

Ágrip erinda og veggspjalda

Frá ráðstefnu á vegum Samtaka um krabbameinsrannsóknir á Íslandi, baldin á læknadögum 21. og 22. janúar 2000

ERINDI

E 01 **Sómatískar erfðaeftisbreytingar í ættlægum og sporadískum brjóstaexlum**

Sigurður Ingvarsson, Bjarnveig Ingibjörg Sigbjörnsdóttir, Bjarni Agnar Agnarsson, Rósa Björk Barkardóttir, Valgarður Egilsson

Frá Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

Við höfum sýnt fram á að ákveðnar litningabreytingar í brjóstaexlum einstaklinga með kímlínubreytingar í BRCA1 eða BRCA2 genum eru mun tíðari en í sporadískum brjóstaexlum. Brcal og Brc2 prótín taka þátt í viðgerðarferli á tvíþátta DNA skemmdum og skýrir þetta uppsöfnun litningabreytinga ef um stökkbreytingar er að ræða í prótínunum. Einnig kemur fram munur á litningabreytingum í æxlum einstaklinga með BRCA1 eða BRCA2 kímlínubreytingar. Efniviðurinn, rannsakaður með 111 microsatellite erfðamörkum dreifðum um erfðamengið, var 49 brjóstaeðli frá einstaklingum með BRCA2 999del5 kímlínubreytingu í samanburði við 152 sporadísk brjóstaeðli. Sérstök áhersla var lögð á litningasvæði 3p, 6q og 8p. Í öllum tilfellum greindust tíðari úrfellingar í BRCA2 999del5 æxlum í samanburði við sporadísk æðli, eða 66%/29% á 3p, 75%/37% á 6q og 78%/50% á 8p. Mynstur breytinga á litningunum var frábrugðið í BRCA2 999del5 æxlum og sporadískum æxlum, það er almennt náðu breytingarnar til stærri svæða á litningunum í BRCA2 999del5 æxlum. Úrfellingar á litningasvæðum 3p, 6q og 8p greindust oft í sömu æxlum, ásamt öðrum einkennandi úrfellingum, og almennt hafa þessi æðli óstöðugt erfðamengi, bæði æðli frá BRCA2 999del5 einstaklingum og sporadísk æðli. Lifun sjúklinga með úrfellingar á 3p, 6q eða 8p var styttri en sjúklinga án úrfellinganna. Með fjölbreytugreiningu var í öllum tilfellum sýnt fram á óháða áhættuþætti; RR=3,6 fyrir 3p; 2,0 fyrir 6q og 1,9 fyrir 8p. Við ályktum að litningasvæði 3p, 6q og 8p beri æxlisbæligen og að skert starfsemi þeirra hafi áhrif á æxlisvöxt í brjóstum, einkum í einstaklingum sem bera BRCA2 999del5 kímlínubreytinguna.

E 02 **Skimun fyrir BRCA1 og BRCA2 kímlínubreytingum í dönskum brjóstakrabbameinssjúklingum**

Jón Þór Bergþórsson^{1,2}, Winther K¹, Fengler K¹, Niebuhr A¹, Klausen S³, Borg A⁴, Nielsen KW¹, Harboe TL¹, Rósa Björk Barkardóttir², Ejlersen B⁵, Niebuhr E¹

Frá ¹Dpt. Medical Genetics, Institute for Medical Biochemistry & Genetics, Copenhagen University, Denmark, ²Rannsóknastofu HÍ í meinafræði, ³Dpt. of Anatomy & Pathology, Herlev Hospital, Denmark, ⁴Dpt. of Oncology, University Hospital of Lund, Sweden, ⁵Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG), Denmark

Arfgengt brjóstakrabbamein hefur aðallega verið tengt tveimur genum, BRCA1 og BRCA2, og er talið að kímlínubreytingar í þessum genum skýri um 3-10% af öllum brjóstakrabbameinstilfell-

um sem greinast á Vesturlöndum. Í þessari rannsókn var erfðaeftni úr 119 dönskum konum sem greindar voru ungar (<45 ára) með illkynja brjóstakrabbamein skimað fyrir stökkbreytingum í BRCA1 og BRCA2. Allir sjúklingarnir höfðu greinst með fleiri en eitt frumæðli sem auk lágs greiningaraldurs er einkenni ættlægs brjóstakrabbameins. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta tíðni og breidd (spectrum) stökkbreytinga í þessum sérvalda efniviði og kanna tengsl þeirra við meingerð og fjölskyldusögu um krabbamein. Fjörutíu og níu mismunandi basabreytingar fundust og af þeim voru 19 líklegar til að vera sjúkdómsvaldandi. Í sjúklingahópnum voru 24 arfberar slíkra breytinga (20%). Þrettán voru með stökkbreytingu í BRCA1 (11%) og 11 með BRCA2 stökkbreytingu (9%). Lítil munur virtist vera á tíðni breytinga í hópi sjúklinga með krabbamein í báðum brjóstum (bilateral) og hins vegar konum með fleiri en eitt frumæðli í sama brjósti (multicentric). Brjóst- og eggjastokkkrabbamein í fyrsta stigs ættingjum reyndist áberandi bundið við arfbera. Tvær stökkbreytingar fundust í fleiri en einum sjúklingi og voru þær báðar í BRCA1 geninu. Önnur þessara breytinga (del2954C) hefur einnig fundist í hári tíðni í Svþjóð en hin (C1697R) er bundin dönskum fjölskyldum. Í framhaldinu er fyrirhugað að skima fyrir breytingunum sem fundust í þessari rannsókn í stærri hópi ungra brjóstakrabbameinssjúklinga (n=1400) til þess að fá betra mat á tíðni og athuga samband mismunandi stökkbreytinga við meingerðar- og meðferðarþætti í Danmörku.

E 03 **Genetic defects in lobular breast cancer**

Chen Huiping, JR Sigurgeirsdóttir, Jón Gunnlaugur Jónasson, Bjarni Agnar Agnarsson, Bjarnveig Ingibjörg Sigbjörnsdóttir, Jónína P. Jóhannsdóttir, Valgarður Egilsson, Sigurður Ingvarsson

Frá Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

We have studied a set of 40 human lobular breast cancers for loss of heterozygosity (LOH) at various chromosome locations and for mutations in the coding region plus flanking intron sequences of the E-cadherin gene. We have also investigated 55 lobular breast tumours for deletions at the FHIT gene and for the level of Fhit expression by immunohistochemical detection. We found a high frequency of LOH (100%) at 16q21-22.1. A significantly higher level of LOH was detected in ductal breast tumours at chromosome arms 1p, 3p, 9p, 11q, 13q and 18q compared to lobular breast tumours. Furthermore, we found a significant association between LOH at 16q containing E-cadherin locus and lobular histological type. Six different somatic mutations were detected in the E-cadherin gene, of which three were insertion, two deletions and one splice site mutation. Mutations were found in combination with LOH of wild type E-cadherin locus and loss or reduced E-cadherin expression detected by immunohistochemistry. Deletions within

the FHIT gene have been found in 16% of lobular breast tumours. A significant association was found between LOH at the FHIT gene and ductal histological type compared to lobular breast tumours. To determine whether the genomic alteration of the FHIT gene leads to Fhit inactivation we have assessed the level of Fhit expression and detected that 28% of lobular tumours showed negative or reduced Fhit expression. A significant association was found between LOH at the FHIT gene and reduced Fhit expression. We conclude that LOH at 16q is the most frequent chromosome alteration; E-cadherin is a typical tumour suppressor gene in lobular breast cancer and genetic alterations within FHIT gene leading to loss of Fhit proteins may play an important role in carcinogenesis of a significant number of sporadic lobular breast cancers.

