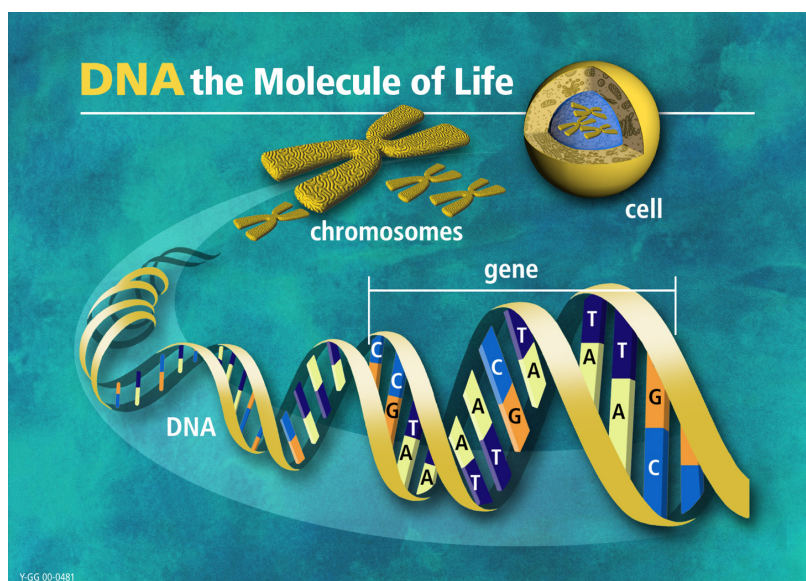


Genetiska skillnader mellan benigna och maligna tumörer

Johan Thorell



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 08

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Genetiska skillnader mellan benigna och maligna tumörer

Genetic differences between benign and malignant tumors

Johan Thorell

Handledare:

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Genome Management Information System, Oak Ridge National Laboratory
U.S. Department of Energy Genome Programs <http://genomics.energy.gov>

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 08
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Benign, Malign, Tumör, Mutation, Tumör-suppressorgen, Onkogen, Diagnostik, p53, FHIT

Key words: Benign, Malignant, Tumor, Mutation, Tumor suppressor gene, Oncogene, Diagnostic, p53, FHIT.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Genetiken bakom tumörutveckling.....	4
”Passenger”- och ”driver”-mutationer	4
Onkogener, tumör-suppressorgener och stabilitetsgener	4
Skillnader mellan benigna och maligna tumörer	5
p53-genen.....	5
ARF-genen.....	7
FHIT-genen.....	7
Genotypning som diagnostik	8
Diskussion.....	9
Slutsats	10
Litteraturförteckning.....	11

SAMMANFATTNING

I denna litteraturöversikt görs en utvärdering av skillnader mellan benigna och maligna tumörer med avseende på genförändringar och ifall dessa skillnader skulle kunna användas diagnostiskt. Få jämförande studier har gjorts mellan benigna och maligna tumörer på gennivå men de som gjorts visar på att det kan finnas vissa gener som skulle kunna skilja dem åt. Tumör-suppressorgen p53 verkar vara förändrad i flertalet maligna tumörer men inte i motsvarande benigna former. I vissa tumörformer verkar förändringar på p53-genen dock inte vara nödvändigt för att en malign tumör ska utvecklas. FHIT-genen är en misstänkt tumör-suppressorgen som verkar förändras tidigt i tumörutvecklingen och därmed lämpar sig dåligt för att skilja benigna tumörer från maligna. Stadium av förändringar i 9p21-lokuset i mesoteliom verkar vara ett användbart sätt att skilja benigna och maligna tumörer åt. Det ska dock inte glömmas att tumörutveckling är en mycket heterogen process och att mutationer och andra förändringar i olika gener verkar kunna resultera i samma fördelar för tumörcellerna vilket gör genanalyser av tumörer komplexa.

SUMMARY

In this literature review a comparison is made to see if there are any genetic differences between benign and malignant tumors and if these differences can be used diagnostically. Few studies have been done to compare benign and malignant tumors at a genetic level but the ones that exist show that there are some genes that could perhaps differentiate them. The tumor suppressor gene p53 seems to be altered in many malignant tumors but not in the benign corresponding forms. However, in some kinds of tumors it does not seem to be any need for p53 to be changed for malignant tumors to arise. The gene FHIT is a suspected tumor suppressor gene that appears to be altered early in the tumor development and thus is not well suited to separate benign from malignant tumors. Changes in the locus 9p21 seem to be a useful way to differentiate benign and malignant tumors in mesotheliomas. It is important to remember that the development of tumors is a very heterogenic process and that it appears as if mutations and other changes in different genes can result in the same positive effects for the tumor cells. This makes genetic analysis of tumors a very complex process.

