

TURUN YLIOPISTO  
Fysiologian laitos

TANELI VÄISÄNEN: PTEN-geenin puuttumisen vaikutuksen arviointi eturauhassyövän esiasteisiin hiirimallissa.

Syventävien opintojen kirjallinen työ. 31s.  
Biolääketieteen laitos  
Toukokuu 2015

---

Eturauhassyöpä on miesten yleisin pahanlaatuinen kasvain, ja sen ilmaantuvuus lisääntyy edelleen. Se aiheuttaa vuosittain n. 800 kuolemaa, ja valtavat taloudelliset kulut yhteiskunnalle. Eturauhassyövän diagnostiikka on nykyään parantunut ja se perustuu veren PSA-pitoistuuksiin, sekä eturauhasen ultraääni- ja ohutneulatutkimuksiin. Hoitona siihen käytetään yleensä sädehoidon, kirurgian ja hormonaalisten terapioiden yhdistelmää.

Eturauhassyövän tutkimuksen kulmakivi ovat hiirimallit, joille pystytään tuottamaan eturauhassyöpämuutoksia. Aggressiivista syöpää tuottavia hiirimalleja ei kuitenkaan ole kovin useita. Turun Yliopiston Fysiologian laitoksella on kehitetty LuRKO-hiirimalli, jotka eivät tuota Luteinisoivan Hormonin reseptoreita eturauhaseen. Nämä hiiret eivät kehitä lainkaan kunnan eturauhasta, mutta ulkoisen testosteronin avulla niille kasvaa normaali eturauhanen joka sisältää runsaasti syövän esiasteita, ns. PIN-muutoksia.

Tutkimuksen tarkoitus oli saada aikaan invasiivista syöpää tuottava hiirimalli, yhdistämällä LuRKO-malliin hiirilinja jolla oli puuttuva PTEN-geenin funktio. PTEN on tuumorisuppressori-geeni, joka normaalisti toimiessaan ehkäisee syöpäsolujen syntymistä. Sen inaktivaatio on merkittävä mutaatio monissa ihmisten syövässä, eturauhassyövässä arviolta 40%:ssa on mutaatio PTEN-geenin alueella.

Tutkimuksen alussa hiiret risteytettiin siten, että saatiin toivottu genotyyppi. Tutkimuksen hiiret jaettiin genotyypin mukaan neljään eri ryhmään genotyypin mukaan, sisältäen tutkimuksen kohteena olevan ryhmän ja kolme kontrolliryhmää. Nämä ryhmät olivat 1. LuRKOxPTEN (tutkittava ryhmä, mutaatiot kummankin geenin suhteen), 2. LuRKO (LuRKO-positiivinen, normaali PTEN), 3. PTEN (mutaatio PTEN-geenissä, negatiivinen LuRKO:n suhteen), 4. Villityyppi (negatiivinen kummankin geenin muutosten suhteen). Kolmen viikon iässä hiirille asetettiin ihonalaisesti testosteronikapselit eturauhasen kasvun stimuloimiseksi. Testosteronihoito jatkui 11 viikon ikään asti, jonka jälkeen hiiret lopetettiin ja niistä kerättiin eturauhaset näytteeksi myöhempiä mikroskooppitutkimuksia varten.

Mikroskooppitutkimuksessa värjätyt eturauhasnäytteet analysoitiin, ja niistä valittiin standardit leiketasot, jotka jokaisesta hiirestä digitalisoitiin. Näistä kuvista tietokoneen avulla analysoitiin useita eri suureita; rauhastiehyeiden pinta-alaa, solujen ulkomuotoa, solujen kasvutapaa, sekä tulehdusta eri osissa eturauhasta. Eri ryhmien tuloksia verrattiin toisiinsa, ja tilastoitiin SPSS-ohjelman avulla.

Tutkimuksen lopputuloksena oli, että PTEN-geenin inaktivoiminen ei merkittävästi muuta alkuperäistä LuRKO-mallia. LuRKOxPTEN tuotti jonkin verran enemmän syövän esiasteita, mutta muutokset eivät olleet dysplasiaaltaan sen pahempia kuin pelkässä LuRKO-mallissa.

ASIASANAT: LuRKO, PTEN, eturauhanen, syöpä