E 04 Líffræðileg svipgerð æxla og horfur í brjóstakrabbameini Helga M. Ögmundsdóttir, Kristján Skúli Ásgeirsson, Þórarinn Guðjónsson, Ingibjörg Guðmundsdóttir

Frá rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, Krabbameinsfélagi Íslands

Lifun brjóstakrabbameinssjúklinga á Íslandi er góð, fimm árum eftir greiningu eru 79% sjúklinga á lífi og 10 árum eftir greiningu 63%. Eigi að síður hefur sjúkdómurinn mjög hraðan gang í litlum hluta sjúklinganna og hjá öðrum tekur sjúkdómurinn sig upp aftur mörgum árum eftir greiningu. Geta brjóstakrabbameinsæxli þannig legið í dvala lengur en flest önnur krabbamein. Ýmis skilmerki hafa verið notuð til að meta vaxtarhraða, þroskastig og dreifingargæfni æxlanna svo sem æxlissterð, tilvist eitlameinvarpa, hvort æxlið hefur viðtaka fyrir östrógeni og prógesteróni, hlutfall frumna í S-fasa frumuhings. Æxli sem ofurtjá vaxtarþáttaviðtakann ErbB (HER2) eða bera stökkbreytingu í æxlisbælgigeninu p53 hafa hraðan sjúkdómsgang. Hér verður sagt frá þremur aðskildum rannsóknum á líffræðilegri svipgerð brjóstakrabbameinsæxla og tengslum við skammtíma- og langtímahorfur. Í fyrstu rannsókninni (108 sjúklingar greindir 1990-1994), var sýnt fram á að algjört tap á tjáningu samloðunarprótínsins E-cadherin tengdist því að sjúkdómurinn tók sig fljótlega upp aftur hjá eitlameinvæðum sjúklingum. Munurinn var orðinn greinilegur eftir 20 mánuði (hlutfallsleg áhætta: 5,03). Önnur rannsóknin tók til 48 sjúklinga (greindir 1993 og 1994) og var mæld virkni mettallopróteasa (MMP2) hindra þeirra (TIMP). Æxli sem sýndu MMP virkni og þó sérlega þau sem skorti TIMP virkni reyndust frekar taka sig upp aftur á næstu tveimur til þremur árum eftir greiningu (60% miðað 15% með virk TIMP). Í þriðju rannsókninni var könnuð tjáning á vefjaflokkasameindum í 187 brjóstakrabbameinsæxlum frá árunum 1981-1984. Hér skáru sig úr, meðal þeirra eitlameinvæðu, sjúklingar með æxli sem sýndu blendna tjáningu af vefjaflokkasameindum. Þeir höfðu marktækt lakari sjúkdómsfría lifun en hinir (hlutfallsleg áhætta 3,42), en þessi munur varð ekki mjög greinilegur fyrr en fimm árum eftir greiningu. Slík æxli eru ósýnileg bæði fyrir T-eitilfrumum og NK-drápsfrumum. Af þessum rannsóknum má draga þá ályktun að breytingar sem hjálpa æxlisfrumunum að losna úr tengslum við nágrannafurur (tap á E-cadherini) og leiða til aukins niðurbrots á milli-frumuefni (lítil TIMP virkni) stuðli að því að æxlið byrji að vaxa ífarandi og mjög virkar æxlisfrumur láti snemma á sér kræla aftur

eftir brottnám frumæxlis. Breytingar sem fela æxlisfrumurnar fyrir ónæmiskerfinu leyfa aftur á móti æxlisfrumunum að liggja í friði á mörg ár þar til einhverjar frekari breytingar leiða til þess að þær fara að skipta sér hraðar.

E 05 Sértek áhrif brjóstagjafar og barneigna á brjóstakrabbameinsáhættu hjá ungum konum Laufey Tryggvadóttir¹, Hrafn Tulinius¹, Trausti Sigurvinsson¹, Jórunn E. Eyfjörð²

Frá ¹krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands, ²rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, Krabbameinsfélagi Íslands

Nýlegar rannsóknir benda til þess að samband fæðingarsögulegra áhættuþátta og brjóstakrabbameins sé breytilegt eftir því á hvaða aldri konan greinist með sjúkdómminn. Þetta á meðal annars við um aldur við fæðingu fyrsta barns, barnafjölda og brjóstgjöf. Rannsóknir á sértekum áhrifum áhættuþátta meðal ungra kvenna eru mikilvægar fyrir konur sem eru í aukinni áhættu á að greinast ungar með brjóstakrabbamein, svo sem arfbera BRCA stökkbreytinga. Við athuguðum áhrif barneigna og brjóstagjafar hjá konum sem höfðu svarað heilsusöguspurningum í leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands. Úr hópi 80.000 kvenna höfðu 1120 greinst með brjóstakrabbamein á aldrinum 26 til 90 ára, eftir að hafa svarað spurningunum. Fyrir hvert tilfelli voru valin 10 viðmið, pöruð á fæðingarár og ár svars í leitarstöðinni. Í útreikningum var leiðrétt fyrir áhrifum annarra áhættuþátta. Barnsfæðingar voru ekki verndandi hjá konum sem greindust undir fertugu og ef fyrsta barn fæddist eftir 29 ára aldur var hlutfallsleg áhætta í þeim hópi 7,06 (95% öryggisbil: 2,16 til 23,02) miðað við barnlausar konur. Þessarar áhættuaukningar varð ekki vart hjá konum sem greindust 40 ára og eldri. Áhætta lækkaði með aukinni tímallengd brjóstagjafar. Þau áhrif voru sterkust hjá konum sem greindust yngri en 40 ára (hlutfallsleg áhætta var 0,73 (95% öryggisbil: 0,56 til til 0,95)). Einnig komu fram verndandi áhrif á öllum aldri af því að hafa einvern tímánn haft barn á brjósti, óháð tímallengd. Niðurstöðurnar benda til þess að áhrif barneigna séu önnur hjá konum sem greinast undir fertugu en þeim sem greinast eldri. Þær benda einnig til verndandi áhrifa brjóstagjafar og að tengsl við tímallengd brjóstagjafar séu sterkust hjá konum sem greinast yngri en 40 ára.

E 06 Hepatocellular carcinoma á Íslandi 1984-1998 Brynja Ragnarsdóttir¹, Sigurður Ólafsson², Jón Gunnlaugur Jónasson³

Frá ¹læknadeild HÍ, ²Sjúkrahúsi Reykjavíkur, ³Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

Inngangur: Hepatocellular carcinoma (HCC) er eitt algengasta krabbameinið í heiminum. Nýgengi HCC er mjög mismunandi og skýrist það fyrst og fremst af mismunandi tíðni aðaláhættuþátta þess sem eru lifrabólga B og C, skorpulifur og aflatoxín B₁. Í Norðurland-Evrópu þar sem nýgengið er lágt (um 5/100.000) hafa um 70% sjúklinga skorpulifur. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að athuga nýgengi hepatocellular carcinoma á Íslandi og skoða áhættuþætti.

Efniviður og aðferðir: Leitað var í tölvuskram Rannsóknastofu HÍ í meinafræði, meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri og krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands að öllum þeim sem greindust með illkynja æxli upprunnin í lifur á tímabilinu 1984-1998. Þeir sem greindust með HCC voru með í rannsókninni. Ef

vafi lék á greiningunni voru vefjasýnin yfirfarin. Upplýsingar voru unnar úr vefjagreiningarsvörum, krufningarskýrslum og sjúkra-skrám sjúkrahúsa.

