäksi tarvittaisiin prognostisia ja diagnostisia biomerkkejä, joilla voitaisiin ennustaa taudin kehittymistä, seurata potilaan paranemista ja lääkeresistenssin kehittymistä.