INLEDNING

Tumörsjukdomar hos såväl människor som djur blir ett allt större hälsoproblem ju äldre vi blir. Tumörbildning är en process där kroppens egna celler samlar på sig förmågor att bli fristående från de cellreglerande processerna. Normalt regleras celler väldigt hårt på flera sätt, bland annat deras tillväxt, apoptos och utmognad är hårt styrd. Genom exempelvis mutationer i viktiga gener eller förluster av kromosomer kan tumörceller göra sig fria från de reglerande systemen och därigenom få möjlighet att växa mer eller mindre obehindrat.

Tumörer kan vara antingen benigna eller maligna. Skillnaderna man kan se är att benigna är högt differentierade, tumörcellerna liknar till hög grad den ursprungliga vävnadens celler. Därmed liknar även tumörvävnaden normal vävnad. Maligna tumörceller däremot kan vara alltifrån anaplastiska, där man knappt kan se vilken typ av celler det ursprungligen varit, till väldigt högt differentierade. Strukturen av vävnaden kan därmed också variera men är ofta atypisk. Tillväxthastigheten kan skilja sig mellan benigna och maligna tumörer. Benigna tumörer växer ofta långsamt medan maligna kan växa snabbare och mer okontrollerat. Maligna tumörer har oftare en mer infiltrerande växt och kan växa in i intilliggande normal vävnad. Benigna tumörer däremot växer oftast välavgränsat och infiltrerar inte intilliggande vävnad. Den tydligaste skillnaden mellan maligna och benigna tumörer är att maligna tumörer har förmågan att metastasera. Det är den förmågan som definitionsmässigt avgör om en tumör är malign. Ju större och mer odifferentierad primärtumören är desto större är sannolikheten för metastaser. Då maligna tumörer ger en betydligt sämre prognos skulle det vara bra att ha en metod som snabbt och lätt kunde klassa vad för typ av tumör patienten har.

Min frågeställning för detta arbete är om man genetiskt kan se några skillnader mellan benigna och maligna tumörer. Finns det några samband för vilka gener som påverkas och kan man därigenom se om det är några specifika gener som måste sättas ur funktion för att en tumör ska bli malign istället för benign? Om det visar sig finnas skillnader, kan man i sådana fall kunna tänka sig att använda genotypning av tumörvävnad diagnostiskt? Om det skulle visa sig finnas ett samband skulle såväl diagnostisering som behandling kunna effektiviseras inom tumörvården.

MATERIAL OCH METODER

Mycket forskning har gjorts på genetiken bakom tumörutveckling. De senaste tjugo åren har bättre tekniker utvecklats för sekvensering av DNA vilket har lett till att forskning på genetiskt kopplade sjukdomar har underlättats. Den mesta forskningen verkar vara gjord på maligna tumörer. Därför har jag fokuserat mest på att hitta jämförande studier av genetiken mellan benigna och maligna tumörer för att kunna begränsa mina sökningar. Detta har dock visat sig vara ett relativt utforskat område vilket har medfört att det varit svårt att hitta framförallt översiktsartiklar. Istället har jag fått läsa forskningsartiklar direkt. Viss forskning har gjorts på tumörer som bara utvecklas till benigna varianter. Dessa artiklar är värdefulla i detta sammanhang då de tar upp skillnader mellan benigna och maligna tumörer.

Följande databaser har använts: Web of Science, BIOSIS Previews, CABI, Journal citation Reports (alla dessa fyra genom sökmotorn Web of Knowledge) och PubMed. Exempel på sökord som använts i olika kombinationer är: oncogene, mutation, tumor suppressor, benign, neoplasm, tumor/tumour.

Litteraturöversikten har fokuserats på framförallt två specifika gener. P53-genen då det länge varit känt att den påverkas i framför allt malign tumörutveckling och den relativt nyupptäckta FHIT-genen som misstänks vara en tumör-suppressorgen där mycket forskning har gjorts på skillnader mellan benigna och maligna tumörer.

