

Rannsakaði stökkbreytingar í BRCA-genum

■ ■ ■ Hávar Sigurjónsson

Ólafur Andri Stefánsson varði doktorsritgerð sína *BRCA – lík svipgerð í stökum brjóstakrabbameinum (BRCA – like Phenotype in Sporadic Breast Cancers)* við læknadeild Háskóla Íslands þann 2. september síðastliðinn. Umsjónarkennari var dr. Jórunn Erla Eyfjörð, prófessor við læknadeild Háskóla Íslands.

Ólafur Andri lauk BSc-gráðu í sameindalíffræði vorið 2004 og kveðst hafa stefnt að því að rannsaka krabbamein í framhaldi af því. „Ég sótti um hjá Jórinni sem átti frumkvæðið að því að ég myndi rannsaka brjóstakrabbamein með tilliti til afbrigðileika í BRCA1- og BRCA2-genum. Við settum upp þetta rannsóknarverkefni fyrir mig og í fyrstu var þetta hugsað sem meistaraþrófsverkefni en smám saman stækkaði það og tveimur árum seinna ákvað ég í samráði við Jórinni að gera þetta að doktorsverkefni.“

DNA-örflögutækni

Ólafur Andri er fæddur og uppalinn í Borgarnesi, sonur Stefáns Haraldssonar verslunarmanns og Fanneyjar Ólafsdóttur bankastarfsmanns. Sambýliskona Ólafs Andra er Þorbjörg Jóhannsdóttir og eiga þau tvö börn, Jóhann Frey og Fanneyju Freyju. Ólafur stundar nú áframhaldandi rannsóknir á sviperfðabreytingum í brjóstakrabbameinum sem sérfræðingur við rannsóknarstofnun, PEBC (Cancer Epigenetics and Biology Program), í Barcelona á Spáni þar sem hann er búsettur ásamt fjölskyldu sinni.

„Ég tók að mér að skoða hvaða erfðabreytingar koma fram í brjóstakrabbameinum sem þróast hjá einstaklingum

með arfgengar stökkbreytingar í BRCA2- eða BRCA1-genum og í þeim sem koma fram í stökum tilfellum þar sem ættlæg áhætta er ekki fyrir hendi. Þetta verkefni er byggt á fyrri rannsóknum Jórunnar og fleiri og ég tók í rauninni að mér að rannsaka hvernig brjóstakrabbamein þróast með því að gera heildargreiningu á því hvaða erfðabreytingar hafa átt sér stað með því að notast við svokallaða DNA-örflögutækni í samstarfi við NimbleGen Systems á Íslandi. Mikilvægur þáttur í þessu var það tengja þessa DNA-greiningu við svipgerð í sömu tilfellum, sem ég gerði með notkun mótefnalitana á vefjaörflögum í nánu samstarfi við Jón Gunnlaug Jónasson meinafræðing og Kristrínu Ólafsdóttur lífeindafræðing á rannsóknarstofu Landspítala í meinafræði.“

Ólafur segir að undir eðlilegum kringumstæðum hafi BRCA1- og BRCA2-gen mikilvægum hlutverkum að gegna í því að viðhalda stöðugleika erfðaefnisins, meðal annars með því að stuðla að DNA-viðgerðum. „Þessar arfgengu stökkbreytingar geta þess vegna leitt til galla í hæfileika til þess að lagfæra skemmdir sem verða í erfðaefninu og það eykur líkurnar á því að fleiri stökkbreytingar komi fram, sem getur síðan ýtt undir myndun og framvindu krabbameins. Enda kom það í ljós að BRCA1- og BRCA2-arfberar þróa oft krabbamein sem hafa mikið af áunnum breytingum í erfðaefninu. Ég skoðaði síðan hvort það væri ákveðinn farvegur eða þróunarlegar leiðir sem þessi krabbamein

fara eftir og hvort einhver hluti af stökum krabbameinum fari svipaðar leiðir í sinni framvindu.“

Áunnin stökkbreyting

Ólafur segir að rannsókn hans hafi staðfest að brjóstakrabbamein þróast eftir ólíkum leiðum, en þó megi greina í sundur að minnsta kosti fjórar meginleiðir sem rekja megi þróunina eftir. „Það er reyndar mjög gróf skipting, því hvert tilfelli er í rauninni einstakt. Það sem er athyglisvert er að þeir einstaklingar sem eru arfberar fyrir annaðhvort BRCA1- eða BRCA2-stökkbreytingum, þróa með sér krabbamein sem fara eftir ákveðnum leiðum. Þetta skiptir miklu máli því ég sá að aðrir sjúklingar sem ekki hafa stökkbreytingar í þessum genum eru stundum að þróa sams konar krabbamein og þau sem koma fram hjá arfberum. Það gæti þýtt að sams konar galli sé á ferðinni, en hann sé í þeim tilfellum áunninn en ekki arfgengur. Það sem styrkir þessa tilgátu mjög mikið er að áunnar sviperfðabreytingar á BRCA1- geni, það er áunnar breytingar sem leiða til

„Niðurstöðurnar gætu haft mikla klíniska þýðingu,“ segir Ólafur Andri Stefánsson um rannsókn sína á svipgerðum stakra brjóstakrabbameina.