Niðurstöður: Alls greindist 71 einstaklingur með hepatocellular carcinoma á tímabilinu, 51 karl (71,8%) og 20 konur (28,2%). Meðalaldur karla við greiningu var 69,3 ár (18-95) og meðalaldur kvenna 72,9 ár (52-89). Nýgengi á tímabilinu var 1,83/100.000 (0,84-3,34), nýgengi karla var 2,61 en nýgengi kvenna 1,04 (karlar:konur 2,5). Í 54 tilvikum töldust fullnægjandi upplýsingar vera fyrir hendi til að meta ástand lifrar utan æxlis. Í 27 tilvikum (50%) var um lifrarsjúkdóm að ræða, þar af voru 23 (42,6%) með skorpulifur. Algengustu orsakir skorpulifrar hjá þessum sjúklingum voru áfengismisnotkun (30,4%) og hemochromatosis (26,1%).

Ályktanir: 1) Nýgengi hepatocellular carcinoma er lægra á Íslandi en í flestum nágrannalöndum. 2) Skorpulifur er mun sjaldgæfari meðal íslenskra sjúklinga með HCC. 3) Áfengismisnotkun og hemochromatosis eru algengustu orsakir skorpulifrar hjá þessum sjúklingum.

E 07 **Lymphomas of the Gastrointestinal Tract Diagnosed in Iceland 1983-1998**

Torfi Höskuldsson^{1,2}, Jón Gunnlaugur Jónasson², Bjarni A. Agnarsson²

Frá ¹læknadeild HÍ, ²Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

Primary lymphomas of the intestinal tract are relatively rare malignancies, but a number of studies indicate an increasing incidence of these tumors. One form of gastrointestinal lymphoma is the extranodal marginal zone B-cell lymphoma also known as MALToma (Mucosal Associated Lymphoid Tissue lymphoma) which is most often found in the stomach. Until the late eighties these tumors were usually diagnosed as inflammatory lesions or so-called pseudolymphoma. Recently however, much has been learned about MALTomas, including the possible causal role of *Helicobacter pylori*. The goal of this study is to analyze the incidence, location, and histopathological classification of gastrointestinal lymphomas in Iceland. The time period of this study is from 1983 to 1998. The names of all patients with primary lymphomas in the gastrointestinal tract between 1983 and 1998 were obtained from the Department of Pathology at the University of Iceland. Additional patients were found in the Icelandic Cancer Registry. The cases were grouped according to the recent REAL classification of lymphoma. The total number of patients diagnosed with gastrointestinal lymphoma in the 16 year study period were 53 (35 males and 18 females). Age at diagnosis ranged from 3 to 90, the mean being 54.8. From 1983 to 1990 there were 15 cases, whereas from 1991 to 1998 there were 38 of which the majority (23) were MALTomas. The three most common lymphomas were MALToma (23), diffuse large B-cell lymphoma (16), and Burkitt's lymphoma (6). Eleven of the MALTomas were associated with *Helicobacter pylori*. Most of the lymphomas were located in the stomach (39) while the rest was in the small intestine (14). The incidence for males during the study period was 1.70 per 100,000 and for females 0.88 per 100,000. The incidence from 1983 to 1990 for both sexes was 0.76 per 100,000 and increased to 1.78 per 100,000 from 1991 to 1998 which is statistically significant.

Our study indicates a higher incidence of GI lymphoma in Iceland as compared to other similar population-based studies.

E 08 **Comparison of a rare cervical carcinoma and two cutaneous tumors**

Birgir Andri Briem^{1,2,3}, Christopher P. Crum^{2,3}

Frá ¹læknadeild HÍ, ²Division of Women's and Perinatal Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston MA, ³Pathology Services, Inc, Cambridge, MA

Introduction: Adenoid basal carcinoma (ABC) of the uterine cervix is a rare subset of tumors found to have an extremely benign prognosis compared to other invasive cervical neoplasias. The purpose of this study was to try to shed some light on this uniqueness by examining the cellular phenotype, proliferative index and HPV presence in these tumors. For comparison we analysed two types of cutaneous tumors with similar morphology, adenoid basal cell carcinoma (ABCC) and basaloid squamous cell carcinoma (BSCC). Material and methods: Five cases of ABC from the files of Brigham and Women's Hospital, 20 cases of ABCC and 16 cases of BSCC from Pathology Services Inc. were chosen and the tissue samples stained using immunohistochemical markers p63 (for basal/stem cell phenotype) and Ki-67 (for proliferation). These cases were also submitted to HPV nucleic acid detection using the polymerase chain reaction technique (PCR) and restriction fragment length analysis. Furthermore, hemotoxyllin and eosin stained slides were examined for the overall morphology.

Results: The ABCs were characterised by cervical intraepithelial neoplasia (CIN), type II-III, of the overlying mucosa with numerous nests invading the cervical stroma. As the nests got deeper into the stroma they appeared to become more benign-looking (less cellular pleiomorphism) and developed glandular differentiation. The p63 was positive for all ABC tumors with almost all of the tumor cells staining but focally losing their stain in areas of glandular differentiation (maturation). Ki-67 staining was prominent in the superficial nests but gradually diminished and disappeared in the deeper nests. Four out of five cases were HPV 16 positive. The ABCCs and BSCCs showed intense staining with p63 and variable Ki-67 staining with BSCCs being more heavily stained. All cases were HPV negative.

Discussion: All tumors stained intensely with p63 which implies an immature basal/stem cell phenotype. However the loss of p63 staining in areas of glandular differentiation and the gradual diminution of the Ki-67 stain deep in the stroma separates the ABCs from the cutaneous tumors. The ABCs seem to be characterised by a progressive selection for a cell population with low malignant potential (low proliferative index) and capacity to undergo maturation (glandular differentiation) which likely explain its excellent prognosis. ABCs are associated with HPV 16 infection as previously described. Factors which influence the development of this tumor remain to be elucidated.

E 09 **Ávaxtaflugugenið Kek1 skráir fyrir himnuprótni sem er neikvæður stjórnanndi EGF-viðtaka boðleiðarinnar**

Laufey Þóra Ámundadóttir^{1,2,3}, Margrét Andrésdóttir², Christian Ghiglione¹, Philip Leder¹, Norbert Perrimon¹, Kermit Carraway IIIrd²

Frá ¹Dpt. of Genetics, Howard Hughes Medical Institute, Harvard Medical School, Division of Signal Transduction, ²Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA 02215, ³Íslenskri erfðagreiningu/DeCODE Genetics

Kek1 genið var einangrað í *Drosophila Melanogaster* við leit af genaafurðum sem eru tjáð á ákveðnum stigum í fósturþroskun

flugunnar. Yfirtjáning á Kek1 í bananaflugunni hindrar virkni epidermal growth factor viðtakans (EGFR eða DER) í mörgum líffærum en hefur engin áhrif á aðra himnubundna viðtaka. Prótínafurð Kek1 gensins er himnubundin og er tjáning þess aukin þegar EGF viðtakinn er örvaður. Því virkar Kek1 prótínið sem neikvæður regulator á EGFR boðleiðina. Við höfum sýnt að Kek1 binst EGF viðtakanum og skyldum viðtökum, ErbB2, ErbB3 og ErbB4 í músa og mannafrumum. Þessi tenging virðist vera á milli utanfrumuhluta Kek1 prótínsins og EGF viðtakans. Við höfum einnig sýnt að Kek1 hindrar fosfórun á EGF viðtakanum þegar EGF er gefið og örvun á boðleiðum sem EGF viðtakinn stjórnar. Kek1 getur einnig hindrað vöxt brjóstakrabbameinsfrumulína bæði í frumurækt og í nöktum (ónæmisbældum) músum. Við höfum gert Yeast-two-hybrid screen með Kek1 til að leita að prótínum sem bindast innanfrumuhluta prótínsins til að athuga hlutverk þess prótínhneppis. Fyrstu niðurstöður benda til þess að Kek1 bindist ser/thr fosfatasa, kínasa og guanine nucleotide exchange factor. Niðurstöður okkar benda til þess að Kek1 prótínið hindri sérhæft EGF viðtakann og skyld prótín og geti því hugsanlega verið æxlisbælig. Einnig væri hugsanlegt að nota Kek1 við erfðalækningu eða nýta þá þekkingu sem prótínið veitir til að búa til lyf sem hindra vöxt og framgang krabbameina.