LITTERATURÖVERSIKT

Genetiken bakom tumörutveckling

”Passenger”- och ”driver”-mutationer

Tumörgener kan bära på två typer av somatiska mutationer, så kallade ”driver”-mutationer och ”passenger”-mutationer (Greenman et al., 2007). ”Driver”-mutationer är aktiva i tumörutvecklingen och bidrar till tillväxtfördelar för tumörcellerna. ”Passenger”-mutationer däremot påverkar inte utvecklingen och ger inga tillväxtfördelar för tumörcellerna.

Greenman et al. (2007) visade i en storskalig sekvenseringsstudie av humana tumörer att de flesta somatiska mutationerna i tumörceller troligtvis är ”passenger”-mutationer. Resultat visade även att det var ett större antal gener än man trott som kan bära en ”driver”-mutation (ca 120 av 518 analyserade gener) och därmed ge gynnsamma förutsättningar för tumörutveckling. Deras resultat visade också att det är stora skillnader mellan olika tumörer beträffande hur många och vilka gener som muterat. De anser att det kommer krävas sekvensering av tusentals tumörprover för att upptäcka några tydliga mönster i vilka mutationer som uppkommer i genomet. Denna information anser de dock kan komma att ha stor betydelse för att förstå mutationernas betydelse för tumörutvecklingen.

Onkogener, tumör-suppressorgener och stabilitetsgener

De mutationer som driver tumörutvecklingen framåt kan vidare delas in i framförallt tre olika grupper: onkogener, tumör-suppressorgener och stabilitetsgener eller ”caretakers” (Vogelstein & Kinzler, 2004). Onkogener är muterade gener som är aktiverade på ett sätt som vild-typ-genen inte är. Det kan röra sig om att genen konstant är aktiverad eller att den är aktiverad då vild-typ-genen skulle vara inaktiverad. Detta resulterar i gynnsammare förhållanden för tumörcellen. Tumör-suppressorgener är gener som normalt förhindrar att tumörceller kan växa till. Det kan till exempel röra sig om inducering av apoptos av skadade celler. När dessa gener sätts ur funktion vid till exempel mutationer försvinner ett hinder för tumörcellerna och de får lättare att växa till. Stabilitetsgener eller ”caretakers” är sådana gener som normalt håller genetiska förändringar till ett minimum, det kan till exempel röra sig om reparationsystem av skadat DNA. När dessa gener muterar ökar därmed den totala mängden kvarstående mutationer i alla gener (Friedberg, 2003). Vogelstein och Kinzler (2004) jämför defekta onkogener med en gaspedal som har fastnat på en bil vilket gör att bilen tar sig fram

även om föraren tar bort foten. Defekta tumör-suppressorgener jämförs med en broms som har slutat fungera på bilen medan stabilitetsgener kan jämföras med en bilmekaniker och defekta stabilitetsgener med en oduglig sådan.

Wood et al. (2007) har i sin studie genotypat 11 brösttumörer och 11 colorektaltumörer. Då det mänskliga genomet är kartlagt kunde de jämföra genomet från tumörvävnad för att se hur det hade förändrats. 18191 olika gener analyserades. Resultaten visade att det var ett liknande men kraftigt varierande antal mutationer som uppstått i både brösttumörerna (49-111 stycken) och colorektaltumörerna (38-193 stycken). Av dessa misstänktes maximalt 15 mutationer per tumör kunde vara ”driver”-mutationer.

Det intressanta som Wood et al. (2007) kom fram till var att de flesta mutationer som uppstår är ofarliga och bidrar inte i tumörutvecklingen. Jämförelser mellan de olika tumörerna visar också på att det är få mutationer som uppkommer på samma ställe i genomet med vissa undantag. De flesta mutationerna verkade i stället vara utspridda över många olika gener. Slutsatsen som dras är att mutationer på olika platser i genomet antagligen kan påverka signalvägar på olika sätt men att resultatet blir detsamma. Det stämmer överens med teorin att det inte är mutationer i specifika gener som styr tumörutvecklingen utan signaleringsvägarna (Vogelstein & Kinzler, 2004). Detta gör att tumörer genetiskt kan se väldigt olika ut med mutationer på många olika gener men att signalvägarna påverkas på samma sätt. Wood et al. (2007) visade dock att det finns ett fåtal gener som muterar i många typer av tumörer samt att de verkar muteras väldigt mycket. Två exempel på sådana gener är p53 och APC.