óvirkjunar með DNA-metýlingu, koma oft fyrir í þeim tilfellum þar sem stök brjóstakrabbamein hafa þróast eftir sömu leiðum eins og BRCA1-stökkbreytt æxli. Þetta er í rauninni lyklatríði í minni rannsókn, það er að gallar í þessum genum koma fram hjá ákveðnum undirhóp af stökum tilfellum.“

Ólafur segir að þetta gæti haft mikla klíniska þýðingu núna þar sem nýlega eru komin fram lyf sem kallast PARP-hindrarar og hafa mjög nýstárlega virkni. „Þetta eru mjög sérhæfð lyf sem hindra ákveðið DNA-viðgerðiferli og valda með því frumudauða, en einungis í frumum sem hafa BRCA1- eða BRCA2-tengda afbrigðileika og er virkinn því að mestu bundin við krabbameinsfrumurnar sem slíkar, frekar en eðlilegar frumur líkamans. Þessi lyf eru komin vel áleiðis í rannsóknum og vonandi liður ekki á löngu áður en þau komast í almenna notkun.“

Ólafur segir að niðurstöðurnar bendi til þess að PARP-hindrarar muni ekki einungis gagnast BRCA1- og BRCA2-arfberum heldur einnig mun stærri hóp

sjúklinga, það er þeim sem hafa áunnar breytingar í BRCA1-geni. „Þetta er liður í þeirri framþróun sem er sífellt að verða meira áberandi, það er að lyf í meðhöndlun sjúkdómsins séu valin í samræmi við það hvaða breytingar hafa komið fram.“

Rannsakar áfram sviperfðabreytingar

Rannsókn Ólafs Andra var fjármögnuð með styrkjum frá Háskólasjóði Eimskipafélagsins og Rannís en einnig lögðu fleiri aðilar til styrki. „Styrkurinn frá Eimskipafélaginu varð til þess að ég skipti úr meistaraverkefni yfir í doktorsverkefni. Styrkurinn greiddi launin mín meðan á rannsókninni stóð en styrkir frá Rannís og Rannsóknarsjóði Háskóla Íslands stóðu að mestu leyti undir öðrum kostnaði. Styrkir á lokaspertinum frá Göngum saman og Minningarsjóði Bergþóru Magnúsdóttur og Jakobs J. Bjarnasonar hjálpuðu mér mjög mikið við að ljúka verkefninu sem fór eitt ár fram yfir þann tíma sem doktorsverkefnum er ætlaður.“

Ólafur starfar á rannsóknarstofnun í Barcelona og rannsakar sviperfðabreyt-

ingar í brjóstakrabbameinum. „Ég náði sambandi við forstöðumann þessarar stofnunar, Manel Esteller, en hann hefur gert rannsóknir sem hafa haft mikil áhrif á þessu sviði. Ég vissi að þessi stofnun væri mjög góð og hér væri góð aðstaða til að rannsaka sviperfðabreytingar. Ég komst í kynni við hann á ráðstefnu í Noregi í fyrra og í kjölfarið sendi ég honum tölvuskeyti og hann bauð mér rannsóknarstöðu. Þetta gekk ótrúlega hratt og snurðulaust fyrir sig.“

Ólafur flutti síðan út með fjölskyldu sína, eiginkonu og tvö börn. „Ég er ekki spænskumælandi ennþá og það er dálítið snúið í hinu daglega lífi, en í vinnunni tala allir ensku. Sonur minn 8 ára spjarar sig ótrúlega vel og talar spænskuna reiprennandi eftir eitt ár. Við höfum ekki hugsað okkur að vera hér lengur en eitt ár í viðbót og ég er þegar byrjaður að leggja drög að því hvað tekur við þá. Það þarf að hafa tímann fyrir sér í þessu sem öðru,“ segir Ólafur Andri Stefánsson.

Hollvinahópur fyrir Urtagarðinn í Nesi

Sumarið 2010 var opnaður lækningajurtagarður í Nesi í samstarfi Seltjarnarnesbæjar, Lækningaminjasafns, Lyfjafræðisafns, Læknafélags Íslands, Lyfjafræðingafélags Íslands, landlækniseimbættisins og Garðyrkjufélags Íslands. Plöntur í garðinum voru valdar út frá heimildum um ræktun hér á landi á tímabilinu 1760-1834.

Stjórn garðsins vill stofna hollvinahóp Urtagarðsins og gefa bæði félagsmönnum og öðrum áhugasömum möguleika á að fylgjast nánar með starfsemi og styrkja hana samhliða. Fyrirtæki geta gerst styrktaraðilar Urtagarðsins og áhugasamir starfsmenn verið meðlimir hollvinahópsins.

Hollvinahópurinn getur tekið þátt í viðburðum Urtagarðsins, lagt fram vinnu eða efni til afmarkaðra verkefna, til dæmis sjálfböðavinnu við umhirðu garðsins og lagt fram plöntur í plöntusafnið.

Um starf Urtagarðsins má lesa á vefsíðu Lækningaminjasafnsins og Nesstofu,



Plöntuvisir gerir grein fyrir plöntuvali í garðinum nú.

www.nesstofa.is Allir sem vilja gerast hollvinir Urtagarðsins eru beðnir að gefa sig

fram við Lækningaminjasafnið, laekningaminjasafn@seltjarnarnes.is.

Fréttatilkynning