E 10 Áhrif erfðaeftnisóstöðugleika á æxlisvöxt. Stökkbreytingar í genum sem innihalda stuttar endurteknar raðir í æxlisgerðum tengdum HNPCC

Jónína Þ. Jóhannsdóttir¹, Jón G. Jónasson¹, Jón Þ. Bergþórsson¹, Laufey P. Ámundadóttir², Jónas Magnússon³, Valgarður Eglisson¹, Sigurður Ingvarsson¹

Frá ¹Rannsóknastofu HÍ í meinafræði, ²Íslenski erfðagreiningu, ³handlækningadeild Landspítalans

Gallar í genum DNA misþróunarviðgerða hafa fundist í hluta ristilkrabbameinsæxla sem einkennast af miklum erfðaeftnisóstöðugleika og MSI svipgerð. Við höfum rannsakað MSI í nokkrum æxlisgerðum sem einkenna HNPCC ættir (ristil-, endaþarms-, legslímhúðar-, maga- og eggjastokkaæxli). Til þess að meta áhrif MSI á æxlisþróun höfum við skoðað stökkbreytingar í genum sem innihalda stuttar endurteknar raðir og rannsóknir hafa bent til að séu viðkvæmar í frumum með galla í misþróunarviðgerðum. Rannsak- aðar voru endurteknar raðir í sjö genum; hMSH3, hMSH6, BAX, IGFIIR, TGFbIIR, E2F4 og BRCA2. Þessi gen eru öll mikilvæg í frumstarfsemi svo sem í vaxtarstjórn, stýrðum frumudauða, viðgerðarferlum og stjórn frumuhringis. Ef stökkbreytt geta þau valdið æxlisvexti. MSI-H svipgerð var algengust í ristilæxlum. Stökkbreytingar fundust nær eingöngu í æxlum með MSI-H svipgerð eða í 89% MSI-H tilfella á móti 1,4% MSI-L/MSS æxla. Niðurstöður þessara rannsókna benda því til þess að erfðaeftnisbreytingar séu aðrar í æxlum með MSI-H svipgerð miðað við MSI-L/MSS æxli. Flest æxlin höfðu fleiri en eitt gen stökkbreytt og lengstu raðirnar virtust viðkvæmari fyrir stökkbreytingum. A10 röð í TGFbIIR geninu var oftast stökkbreytt en það er mikilvægt æxlisbæliggen sem eykur vaxtarmöguleika frumu ef stökkbreytt. Uppsöfnun stökkbreytinga var eins milli æxlisgerða nema að stökkbreytingar í TGFbIIR virðast ekki vera eins mikilvægar fyrir æxlismyndun í legslímhúð eins og í ristli og maga. Það fundust bæði innsetningar og úrfellingar og einnig voru merki um að sums staðar væri ekki til staðar neitt eðlilegt gen vegna stökkbreytinga á báðum litningum

eða vegna stökkbreytinga og úrfellinga á hinum litningnum (double hit).

E 11 Eg2 prótínið úr froskum veldur krabbameinsvexti
Porkell Andrésson^{1,2}, Ingibjörg Guðmundsdóttir¹,
Laufey P. Ámundadóttir^{1,2}, Kári Stefánsson¹, Joan V. Ruderman²

Frá ¹Íslenski erfðagreiningu/DeCODE Genetics, ²Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Eg2 er serín/threonín kínasi úr froskum sem tilheyrir flokki prótína sem taka þátt í stjórnun á aðskilnaði litninga og umfrymisskiptingu. Að auki höfum við sýnt fram á að Eg2 kínasinn tekur þátt í því boðleiðakerfi froksaeggfrumunnar sem notað er til að koma frumunni aftur inn í frumuhringinn eftir G2/M stöðvun. Þessar tilraunir sýndu einnig að yfirtjáning á Eg2 veldur því að þær fara hraðar í gegnum frumuhring sem bendir til þess að kínasinn hafi vaxtarhvetjandi eiginleika.

Til að athuga hvort Eg2 hafi þessa sömu eiginleika í líkamsfrumum (somatic cells), þá voru útbúnar NIH3T3 frumulínur sem yfirtjá bæði eðlilegt Eg2 prótín og stökkbreytt prótín sem hefur ekki kínasavirkni. Þegar vöxtur þeirra var athugaður í linagar og nöktum músum kemur í ljós að aðeins eðlilega genið veldur vexti í linagarnum og myndar krabbamein í músum. Með því að nota sér- tæka hindra á mismunandi boðleiðir höfum við komist að því að PI3 kínasi og Src kínasi eru mikilvægir fyrir krabbameinsvöxt af völdum Eg2. Til að leita að genum sem bindast Eg2 og gætu því verið hluti af því boðleiðakerfi sem Eg2 notar við krabbameins- myndun höfum við framkvæmt „yeast-two-hybrid“ leit. Við höfum fundið nokkur mjög áhugaverð prótín og þar á meðal kínasa, en vitað er að virkni Eg2 er stjórnað með phosphoryleringu.

Þessar niðurstöður eru sérstaklega áhugaverðar í ljósi þess að Aurora2 sem er líklega manna homológ Eg2 er yfirtjáður í nokkrum gerðum krabbameina svo sem brjóstakrabbameini og ristilkrabbameini.

E 12 P53 stökkbreytingar og P53 prótín tjáning í sjúkri og eðlilegri munnslímhúð

Helga M. Ögmundsdóttir¹, Hólmfríður Hilmarsdóttir¹,
Álfheiður Ástvaldsdóttir², Jóhann Heiðar Jóhannsson³, Peter Holbrook²

Frá ¹rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, Krabbameinsfélagi Íslands, ²tannlæknadeild HÍ, ³Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

Ýmsir sjúkdómar í munnslímhúð, þar á meðal flöguþekjuþykknun (hyperkeratosis) og húðsjúkdómurinn lichen planus (flatskæningur), hafa verið taldir hugsanlegir undanfarar illkynja æxlisvaxtar. Stökkbreytingar í æxlisbæliggeninu p53 eru einhverjar algengustu genabreytingar sem finnast í illkynja æxlum. Prótínafurð stökkbreytts p53 endist lengur í frumunni en eðlilegt p53 prótín og því hefur sterk kjarnalitun með einstofna mótefni gegn p53 prótíni verið notuð sem mælikvarði á stökkbreytingu. Aukin tjáning á eðlilegu p53 sést í kjölfar genaskemmandi áreitis. Í þessari rannsókn var könnuð tjáning á p53 prótíni með DO-7 einstofna mótefni í 164 sýnum úr munnslímhúð. Af 55 sýnum úr krabbameini höfðu 54% sterka og meðalsterka litun, af 47 sýnum úr flöguþekjuþykknun var hlutfallið 13% en 34% í 50 sýnum úr lichen planus. Í 12 sýnum úr eðlilegri slímhúð var hvergi sterk/meðalsterk litun en þau sýndu öll dreifða kjarnalitun í grunnlagi. Í lichen planus var p53 litunin einnig bundin við grunnlag, en í sýnum úr flöguþekjuþykknun var litun-