Skillnader mellan benigna och maligna tumörer

p53-genen

En mutation som man ser i flertalet maligna tumörer hos människa är i p53-genen på kromosom 17p. P53 är ett protein som gör att celler med skadat DNA stannar i G₁ i cellcykeln för att repareras eller induceras att gå i apoptos. P53 är en tumör-suppressorgen och vid mutationer som sätter den ur funktion får tumörcellerna en tillväxtfördel då de inte tvingas till apoptos eller till stopp i cellcykeln. Mycket forskning har gjorts på p53 på maligna tumörer men hur ser det ut i en jämförelse mellan benigna och maligna tumörer?

Weinberg et al. (1994) använde knock-out-möss som saknade p53-genen i en eller båda allelerna. I dessa introducerades den muterade onkogenen v-ras^{Ha} i epidermala keratinocyter för att se om p53 i samverkan med en muterad ras-gen kunde ändra uttrycket av benigna papillom. Tidigare forskning har visat att en muterad ras-gen i ett retrovirus kan räcka för att orsaka benigna hudpapillom hos möss (Brown et al., 1986). V-ras^{Ha}-genen introducerades *in vitro* till en keratinocytkultur för att sedan transplanteras till ryggen på nakna möss. Dessa började efter 2 veckor utveckla synliga tumörer. Efter 3 veckor hade de möss som inte saknade p53 alls eller bara saknade en allel utvecklat tumörer som makroskopiskt liknade typiska benigna tumörer. De möss som saknade p53 i båda allelerna utvecklade istället tumörer som var mindre keratiniserade, mer ulcererande och hade en växt som tydligt påminde om carcinom. När forskarna tittade på skillnaden i tillväxthastighet visade resultaten

att de tumörer hos möss som saknade en eller båda p53-allelerna växte med liknande hastighet. Redan efter två veckor efter transplantationen var de mer än 5 gånger större än kontrollgruppen med fungerande p53. Man gjorde även histologiska undersökningar två veckor efter transplantationen och även de visade på att kontrollgruppen med fungerande p53 utvecklade benigna tumörer medan de tumörer som saknade båda p53-allelerna utvecklade carcinom. Flera av de tumörer som bara saknade en p53-allel utvecklade 3-5 veckor efter transplantationen områden med carcinomceller. En av slutsatserna från försöken som forskarna drog var att p53-mutationer antagligen sker i ett sent skede av tumörutvecklingen och att de därmed verkar inverka på omvandlingen till maligna tumörer. Även Pavelic et al. (2006) visade i sina studier av benigna och maligna thyroideatumörer att p53-mutationer framförallt verkar finnas i de maligna varianterna vilket tyder på att det är ett sent steg i tumörutvecklingen.

Petri et al. (2008) undersökte humana feokromocytom, neuroendokrina tumörer i binjurens märg, där majoriteten (90%) är benigna men det finns få metoder att skilja dessa från de maligna varianterna (10%). De valde att titta närmare på 17p-kromosomen där p53 är belägen. De använde flera olika metoder (bland annat fluorescence in situ hybridization-analys (FISH), polymeras chain reaction (PCR) och Immunohistokemi) för att jämföra genomet och uttrycket av p53 hos 20 respektive 31 kända maligna och benigna tumörer. Resultaten visade att det inte fanns några mutationer i p53s exon 5-8, varken i de benigna eller maligna tumörerna. Utifrån dessa resultat och att det inte verkade finnas något överuttryck av p53-protein drog man slutsatsen att förändringar i p53-genen inte verkar spela någon större roll i tumörutvecklingen av benigna och maligna feokromocytom. Därmed verkar man heller inte kunna använda förändringar i p53 för att skilja benigna och maligna feokromocytom åt. Detta trots att resultaten visade på relativt många förändringar på kromosom 17p där p53 är lokaliserad. En möjlig förklaring som forskarna lade fram är att det skulle kunna finnas andra tumör-suppressorgener i samma region som har betydelse i tumörutvecklingen av feokromocytom.

