

TURUN YLIOPISTO

Biolääketieteen laitos, Lääketieteellinen tiedekunta

MIKKONEN PIIA: Munasarjasyövän primaarisolujen kasvatusolosuhteiden optimointi, kantasoluominaisuuksien karakterisointi ja tehoseulonta pienmolekyylikirjastolla

Pro gradu -tutkielma, 52 sivua.

Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito

2017

---

Munasarjasyöpä on Suomessa kymmenenneksi yleisin naisten syöpä ja gynekologisista syöivistä merkittävin kuolleisuuden aiheuttaja. Vuosittain diagnosoidaan n. 500 uutta tapausta, joista suurin osa on alatyypiltään huonosti erilaistuneita seröösejä karsinomia. Munasarjasyöpä diagnosoidaan usein levinneessä vaiheessa johtuen kyseisen taudin pitkään kestävästä oireettomuudesta. Leikkaus- ja platina-taksaani-solunsalpaajahoidot ovat tärkeimmät hoitokeinot. Hoitojen teho on vaihteleva sekä huonosti ennustettavissa ja vain 40-50 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista. Syövän heterogeenisyys ja kantasolutyypiset syöpäsolut saattavat olla syynä taudin nopeaan etenemiseen ja hoitojen tehottomuuteen. Kantasolutyypiset solut voivat pysytellä elimistössä pitkiäkin aikoja elävinä, mutta toimimattomina eli ns. nukkuvina soluina. Kyseisiin soluihin eivät perinteiset sytostaattihoidot tehoa, ja siksi syövän paremman ennusteen kannalta tämä solutyyppi olisi tärkeä tunnistaa. Munasarjasyövän hoidon ongelmana on toistaiseksi tarjolla olevien, tehokkaiden hoitokeinojen puute niille potilaille, joille nykyhoidot eivät tehoa. Tarve uusille lääkeaineille on suuri ja tavoitteena on räätälöidä kullekin potilaalle henkilökohtainen, tautiin parhaiten tehoava lääkeaineyhdistelmä.

Tässä tutkimuksessa oli tarkoituksena eristää primaarileikkauksesta ja kolmen sytostaattihoidojakson jälkeisestä nk. intervallileikkauksesta kerätyistä kasvaimista ja askitesnesteistä syöpäsolut sekä optimoida *ex vivo* -kasvatusolosuhteet. Primaarisolulinjat karakterisoitiin mm. kantasolutyypisten solujen merkkiproteiinien suhteen. Tarkoituksena oli selvittää kantasolutyypisten solujen ja lääkeresistenssiyden yhteyttä. Kahden yleisesti käytettävän, kaupallisen munasarjasyöpäsolulinjan lisäksi valittiin neljä primaarisolulinjaa 306 lääkeaineen tehoseulontaan, joka suoritettiin kolmessa eri kasvatusolosuhteessa. Kasvatusolosuhteiden välillä lääkeainevasteissa oli havaittu olevan eroja alustavissa *in vitro*-tuloksissa ja tätä havaintoa haluttiin tutkia suuremmalla lääkeainemäärällä. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että sferoidikasvatusolosuhde suosi kantasolutyypisiä soluja.

Kliiniseltä profiililtaan samankaltaisista syöivistä eristetyt primaarisolulinjat olivat *ex vivo* -olosuhteessa hyvin vaihtelevia ja niillä oli myös erilainen kantasoluproteiinien ilmentymisprofiili. Lääkeainetehoseulonnan alustava tulos vahvistaa solulinjojen olevan yksilöllisiä, jonka vuoksi selkeän kuvan saaminen solulinjoja yhdistävistä tekijöistä on haastavaa. Yleisenä havaintona todettiin, että kantasolutyyppiä tukevissa kasvatusolosuhteissa primaarisolujen lääkevaste oli heikompi kuin tavanomaisissa viljelyolosuhteissa. Tulokset vahvistavat oletusta yhden lääkeaineen riittämättömyydestä hoitokeinona syövän kanta- ja progenitor -solujen nujertamiseen, ja antavat todisteita kehitteillä olevan yhdistelmähoitomallin paremmasta tehokkuudesta munasarjasyövän hoitomuotona. Tutkimuksen alustavien *ex vivo* lääkeaineherkkyystulosten perusteella voidaan todeta henkilökohtaisten lääkehoitojen kehittämisen munasarjasyövän hoitoon olevan tarpeellista paremman hoitovasteen saavuttamiseksi.

Asiasanat: munasarjasyöpä, kantasolutyypinen syöpäsolu, tehoseulonta, pienmolekyylikirjasto