in dreifdari upp í efri lög. Litun á p53 prótíni sagði ekki fyrir um illkynja umbreytingu né heldur um lífshorfur sjúklinga með flöguþekjukrabbamein. Stökkbreytingagreining var gerð á örsýnum þar sem teknar voru annað hvort illkynja frumur eða, ef um lichen planus eða flöguþekjubykkun var að ræða, svæði með sterka p53 tjáningu. Vegna smæðar sýnanna er greiningin ekki alltaf afgerandi, en af 54 krabbameinssýnum reyndust 11 örugglega og þrjú í viðbót líklega stökkbreytt (20-26%), 16 þessara sjúklinga höfðu látist og var hlutfall stökkbreyttra sýna frá þeim heldur hærra (25-44%). Af 18 sýnum úr flöguþekjubykkun var hlutfallið 17-27% og úr 27 sýnum af lichen planus var hlutfallið 30-44%. Ekkert samband reyndist vera milli p53 prótínlitunar og stökkbreytingar. Þrennt er athyglisvert við þessar niðurstöður: há tíðni p53 prótíntjáningar og p53 stökkbreytinga í munnslímhúð án illkynja breytinga og skortur á sambandi milli stökkbreytinga og prótíntjáningar. Þetta tengist sennilega miklu áreiti á þessu svæði líkamans en segir líklega ekki fyrir um illkynja breytingu.

VEGGSPJÖLD

V 01 Leit að erfðapáttum sem hafa áhrif til krabbameinsmyndunar í blöðruhálskirtli

Jón Þór Bergþórsson¹, Guðrún Jóhannesdóttir¹, Aðalgeir Arason¹, Bjarni A. Agnarsson¹, Kristrún R. Benediksdóttir¹, Joan Bailey-Wilson², Jeff Smith², Elizabeth Gillanders², Agnes Beffou-Bonnie², I. Amundsen², Jeff Trent², Rósa Björk Barkardóttir¹

Frá ¹Rannsóknastofu HÍ í meinafræði, ²erfðafræðistofnun Heilbrigðisstofnunar Bandaríkjanna (NHGRI, NIH)

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til að í 5-10% tilfella sé krabbamein í blöðruhálskirtli tilkomið öðru fremur vegna áhrifa erfðapátta. Niðurstöður skimunar á erfðamengi norður-amerískra, sænskra og franska fjölskyldna með hækkaða tíðni sjúkdómsins gefur vísbendingar um að áhrifaþætti sé meðal annars að finna á litningasvæðum 1q24-q25, 1q44.2-q43 og Xq27-q28. Einnig er hækkuð tíðni krabbameins í blöðruhálskirtli hjá einstaka brjóstakrabbameinsfjölskyldum sem bera kímlínubreytingu í brjóstakrabbameinsgeninu BRCA2 sem er staðsett á litningi 13q12-q13. Við höfum kannað tengsl milli erfðabreytileika á þessum fjórum litningasvæðum og blöðruhálskirtilskrabbameins í 114 íslenskum fjölskyldum með hækkaða tíðni meinsins. Niðurstöður rannsókna okkar benda til að í meirihluta íslenskra fjölskyldna sé skýringarinnar á hækkaðri tíðni sjúkdómsins að leita á öðrum litningasvæðum en þessum fjórum.

V 02 Samskipti BRCA2 við önnur prótín

Hilmar Viðarsson, Evgenia Mikaelisdóttir, Jórunn Eyfjörð, Helga Ögmundsdóttir, Þórunn Rafnar, Sigríður Valgeirsdóttir

Frá rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, Krabbameinsfélagi Íslands

Hlutverk BRCA2 prótínsins er ekki að fullu þekkt. Prótínið er óvenju stórt; um það bil 400 kDa og staðsett í kjarna. Sýnt hefur verið fram á að BRCA2 myndar flóka með RAD51 sem er mikilvægur þátttakandi í endurröðun og viðgerð á tvíþátta DNA brotum. Litningabrenslanir einkenna brjóstakrabbameinsfrumur úr BRCA999del5 arfberum sem bendir til hlutverks BRCA2 við DNA viðgerð. Margt bendir þó til þess að BRCA2 afurðin geti haft

mun víðtækari hlutverk í frumunni svo sem við stjórn á umritun þar sem N-endi BRCA2 prótínsins tengist umritunarhjálpþættinum P/CAF sem hefur histón acetýltransferasavirkni og táknröð númer 3 á aminóenda BRCA2 prótínsins hefur greinst með umritunarvirkni. Auk þess virðast vera samskipti milli BRCA2 og eftirlitsstöðva frumunnar (cell cycle check-points) þar sem óvirkjun eftirlitsstöðva (til dæmis p53 og/eða Bub1) ásamt BRCA2 skorti gæti átt hlut í brjóstakrabbameinsmyndun í mönnum. Þekking á hlutverki BRCA2 og samstarfsprótína þess er því mikilvæg til skilnings á myndun og eðli brjóstakrabbameins.

Unnið er að rannsóknum á starfsemi BRCA2 prótíns í frumum. cDNA fyrir BRCA2 í tjáningarvektor er ferjað inn í frumulínur og könnuð hugsanleg flókamyndun milli BRCA2 og annarra kjarna-prótína. Einnig er kannað hugsanlegt hlutverk BRCA2 við stjórn á umritun.

V 03 GST fjölbreytni í sýnum frá brjóstakrabbameinssjúklingum Katrín Guðmundsdóttir, Jórunn E. Eyfjörð

Frá rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, Krabbameinsfélagi Íslands

Glutathione-S-transferasar (GST) hvata tengingu glutathiones við hvarfgjarnar sameindir og vernda þannig frumur líkamans gegn skaðlegum áhrifum ýmissa efna, sem annars gætu valdið stökkbreytingum í erfðaefninu. Þekktir eru fjórir hópar GST ísoensíma í mönnum, α (GSTA), μ (GSTM), π (GSTP) og θ (GSTT). Þekktar eru úrfellingar á GSTM1 og GSTT1 genunum og A-G fjölbreytni í GSTP1 geninu, sem leiðir til aminósýruskipta í ensíminu í bindiseti hvarfefnis. Áhættan tengd þessum fjölbreytileika er lítil, en hins vegar er útbreiðsla þeirra mikil og hefur því áhrif á marga einstaklinga. Markmið þessarar rannsóknar er að kanna hvort ofangreind arfgerð GSTM1, GSTT1 og GSTP1 fylgi brjóstakrabbameini og hvort hún hafi áhrif á sýnd BRCA2 stökkbreytinga. Einnig hvort tengsl séu á milli fjölbreytni í GST genunum og stökkbreytingartíðni í p53 geni. Fjölbreytnin var skoðuð með PCR, rafdrætti og skerðibútagreiningu. Enginn marktækur munur hefur komið í ljós á milli þeirra 258 viðmiðunarsýna og 450 sýna úr brjóstakrabbameinssjúklingum sem skoðuð hafa verið. Báðir þessir hópar munu verða stækkaðir til að auka styrk rannsóknarinnar. GSTT1 núll arfgerðin fannst marktækt oftari í p53 stökkbreyttum æxlum en í æxlum með eðlilegt p53 og sama er að segja um samsettu arfgerðina GSTT1 núll og GSTP1 AG/GG.