Thomas et al. (2003) gjorde i sin studie en jämförelse av 80 benigna äggstockstumörer. Detta för att se om benigna äggstockstumörer har samma mutationer som maligna varianter men i lägre antal och att det i så fall kan vara så att maligna tumörer utvecklas från benigna. En av de gener de analyserade för att upptäcka mutationer var p53. Man fann mutationer på p53-genen på 2 av 34 (6%) av de serösa och 1 av 26 (4%) av de mukösa benigna tumörerna. Inga mutationer fanns på de icke epiteliala tumörerna. En relativt låg siffra men forskningsgruppen ansåg att det var ett viktigt resultat då det anses att inaktiveringen av p53 oftast är ett sent steg i tumörutvecklingen av äggstockstumörer (Phillips et al., 1996). Nu visade de att inaktiveringen av p53-genen även kan finnas i benigna tumörer. Slutsatsen gruppen drog var att maligna äggstockstumörer troligtvis uppkommer från benigna äggstockstumörer. Resultaten ansågs inte ge några absoluta bevis för att benigna äggstockstumörer utvecklas till maligna men skulle kunna användas för vidare forskning.

Seborroisk keratos är en human benign epidermaltumör som saknar potentialen att bli malign (Hafner et al., 2010). För att ta reda på vilka genförändringar som finns i dessa benigna

tumörer och hur de skiljer sig mot andra maligna varianter gjorde Hafner et al. (2010) en rad genetiska analyser av ett relativt stort antal (175 stycken) prover från seborroisk keratostumörer. Resultaten visade bland annat att det inte skedde några förändringar i p53-genen vilket forskningsgruppen ansåg tyda på att den och andra tumör-suppressorgener kanske spelar en större roll i att driva tumörer till ett malignt stadie. Resultat i studien visade att det skedde en rad mutationer i onkogener men att tumörerna ändå inte blev maligna. Utifrån detta drogs slutsatsen att det snarare är den genomiska uppbyggnaden av tumörer och förändringar i tumör-suppressogener än mutationer i specifika onkogener som avgör den maligna tumörutvecklingen.

ARF-genen

ARF är ett protein som normalt verkar inom samma signalväg som p53. Det har sin effekt genom att blockera MDM2, ett protein som i sin tur bidrar till degraderingen av p53-proteinet. Ett ökat uttryck av ARF brukar alltså ge ett ökat uttryck av p53 (Pomerantz et al., 1998). I kutana maligna melanom som är en extremt aggressiv, ofta dödlig sjukdom visar forskning att en malign tumör utvecklas även om p53-genen är opåverkad (Ha et al., 2007). Denna forskning visar att det istället är ARF-genen som sätts ur funktion. Trots att ARF verkar inom samma signalväg som p53 visar Ha et al. (2007) att det snarare är ARF än p53 som fristående verkar som tumör-suppressorgen för att hindra tumörutvecklingen till kutana maligna melanom. Transgena möss med ARF-genen och p53-genen utslagna i olika kombinationer användes. Deras forskningsresultat visade att tumörer fick en stark tillväxtfördel om ARF-genen var satt ur spel oavsett om p53-genen fungerade eller inte. Även morfologin av tumörerna och förmågan att växa utan att vara förankrad påverkades om ARF-genen var obrukbar oberoende hur det var med p53-genen. Detta tyder på att ARF har fler ännu okända funktioner än att bara blockera MDM2.

FHIT-genen

FHIT (fragile histidine triad) är en misstänkt tumör-suppressorgen och hör till histidintriadsuperfamiljen av nukleotidbindande proteiner (Pavelic et al., 2006). Man har funnit att genen inaktiverats i flera olika tumörformer, bland annat benigna och maligna thyroideatumörer (Zou et al., 1999; Pavelic et al., 2006), lungtumörer (Fong et al., 1997; Pavelic et al., 2001) och skivepitelcarcinom i huvud och nacke (squamous cell head and neck carcinomas- HNSCC) (Pavelic et al., 2001). Än är det okänt exakt hur FHIT verkar men Pavelic et al. (2006) visade att det fanns ett statistiskt säkerställt samband mellan tumörer som hade förändrat FHIT och en lägre grad av apoptotiska celler. De visade även att högre grad av förändrad processning av FHIT-mRNA i de mer maligna tumörerna. Då defekta FHIT-gener identifierades i både maligna och benigna thyroideatumörer drog de slutsatsen att inaktiveringen av FHIT-genen antagligen sker tidigt i tumörutvecklingen av vissa sorter av thyroideatumörer. Resultaten visar dock att förändringarna av FHIT-genen är fler i maligna thyroideatumörer jämfört med benigna.

Zou et al. (1999) fick i sin studie liknande resultat med förändringar i FHIT-genen i både benigna och maligna thyroideatumörer. Detta gör det mer sannolikt att inaktiveringen av FHIT-genen sker i ett tidigt stadium i tumörutvecklingen i thyroideatumörer.

