

# Samskipti prótína í brjóstaþekjufrumum

– rannsóknarverkefni Sævars Ingþórssonar

■ ■ ■ Hávar Sigurjónsson

**Við upphaf Vísinda á vordögum á Landspítalanum var ungur doktorsnemi, Sævar Ingþórsson líffræðingur, útnefndur Ungur vísindamaður ársins 2012 á Landspítala. Heiti rannsóknarverkefnis hans er *Hlutverk sprouty próteina í stjörn EGFR boðleiða í brjóstaþekjufrumum.***

Sævar er fæddur og uppalinn á Selfossi og lauk stúdentsprófi frá Fjölbautaskólanum á Selfossi 2001. Hann lauk BS-prófi í líffræði frá raunvísindadeild Háskóla Íslands árið 2006 og meistaraþrófi í líf- og læknavísindum frá læknaeild Háskóla Íslands 2008. Hann hóf doktorsnám í líf- og læknavísindum við læknaeild HÍ 2009 og starfar á rannsóknarstofu í stofnfrumfræðum sem er rekin af Magnúsi Karli Magnússyni prófessor og Þórarni Guðjónssyni dósent.

Eftir stúdentspróf kveðst Sævar hafa verið óráðinn í framhaldinu; tók hlé frá námi í eitt ár meðan hann hugsaði ráð sitt – fór meðal annars til sjós. „Ég var að velta fyrir mér jarðfræði og líffræði svona sitt á hvað og einnig lækisfræðinni, en hugnaðist ekki vel klásufyrirkomulagið í læknaeildinni. Líffræðin varð á endanum ofaná og ég sé ekki eftir því, nema þegar eldgosin dynja á okkur, þá hugsar maður að það hljóti að vera gaman í jarðfræðinni,“ segir hann glaðlega.

## Samskipti æðapels við þekjuvef

„Það var ansi stór hópur sem byrjaði í líffræðinni, enda var Íslensk erfðagreining á mikilli siglingu á þessum árum, en hópurinn grísaðist nokkuð þegar kom fram á annað árið og fólkið dreifðist á fleiri tengdar greinar. Eftir BS-próf hóf ég meistaranám undir handleiðslu Þórarins og Magnúsar Karls og lauk því 2008. Þá vorum við að vinna með þessi sömu módél sem ég hélt síðan áfram með í doktorsnáminu. Það má því segja að það sé orðin

nokkuð löng samfelld vinna á bakvið þessar rannsóknir. Viðfang rannsókna felst í að skoða frumurnar í þrívíðum líkönunum en það er frumum eðlilegra að ræktast í þrívíð en á flötu gleri. Þrívíddin fæst með því að rækta frumur í geli sem inniheldur sömu efni og má finna í grunnhimnunni sem þekjuvefur situr venjulega á í líkamanum. Þegar frumurnar eru settar í þetta umhverfi skynja þær það eins og grunnhimnu og mynda vef í allar áttir en ekki flatan vöxt. Í meistaranáminu mínu var ég að skoða samskipti frumnanna og samspil æðapels við þekjuvefinn. Æðapelið hefur auðvitað mikil áhrif á vöxt þekjuvefsins með flutningi súrefnis og næringarefna.“

Í þessari rannsókn beindi Sævar sérstaklega sjónum að þróun æxlisfrumna í brjóstþekjuvef og kveðst hafa fengið lifandi vef úr brjóstaminnkunaraðgerðum. „Frumurnar lifa talsvert lengi eftir að vefurinn hefur verið fjarlægður úr líkamanum en við höfum okkar aðferðir við að framlengja líf frumnanna. Rannsóknin felst meðal annars í því að flokka frumurnar eftir því hvaða prótín þær tjá og til þess notum við mótefni sem eru bundin við örliðlar járnkúlur. Þegar þetta er sett í öflugt segulsvið flokkast frumurnar eftir prótíntjáningunni.“

Sævar segir að tjáningarmynstur frumnanna sé þekkt meðal lífvísindamanna en það sem skapi rannsóknnum hans sérstöðu sé aðgengi að lifandi vef til að rannsaka en með því er hægt að skoða samskipti frumnanna nærri því eins og í líkamanum væri. „Niðurstöður okkar úr þessari rannsókn voru að æðapelið skiptir miklu máli, það getur örvað vöxt þegar aðstæður breytast, eins og þegar æxli byrjar að myndast, en þá er æðamyndunin mjög mikilvæg til að útvega æxlinu súrefni og næringu en virðist um leið bera nokkra ábyrgð á hröðum vexti æxlisins með fram-

leiðslu vaxtarboða. Þetta er hugsanlega eitthvað sem hægt væri að nýta sér til að bæta gæði meðferðar þó í eðli sínu sé þetta grunnrannsókn.“

## Frumulína með stofnfrumueiginleika

Formleg lýsing á markmiði doktorsverkefnisins hljómar svo:

*Að rannsaka hlutverk og samskipti Sprouty-2 við EGFR týrósíkinasaviðtaka fjölskylduna í greinóttri formgerð brjóstkirtilsins og kortleggja áhrif yfirtjáningar og sívirkar tjáningar viðtakanna í framþróun æxlisvaxtar í brjóstkirtili. Í rannsóknunum er notast við þrívíð frumuræktunarlíkön og frumulínur, bæði úr heilbrigðum vef og krabbameinsvef, ásamt frumulínu með stofnfrumueiginleika.*