V 04 Global rannsókn á tjáningu gena sem eru örvuð af EGF í brjóstakrabbameinslínunni MCF-7 með Affymetrix chip tækni

Robert Skraban, Albert Smith, Frosti Jónsson, Ómar Gústafsson, Jeff Gulcher, Kári Stefánsson, Laufey Póra Ámundadóttir

Frá Íslenskri erfðagreiningu/deCODE Genetics

Genechip kísilflögur (arrays) geta gefið heildarmynd af ástandi frumna með því að fylgjast með tjáningu þúsunda gena samtímis. „HuGeneFL Array“ inniheldur þreifara sem spanna um 7000 þekkt gen af fullri lengd frá UniGene, GenBank, and TIGR gagnaböndunum. Á hverri kísilflögu eru 16-20 pör af sértækum aðliggjandi 25 basa löngum þreifurum sem samsvara hverju geni. Þessir þreifarar eru annað hvort með fullkomna samsvörum, eða með eins

basa fráviki í stöðu 13. Þessi tækni er talin verða ómetanleg við rannsóknir á þroskunarferli frumna, frumusérhæfingu og svörum frumna við vaxtarþáttum, hormónum og lyfjum. Einnig má nota þessa tækni til að skoða framleiðslu genaafurða í æxlisvef eða öðrum sjúkdómsvef til að fá nákvæmt „fingrafar“ einstakra æxla og bera þær niðurstöður saman við svörum lyfjagjafar og annarrar meðferðar. Við höfum notað Affymetrix HuGeneFL Array chip til að rannsaka áhrif vaxtarþáttarins „Epidermal Growth Factor“ (EGF) á tjáningu um 7000 gena í brjóstakrabbameinsfrumulíunni MCF-7. Frumur voru sveltur í fjórar klukkustundir og síðan örvaðar með EGF (20ng/ml) í annars vegar eina og hins vegar fjórar klukkustundir til að rannsaka genatjáningu hópa gena og styrkleika tjáningar á mismunandi tímápunktum.

V 05 Leit að prótínum sem bindast Kek1 með Yeast-two-hybrid aðferð

Robert Skraban, Þorkell Andrésón, Kári Stefánsson, Laufey Ámundadóttir

Frá Íslenskri erfðagreiningu/deCODE Genetics

Kek1 prótínið úr bananaflugunni hindrar epidermal growth factor viðtakann (EGFR) í frumum ávaxtaflugunnar og höfum við sýnt fram á að það binst viðtakanum og skyldum prótínum. Utanfrumuhluti Kek1 virðist miðla tengslum við EGF viðtakann. Þar sem Kek1 hefur stóran innanfrumuhluta höfðum við áhuga á að leita að prótínum sem þessi hluti tengist til að kanna hvaða hlutverki hann hafi að gegna í stjórn á frumuvexti. Yeast-two-hybrid aðferðafræði (Y-2-H) hefur verið notuð víða til að leita að prótínum sem bindast ákveðnum prótínum (protein-protein interaction). Við höfum notað innanfrumuhluta Kek1 (Kek1-IF) sem beitu (bait) til að fiska út klóna sem tengjast prótínum úr cDNA genasafni frá HeLa frumulínu. Klónar sem gáfu jákvætt svar voru síðan raðgreindir og leitað að samsvarandi röðum í gagnabönkum. Áhugaverðir klónar sem binda Kek1-IF skrá fyrir G-nucleotide binding prótíni, phosphoglycerate kínasa, phosphatasa og óþekktu prótíni sem meðal annars hefur phospholípasa hneppi. Þessir klónar voru valdir til áframhaldandi vinnu, bæði til að staðfesta bindingu og til að rannsaka hlutverk þeirra við stjórn á frumuvexti og krabbameinsmyndun.

V 06 Leit að prótínum sem bindast afurð æxlisbælgensins FHIT með Yeast-two-hybrid aðferð

Elín Guðmannsdóttir¹, Sigurður Ingvarsson², Þorkell Andrésón¹, Kári Stefánsson¹, Laufey Þóra Ámundadóttir¹

Frá ¹Íslenskri erfðagreiningu/deCODE Genetics, ²Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

FHIT prótínið (Fragile Histidine Triad) er talið vera æxlisbælgens sem hindrar vöxt og framvindu krabbameina. Endurraðanir og úrfellingar í FHIT geninu gera það að verkum að prótínafurðin er ekki framleidd eða að lesrammi prótínsins fer úr skorðum. Talið er að FHIT prótínið sé dinucleoside 5',5'-P₁,P₃- triphosphate hydrolyasi. Breytingar í þessu geni hafa fundist í brjóstakrabbameinsæxlu, lungnakrabbameinsæxlu ásamt fleiri æxlisgerðum. Einnig hefur nýlega verið sýnt fram á að FHIT prótínið hafi með stjórn á frumuhring og frumudauða (apoptosis) að gera. Vitað er að FHIT sameindir geta tengst og myndað tvennd en einungis er þekkt eitt prótín, tubulin, sem tengist FHIT. Þar sem prótín vinna yfirleitt ekki sjálfstætt í frumum og þurfa á boðum að halda frá öðrum

prótínum er líklegt að hægt verði að finna fleiri prótín sem tengjast FHIT. Yeast-two-hybrid aðferðafræði (Y-2-H) hefur verið notuð víða til að leita að prótínum sem bindast ákveðnum prótínum (protein-protein interaction). Við höfum notað PCR til að magna upp FHIT cDNA úr genasafni og klóna það yfir í genaferju til að gera Y-2-H tilraun. FHIT var notað sem beita (bait) í Y-2-H og fiskaðir út klónar sem gáfu jákvætt svar. Þeir klónar voru síðan raðgreindir og leitað í gagnabönkum að samsvarandi röðum. Lýst verður aðferðafræði og þeim klónum sem tengjast FHIT.

V 07 Tengsl áhættuþátta við stökkbreytingar í p53 geni í brjóstakrabbameinsæxlu

Hólmfríður Hilmarsdóttir¹, Sigríður Guðlaugsdóttir¹, Laufey Tryggvadóttir², Guðríður Ólafsdóttir², Jón Gunnlaugur Jónasson³, Helga M. Ögmundsdóttir¹, Jórunn E. Eyfjörð¹

Frá ¹rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, ²krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands, ³Rannsóknastofu HÍ í meinafræði

Afurð æxlisbælgensins p53 gegnir mikilvægu hlutverki í eðlilegum frumum. Stökkbreytingar í p53 geninu í æxlisfrumum hafa verið tengdar við illvígari æxlisgerð, óstöðugleika í erfðafninu og verri horfur sjúklunga. Í þessari rannsókn er leitað að stökkbreytingum í p53 geninu í brjóstakrabbameinsæxlu og könnuð tengsl við ýmsa þekktu og grunaða áhættuþætti. Þetta er viðmiðarannsókn sem nær til 1242 brjóstakarabbameinssjúklunga og 2425 einstaklinga úr viðmiðahópi, sem valdir eru úr hópi 80.000 kvenna sem komu í leitarstöð Krabbameinsfélagsins árin 1964-1995. Eftirfarandi áhættuþættir eru skoðaðir: fæðinga- og hormónatengdir þættir, geislun, reykingar, líkamsástand og hreyfing. Gerð er p53 stökkbreytingagreining á táknröðum 5-8 með CDGE-aðferð. Þau æxlis-sýni sem sýna breytingu með CDGE-aðferð eru raðgreind til að ákvarða hver stökkbreytingin er. Búið er að gera p53 stökkbreytingagreiningu á 786 sýnum og hafa fundist 127 stökkbreytingar (16,2%). Tenging við upplýsingar um áhættuþætti verður gerð þegar stökkbreytingagreiningu lýkur.