Pavelic et al. (2001) visade i en annan studie av mutationer i FHIT-genen i lungtumörer och HNSCC att förändrat uttryck i FHIT-genen verkar hänga ihop med förändrade mönster i cellproliferation och apoptos.

Genotypning som diagnostik

Pavelic et al. (2001) gjorde i sin studie av mutationer i FHIT-genen vid lungtumörer och skivepitelcarcinom i huvud och nacke (HNSCC) jämförande uträkningar mellan hur lång tid patienter med HNSCC och lungtumörer utan FHIT-uttryck överlevde jämfört med patienter med opåverkat FHIT. När det gällde lungtumörerna blev resultaten inte statistiskt säkerställda men man såg ändå en skillnad i överlevnadstiden. 82 patienter övervakades i 100 månader. Medianen på överlevnadstiden för patienter med fungerande FHIT var 36.08 månader medan motsvarande siffra för patienter utan fungerande FHIT var 22.46 månader. När det gällde patienter med HNSCC var det en statistiskt säkerställd skillnad. 66 patienter övervakades i 130 månader. Patienter utan fungerande FHIT hade en median överlevnadstid på 30.86 månader. Patienter med fungerande FHIT hade en motsvarande siffra på 64.04 månader. Med hänsyn till dessa resultat skulle man kunna tänka sig att använda genotypning av FHIT i denna typ av tumörer för att få en prognos på hur allvarlig tumören är.

Maligna mesoteliom är en aggressiv tumörform som uppkommer från mesoteliala ytor såsom pleura (Takeda et al., 2010). Då det är svårt att skilja benigna tumörer från maligna morfologiskt (Chiosea et al., 2008) undersökte Takeda et al. (2010) om deletion i 9p21 (det lokus där p16-genen finns) kunde användas diagnostiskt, något som Chiosea et al. (2008) tidigare föreslagit. Med hjälp av FISH-analys (fluorescence in situ hybridization) och immunohistokemi jämfördes 40 maligna och 12 benigna mesoteliala tumörer. Resultaten visade att en homozygot deletion av 9p21-lokuset hade skett i 35 av 40 fall (88%) av de maligna tumörerna. Hemizygota deletitioner sågs inte i någon av de maligna tumörerna. Det sågs ingen deletion alls i de benigna tumörerna. Immunohistokemin visade på en statistiskt säkerställd skillnad där benigna tumörer uttrycker p16 i större utsträckning än maligna tumörer. Med hänsyn till deras resultat anser denna forskningsgrupp att en analys med FISH som visar på en homozygot deletion av 9p21 kan vara hjälpsfull för att skilja maligna mesoteliom från benigna tumörer. Detta bekräftar resultaten och slutsatserna från studien gjord av Chiosea et al. (2008).

DISKUSSION

Jämförande forskning mellan benigna och maligna tumörer på gennivå verkar fortfarande vara ett relativt outforskat område. Den mesta forskningen har istället fokuserat på maligna tumörer. För vidare forskning kan resultat från studier på maligna tumörer användas om liknande studier görs på benigna tumörer.

Utifrån den forskning som gjorts kan man se vissa genetiska skillnader mellan benigna och maligna tumörer. Det tydligaste exemplet är nog p53, en gen som väldigt mycket forskning har gjorts på. Detta troligtvis då den så ofta ses satt ur funktion i maligna tumörer. Weinberg et al. (1994), Pavelic et al. (2006), Hafner et al. (2010) och Thomas et al. (2003) visade i sina studier tydliga resultat att en påverkan på (eller avsaknad av) p53-genen framförallt syns i maligna tumörer i jämförelse med benigna varianter. Weinberg et al. (1994) visade med sin användning av knock-out-möss med avsaknad av p53 att denna avsaknad i sig verkar driva tumörutvecklingen från ett benigt hudpapillom till carcinom. Det verkar dock något oklart om en eller båda allelerna måste vara satta ur spel för att tumörutvecklingen ska bli malign. De möss som bara saknade en p53-allel utvecklade tumörer som makroskopiskt såg benigna ut men växte betydligt snabbare än kontrollgruppen samt att det fanns områden med carcinomceller vid histologisk undersökning (Weinberg et al., 1994).

Även i äggstockstumörer verkar förändringar i p53-genen påverka övergången från benigna till maligna tumörer. Då Thomas et al. (2003) fann ett fåtal benigna tumörer med förändrade p53-gener tyder det på att denna förändring kanske inte är den absoluta faktorn som gör att en benign tumör istället blir malign men förändringen verkar även vara en bidragande orsak till den maligna tumörutvecklingen.