Frumulínan sem Sævar notar nefnist D492. „Þetta er frumulína sem Þórarinn útbjó í doktorsnámi sínu í Kaupmannahöfn og einangraði úr heilbrigðum brjóstvef og er fær um að sérhæfast, bæði í tví- og þrívíðri ræktun, yfir í tvær megingerðir þekjuvefs í brjóstinu. Gerðirnar eru kirtilþekjan sem framleiðir mjólkina og vöðvaþekjan sem liggur utanum kirtilþekjuna og kreistir mjólkina út í áttina að geirvörtunni. Þessar frumur eru taldar eiga sér sömu stofnfrumur, og frumulínan D492 er fær um að mynda báðar gerðir. Þegar þessari frumulínu er sáð í gelið þá myndar hún greinótt form sem eru mjög keimlík því sem við sjáum í eðlilegum vef í brjóstinu. Með þessu getum við stýrt vaxtarþróuninni og unnið okkur frá heilbrigðum vef og skoðað nákvæmlega fyrstu skrefin sem verða þegar heilbrigður vefur fer að vaxa óeðlilega og æxli byrjar að myndast. Framþróun krabbameins í líkamanum getur tekið mörg ár og þeirri þróun getum við hraðað í rannsóknarstofunni. Þróunin eftir að æxlisvöxturinn er byrjaður getur verið svörun við upphaflegu breytingunum, frumurnar eru að laga



„Framþróun krabbameins í líkamanum getur tekið mörg ár og þeirri þróun getum við hraðað í rannsóknarstofunni,“ segir Sævar Ingbórsson doktorsnemi.

sig að breytingum og þá byrjar boltinn að rúlla í áttina að verri formgerð.“

### Bremsan eða bensínið

Þetta eru þó aðeins forsendur rannsóknarverkefnis Sævars en hann hefur einbeitt sér að rannsókn á hlutverki yfirborðsprotína sem þekjufrumurnar tjá á yfirborði sínu. Þessi prótín nefnast tíró-sínkínasaviðtakar. Sérstaklega hefur Sævar verið að skoða EGFR-viðtakafjölskylduna.

„Þetta eru fjórir viðtakar sem gegna mjög mikilvægu hlutverki í þroskun og viðhaldi þekjuvefja og hefur verið mikið skoðað í mörgum krabbameinum, sérstaklega í brjóstaæxlum sem hafa magnanir á EGFR2 sem er yfirleitt kallaður HER2. Ef mikil tjáning á þessum viðtaka greinist er hægt að miða meðferð við að óvirkja hann og það hefur áhrif á æxlisvöxtinn. Brjóstæxli eru flokkuð í margar mismunandi undirgerðir og meðferð miðast við greiningu á undirgerðinni, oft með góðum

árangri. Við svokölluðum þríneikvæðum æxlum sem greinast helst hjá yngri konum eru ekki til sérstaklega góð meðferðarúr-ræði. Á síðustu árum hafa rannsóknir leitt í ljós að ef þessi æxli tjá mikið af EGFR1 eru horfurnar verri fyrir sjúklinginn. Ennfremur að þessi æxli geta átt uppruna í stofnfrumum brjóstþekjuvefsins og þá komum við að því hversu gagnlegt er að nota D492 frumulínuna við þessar rannsóknir. Það sem við gerðum var að yfirtjá EGFR1 í frumulínunni og höfum fylgst með því hvað áhrif það hefur. Það er ljóst að vöxturinn verður mun hraðari og frumurnar eru ekki eins háðar umhverfinu um vöxt sinn, en þetta tvennt er eitt af mikilvægustu forsendum krabbameinsvaxtar. Við sjáum líka að frumulínan skriður hraðar og þroskast ekki eðlilega miðað við ómeðhöndlaðar frumur. Vefjagerðin verður flóknari og greinóttari og einnig myndar hún bandvefslíkar þyrpingar, sem er merkilegt því bandvefsfrumur og þekjufrumur eru í rauninni gerólíkar og þegar krabbameinsfrumur gera þetta er það

sérstaklega slæmt. Æxli sem hafa undirgengist bandvefsumbreytingu eru oft illviðráðanleg.“

Sævar hefur einnig rannsakað hlutverk sprouty-protína í frumuvextinum og segir að komið hafi í ljós að dempun á tjáningu þeirra hafi mjög svipuð áhrif á frumuvöxtinn og yfirtjáning kínasanna. „Þetta er einsog að fjarlægja bremsuna eða stíga bensínið í botn. Þetta erum við að skoða núna og munum á næstunni birta grein sem skilgreinir hlutverk þessara prótína.“

Aðspurður um hagnýtt gildi þessara rannsókna segir Sævar að vissulega megi leyfa sér að vona að í framtíðinni verði hægt að nýta þessar upplýsingar til bættrar meðferðar krabbameina en leiðin frá grunnrannsóknum af þessu tagi til lyfja á markaði sé bæði löng og gríðarlega kostnaðarsöm. „Þetta hefur lítið verið rannsakað ennþá í rauninni en getur að sjálfsögðu nýst við rannsóknir á mun fleiri krabbameinum en eingöngu í brjosti.“