V 08 Flúorljómun litninga í krabbameinsrannsókn

Sigríður Klara Böðvarsdóttir¹, Margrét Steinarsdóttir², Kesara Anamathawat-Jónsson³, Jórunn E. Eyfjörð¹

Frá ¹rannsóknastofu í sameinda- og frumulíffræði, Krabbameinsfélagi Íslands, ²litningarannsóknadeild HÍ í meinafræði Landspítalanum, ³Líffræðistofnun Háskóla Íslands

Mikill óstöðugleiki litninga er meðal helstu einkenna krabbameinsfrumna. Aðferðir sem byggja á flúorljómun litninga, eða litningasvæða, eru eitt öflugasta tækið til að meta og rannsaka þennan óstöðugleika og öðlast þannig skilning á umfangi hans og hvað veldur honum. Erfitt er að einangra litninga úr krabbameinsfrumum og eru því aðferðir eins og „comparative genomic hybridization“ (CGH) mikið notaðar til að meta hvaða litningasvæði eru mögnuð eða töpuð, með næmni upp á 1-3 Mb. Út frá CGH niðurstöðum er hægt að kanna frekar fjöldbreytingar í interfasa kjörnum með þráðhaftsþreifurum eða þreifurum sem ná yfir ákveðin genasvæði á litningum (svo sem YAC, BAC og cosmíð), með næmni upp á 100 kb-1 Mb. Til að meta stærð úrfellinga ákveðinna genasvæða með cosmíð þreifurum er mögulegt að fá næmni niður fyrir 50 kb með fiber-FISH aðferð. Ef næst að einangra metafasa litninga úr krabbameinsfrumum með flóknar litningabreytingar er notuð litningamálun á óstöðuga litninga til að meta yfirfærslur á

milli litninga. Aðferðir sem byggjast á aðgreiningu allra litninganna með litningamálun (multicolor FISH) eru mjög fýsilegar fyrir greiningar á flóknum litningabreytingum í krabbameinsfrumum.

V 09 Meinvörp í lifur, könnun á staðsetningu frumæxlis

Anna Margrét Halldórsdóttir¹, Bjarni A. Agnarsson¹, Kristín Bjarnadóttir², Hrafn Tulinius², Jón Gunnlaugur Jónasson¹

Frá ¹Rannsóknastofu HÍ í meinafræði, ²Krabbameinsfélagi Íslands

Inngangur: Til Rannsóknastofu HÍ í meinafræði berst árlega nokkuð af sýnum frá meinvörpum í lifur, þar sem óskað er aðstoðar meinafræðinga við að finna hugsanlegan upprunastað æxlis. Í þessari rannsókn eru teknar saman upplýsingar um staðsetningu frumæxlis og vefjagerð fyrir lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna yfir 10 ára tímabil.

Efniviður og aðferðir: Leitað var í skrárm Rannsóknastofunnar að öllum skráðum nálersýnum frá meinvörpum í lifur frá árunum 1987-1996. Útilokun voru þau tilfelli þar sem fram kom að frumæxlið væri þekkt eða vísbending um upprunastað lá fyrir. Könnuð var niðurstaða vefjagreiningar í gögnum Rannsóknastofunnar. Farid var í skrár Krabbameinsfélags Íslands og leitað að upplýsingum um endanlega vefjagreiningu og staðsetningu frumæxlis.

Niðurstöður: Alls fundust 176 nálersýni frá lifrarmeinvörpum árin 1987-1996. Undanskilin frá þessari rannsókn voru 92 tilfelli þar sem frumæxli var þekkt eða sterkur grunur til staðar. Af þeim 84 sem þá voru eftir, gaf skrá Krabbameinsfélagsins upplýsingar um upprunastað í 55 tilvikum. Algengustu upprunastaðir meinvörpna voru þrír; bris (15), lunga (13) og ristill/rectum (12). Sjaldgæfari voru gallblaðra (fimm), magi (þrír), smáþarmar (tveir) og brjóst (tveir). Tvisvar reyndist vera um frumæxli í lifur að ræða, en ekki meinvörp. Helstu vefjagerðir þessara 55 æxla voru eftirfarandi: 31 kirtlakrabbamein (adenocarcinoma), sjö smáfrumukrabbamein, fimm carcinoïd æxli, fjögur carcinoma NOS og þrjú flöguþekjukrabbamein.

Ályktanir: Í 2/3 tilfella kom upprunastaður að lokum í ljós fyrir lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna. Algengustu staðirnir voru bris, lungu og ristill. Kirtlakrabbamein var vefjagreiningin í rúmum helmingi tilfella.

V 10 Tjáning BRCA2 999del5 genaafurðarinnar

Evgenia K. Mikaelisdóttir, Hrafnhildur Öttarsdóttir, Helga M. Ögmundsdóttir, Jörunn E. Eyfjörð, Sigríður Valgeirsdóttir, Þórunn Rafnar

Frá Krabbameinsfélagi Íslands

Hér á landi hefur fundist ein kímlínubreyting í BRCA2 æxlisbælingeni sem tengist ættlægi áhættu á brjóstakrabbameini (BRCA2 999del5). Starfsemi BRCA2 af villigerð hefur verið könnuð töluvert undanfarin ár en lítið er vitað um tjáningu og starfræn áhrif BRCA2 999del5. Tilgangur þessarar rannsóknar er að athuga hvort þessi stökkbreytta afurð er tjáð yfirhöfuð í einstaklingum arfblendnum um BRCA2 999del5. Í þessu skyni voru ræktaðar bandvefsfrumur úr arfberum, RNA einangrað úr ræktunum, öfugumritað í cDNA og tjáningin könnuð með PCR mögnun þar sem notaðir voru PCR vísar sértækir fyrir BRCA2 999del5 auk PCR vísa fyrir villigerðar BRCA2 (viðmið). BRCA2 999del5 mRNA var tjáð í

arfblendnum bandvefsfrumum þó í minna mæli en BRCA2 af villigerð sem gæti bent til þess að stökkbreytta mRNAið sé óstöðugra en villigerðin. Við höfum kannað ýmis mótefni bæði gegn N- og C-enda BRCA2 prótínafurðanna og munum næst athuga hvort tjáning prótínanna breytist eftir ástandi frumnanna.

V 11 Hvað hindrar konur í að mæta í brjóstamyndatöku?

Guðrún Árnadóttir¹, Friðrik H. Jónsson¹, Valgerður Sigurðardóttir², Dana Bovbjerg³, Heiðís B. Valdimarsdóttir³

Frá ¹félagsvísindadeild HÍ, ²líknardeild Ríkisspítalanna, ³Mount Sinai School of Medicine, New York

Tilgangur: Brjóstakrabbamein, ásamt lungnakrabbameini, er langalgengasta dánarorsök íslenskra kvenna á miðjum aldri. Þrátt fyrir alþjóðlegan árangur reglubundinnar brjóstamyndatöku við að finna brjóstakrabbamein á for- eða byrjunarstigi, þegar mestar líkur eru á lækningu, mæta íslenskar konur ekki nægilega vel í myndatöku. Markmið rannsóknarinnar var að kanna hvaða þættir hvetja eða letja konur til að mæta í brjóstamyndatöku.

Efniviður og aðferðir: Konur á Stór-Reykjavíkursvæðinu, 40-69 ára, sem ekki höfðu greinst með brjóstakrabbamein, voru valdar af handahófi (n=1000) og þeim sendur spurningalisti í pósti. Þátttakendur (n=615) fengu spurningalista um lýðfræðilegar breytur, þekkingu á brjóstamyndatöku, mögulega hvetjandi þætti (til dæmis hvatningu frá lækni) og hindranir (til dæmis ótta við geislun) sem tengdust mætingu, ásamt aðlögunarstigum að mætingu í brjóstamyndatöku (forfhugun, fhugun, framkvæmd, viðhald).

Niðurstöður: Konur sem ekki ætluðu að mæta í brjóstamyndatöku og þær sem mætt höfðu óreglulega en ætluðu að mæta voru hræddari við geislun og sársauka frá myndatökuvél og voru óánægðari með þjónustu leitarstöðvar Krabbameinsfélagsins. Konur sem höfðu fengið hvatningu frá einkalækni og vitneskju um æskilega mætingartíðni voru líklegri til að mæta í brjóstamyndatöku.