Trots att p53 ofta verkar vara en avgörande faktor för om en tumör ska bli malign finns det undantag. I kutana maligna melanom verkar det istället kunna vara förändringar i ARF-genen som avgör om det bildas en malign tumör (Ha et al., 2007). Även i feokromocytom verkar förändringar på p53-genen inte ha någon större betydelse för utvecklingen av benigna eller maligna tumörer (Petri et al., 2008). Detta tyder på att ett eventuellt användande av förändringar av p53-genen för att skilja benigna och maligna tumörer åt inte fungerar på alla typer av tumörer. Annars verkar p53-genen vara en möjlig kandidat för diagnostisk särskiljning mellan benigna och maligna tumörer genom genotypning, förutsatt att man bedriver fortsatt forskning för att se i vilka tumörsorter det finns skillnader.

Till skillnad från p53-genen verkar FHIT-genen påverkas tidigare i tumörutvecklingen då förändringarna hittats i både benigna och maligna tumörer (Zou et al., 1999, Pavelic et al., 2006). Detta tyder på att genotypning av just den genen inte skulle lämpa sig särskilt bra för att ställa diagnosen om en viss tumör är benign eller malign. Eventuellt skulle genotypning av vissa typer av tumörer som visar om det finns fungerande FHIT-uttryck kunna användas för att ge en prognos på hur allvarlig tumören är och ge en väntad överlevnadstid (Pavelic et al., 2001). Mer forskning behövs dock för att ta reda på exakt hur FHIT verkar samt hur det ser ut i olika tumörsorter.

Åtminstone två studier har visat på att analys av 9p21-lokuset skulle kunna användas för att skilja benigna och maligna tumörer av mesoteliom-typ (Chiosea et al., 2008; Takeda et al., 2010). Metoden skulle kunna vara praktisk då det finns få bra sätt att skilja benigna och maligna tumörer åt.

Slutsats

Slutsatser som kan dras från den här litteraturöversikten är att det verkar finnas genetiska skillnader mellan benigna och maligna tumörer. Vissa av dessa skillnader skulle eventuellt kunna användas i diagnostik och prognos av tumörsjukdomar. Det som inte ska glömmas är att tumörutveckling är en väldigt heterogen process där mångt och mycket avgörs av slumpen. Detta resulterar i att två tumörer av samma typ genetiskt kan se väldigt olika ut. Man ska heller inte stirra sig blind på mutationer på vissa specifika gener då forskning visar att mutationer på många olika gener verkar kunna ge samma uttryck (Wood et al., 2007). Över lag verkar det bara vara ett fåtal gener där det ofta krävs en påverkan för att driva tumörutvecklingen till ett malignt stadie, det bästa exemplet på sådana gener verkar vara tumör-suppressorgener som p53 (Wood et al., 2007; Hafner et al., 2010). Mutationer i onkogener verkar inte ha lika stor betydelse (Brown et al., 1986; Hafner et al., 2010).