Ályktanir: Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að lækna gegni mikilvægu hlutverki í að hvetja konur til að mæta í brjóstamyndatöku. Með því að upplýsa konur um gildi myndatökunnar og að ræða við þær um áhyggjur þeirra af geislun og sársauka geta þeir líklega aukið þátttöku. Þá virðist þjónusta á leitarstöð einnig hafa áhrif á það hvort konur halda áfram að mæta í myndatöku.

V 12 Viðhorf íslenskra kvenna til erfðaprófa á brjóstakrabbameini

Guðrún Árnadóttir¹, Valgerður Sigurðardóttir², Friðrik H. Jónsson¹, Heiðís B. Valdimarsdóttir³

Frá ¹félagsvísindadeild HÍ, ²líknardeild Ríkisspítalanna, ³Mount Sinai School of Medicine, New York

Tilgangur: Með nýlegri einangrun BRCA1 og BRCA2 gena er hægt að prófa arfbera í fjölskyldum með brjóst- eða eggjastokkakrabbamein. Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna áhuga íslenskra kvenna á erfðaprófi á brjóstakrabbameini og hvaða þættir tengjast þeim áhuga.

Efniviður og aðferðir: Konur á Stór-Reykjavíkursvæðinu, 40-69 ára, sem ekki höfðu greinst með brjóstakrabbamein (n=1000) voru valdar af handahófi og þeim sendur spurningalisti í pósti. Þátttakendur (n=534 konur, þar af 197 sem áttu einn eða fleiri ættingja í fyrsta ættlið sem fengið höfðu brjóstakrabbamein) fengu spurningalista um lýðfræðilegar breytur, áhuga á að mæta í erfðapróf,

mat á líkum á að vera með brjóstakrabbameinsgen, mögulega hvetjandi þætti (til dæmis léttir að vita vissu sína) og hindranir (til dæmis áhyggjur af persónuvernd), ótta við brjóstakrabbamein (mælt sem ágengar hugsanir á undirþætti kvarðans Impact of Event Scale) og fjölskyldusögu um brjóstakrabbamein.

Niðurstöður: Tæplega 75% kvenna í úrtakinu vildu örugglega eða líklega fara í erfðapróf á brjóstakrabbameini. Ekki reyndist vera tölfræðilega marktækur munur á áhuga kvenna með ættarsögu um brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið og annarra kvenna. Konur með ættarsögu í fyrsta ættlið töldu frekar en aðrar konur að þær væru með brjóstakrabbameinsgen. Áhugi á að mæta í erfðapróf var meiri hjá yngri konum, konum sem töldu að þær væru með brjóstakrabbameinsgen og hjá þeim sem óttuðust brjóstakrabbamein. Helstu kostir erfðaprófa að mati viðmælenda voru að þau gæfu vísendingu um hvort fara ætti oftar í brjóstamyndatöku, hvort

krabbameinsgen væru til staðar og hvort börn þátttakenda væru í aukinni áhættu. Helstu ókostir við að fara í erfðapróf var ótti við að greinast með krabbameinsgen og áhyggjur af persónuvernd.

Ályktanir: Niðurstöður sýna að íslenskar konur ofmeta líkur á að þær séu með brjóstakrabbameinsgen og það vefst fyrir þeim hverjum erfðapróf eru ætluð. Hvatinn að áhuga á að mæta í erfðapróf virðist fremur byggja á sálraenum þáttum (eins og ótta við brjóstakrabbamein) en þekkingu. Af þessu er ljóst að upplýsa þarf íslenskar konur betur um erfðapróf en nú er gert. Þá er einnig mikilvægt að aðstoða konur við að takast á við þann ótta sem fylgir því að greinast með stökkbreytt gen og að vinna áfram að því að dul-kóðun gagna tryggi sem best persónuvernd.

Höfundaskrá

A. Borg	E 02			Kesara Anamathawat-Jónsson ..	V 08
A. Niebuhr	E 02	Heiðís B. Valdimarsdóttir ..	V 11, V 12	Kristín Bjarnadóttir	V 09
Aðalgeir Arason	V 01	Helga M. Ögmundsdóttir	E 04, E 12, V 02,	Kristján Skúli Ásgeirsson	E 04
Agnes Beffou-Bonnie	V 01		V 07, V 10	Kristrún R. Benediktsdóttir	V 01
Albert Smith	V 04	Hilmar Viðarsson	V 02	Laufey Þóra Ámundadóttir ..	E 09, E 10,
Anna Margrét Halldórsdóttir ...	V 09	Hólmfríður Hilmarsdóttir ...	E 12, V 07		E 11, V 04, V 05, V 06
Álfheiður Ástvaldsdóttir	E 12	Hrafn Tulinius	E 05, V 09	Laufey Tryggvadóttir	E 05, V 07
		Hrafnhildur Óttarsdóttir	V 10		
B. Ejlersen	E 02			Margrét Andrésdóttir	E 09
Birgir Andri Briem	E 08	I. Amundsen	V 01	Margrét Steinarsdóttir	V 08
Bjarni Agnar Agnarsson	E 01, E 03, E 07,	Ingibjörg Guðmundsdóttir ..	E 04, E 11		
	V 01, V 09			Norbert Perrimon	E 09
Bjarnveig Ingibjörg		J.R. Sigurgeirsdóttir	E 03		
Sigbjörnsdóttir	E 01, E 03	Jeff Gulcher	V 04	Ómar Gústafsson	V 04
Brynja Ragnarsdóttir	E 06	Jeff Smith	V 01		
		Jeff Trent	V 01	Peter Holbrook	E 12
Chen Huiping	E 03	Joan Bailey-Wilson	V 01	Philip Leder	E 09
Christian Ghiglione	E 09	Joan V. Ruderman	E 11	Robert Skraban	V 04, V 05
Christopher P. Crum	E 08	Jóhann Heiðar Jóhannsson	E 12	Rósa Björk Barkardóttir	E 01, E 02, V 01
		Jón Þór Bergþórsson ...	E 02, E 10, V 01		
Dana Bovbjerg	V 11	Jón Gunnlaugur Jónasson ...	E 03, E 06,	S. Klausen	E 02
			E 07, E 10, V 07, V 09	Sigfríður Guðlaugsdóttir	V 07
E. Niebuhr	E 02	Jónas Magnússon	E 10	Sigríður Klara Böðvarsdóttir	V 08
Elizabeth Gillanders	V 01	Jónína Þ. Jóhannsdóttir	E 03, E 10	Sigríður Valgeirsdóttir	V 02, V 10
Elín Guðmannsdóttir	V 06	Jórunn E. Eyfjörð	E 05, V 02, V 03,	Sigurður Ingvarsson	E 01, E 03, E 10, V 06
Evgenia K. Mikaelsdóttir ...	V 02, V 10		V 07, V 08, V 10	Sigurður Ólafsson	E 06
Friðrik H. Jónsson	V 11, V 12	K. Fenger	E 02	T.L. Harboe	E 02
Frosti Jónsson	V 04	K. Winther	E 02	Torfi Höskuldsson	E 07
		K.W. Nielsen	E 02	Trausti Sigurvinnsson	E 05
Guðríður Ólafsdóttir	V 07	Katrín Guðmundsdóttir	V 03		
Guðrún Árnadóttir	V 11, V 12	Kári Stefánsson ..	E 11, V 04, V 05, V 06	Valgarður Egilsson	E 01, E 03, E 10
Guðrún Jóhannsdóttir	V 01	Kermit Carraway IIIrd	E 09	Valgerður Sigurðardóttir	V 11, V 12