Det bör även påpekas att tumörutveckling är en kontinuerlig process där celler samlar på sig fler och fler mutationer som resulterar i fler och fler fördelar. Detta gör att det kanske inte finns någon exakt gräns när en tumör övergår till att vara malign sett ur ett genetiskt perspektiv. Komplexiteten vid tumörutveckling är stor och mer forskning behövs för att reda ut de genetiska förändringarnas betydelse för tumörernas uttryck. Trots det verkar det som om genotypning av tumörer i framtiden skulle kunna vara ett tänkbart verktyg för att snabbt och enkelt få en överblick hur allvarlig en tumör är och hur man ska behandla på bästa sätt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Brown, K., Quintanilla, M., Ramsden, M., Kerr, I. B., Young, S. & Balmain, A. (1986). v-ras genes from Harvey and BALB murine sarcoma viruses can act as initiators of two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cell*, 46, 447-456.
- Chiosea, S., Krasinskas, A., Cagle, P. T., Mitchell, K. A., Zander, D. S. & Dacic, S. (2008). Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Modern Pathology*, 21, 742-747.
- Fong, K. M., Biesterveld, E. J., Virmani, A., Wistuba, I., Sekido, Y., Bader, S. A., Ahmadian, M., Ong, S. T., Rassool, F. V., Zimmerman, P. V., Giaccone, G., Gazdar, A. F. & Minna, J. D. (1997). FHIT and FRA3B 3p14.2 allele loss are common in lung cancer and preneoplastic bronchial lesions and are associated with cancer-related FHIT cDNA splicing aberrations. *Cancer Research*, 57, 2256-2267.
- Friedberg, E. C. (2003). DNA damage and repair. *Nature*, 421, 436-440.
- Greenman, C., Stephens, P., Smith, R., Dalgliesh, G. L., Hunter, C., Bignell, G., Davies, H., Teague, J., Butler, A., Stevens, C., Edkins, S., O'meara, S., Vastrik, I., Schmidt, E. E., Avis, T., Barthorpe, S., Bhamra, G., Buck, G., Choudhury, B., Clements, J., Cole, J., Dicks, E., Forbes, S., Gray, K., Halliday, K., Harrison, R., Hills, K., Hinton, J., Jenkinson, A., Jones, D., Menzies, A., Mironenko, T., Perry, J., Raine, K., Richardson, D., Shepherd, R., Small, A., Tofts, C., Varian, J., Webb, T., West, S., Widaa, S., Yates, A., Cahill, D. P., Louis, D. N., Goldstraw, P., Nicholson, A. G., Brasseur, F., Looijenga, L., Weber, B. L., Chiew, Y. E., Defazio, A., Greaves, M. F., Green, A. R., Campbell, P., Birney, E., Easton, D. F., Chenevix-Trench, G., Tan, M. H., Khoo, S. K., Teh, B. T., Yuen, S. T., Leung, S. Y., Wooster, R., Futreal, P. A. & Stratton, M. R. (2007). Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*, 446, 153-158.
- Ha, L., Ichikawa, T., Anver, M., Dickins, R., Lowe, S., Sharpless, N. E., Krimpenfort, P., Depinho, R. A., Bennett, D. C., Sviderskaya, E. V. & Merlino, G. (2007). ARF functions as a melanoma tumor suppressor by inducing p53-independent senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 10968-10973.
- Hafner, C., Toll, A., Fernandez-Casado, A., Earl, J., Marques, M., Acquadro, F., Mendez-Pertuz, M., Urioste, M., Malats, N., Burns, J. E., Knowles, M. A., Cigudosa, J. C., Hartmann, A., Vogt, T., Landthaler, M., Pujol, R. M. & Real, F. X. (2010). Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 20780-20785.
- Pavelic, K., Dedivitis, R. A., Kapitanovic, S., Cacev, T., Guirado, C. R., Danic, D., Radosevic, S., Brkic, K., Pegan, B., Krizanac, S., Kusic, Z., Spaventi, S. & Bura, M. (2006). Molecular genetic alterations of FHIT and p53 genes in benign and malignant thyroid gland lesions. *Mutation Research*, 599, 45-57.
- Pavelic, K., Krizanac, S., Cacev, T., Hadzija, M. P., Radosevic, S., Crnic, I., Levanat, S. & Kapitanovic, S. (2001). Aberration of FHIT gene is associated with increased tumor proliferation and decreased apoptosis-clinical evidence in lung and head and neck carcinomas. *Molecular Medicine*, 7, 442-453.
- Petri, B. J., Speel, E. J., Korpershoek, E., Claessen, S. M., Van Nederveen, F. H., Giesen, V., Dannenberg, H., Van Der Harst, E., Dinjens, W. N. & De Krijger, R. R. (2008). Frequent loss of

- 17p, but no p53 mutations or protein overexpression in benign and malignant pheochromocytomas. *Modern Pathology*, 21, 407-413.
- Phillips, N. J., Ziegler, M. R., Radford, D. M., Fair, K. L., Steinbrueck, T., Xynos, F. P. & Donis-Keller, H. (1996). Allelic deletion on chromosome 17p13.3 in early ovarian cancer. *Cancer Research*, 56, 606-611.
- Pomerantz, J., Schreiber-Agus, N., Liegeois, N. J., Silverman, A., Alland, L., Chin, L., Potes, J., Chen, K., Orlow, I., Lee, H. W., Cordon-Cardo, C. & Depinho, R. A. (1998). The Ink4a tumor suppressor gene product, p19Arf, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53. *Cell*, 92, 713-723.
- Takeda, M., Kasai, T., Enomoto, Y., Takano, M., Morita, K., Kadota, E. & Nonomura, A. (2010). 9p21 deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma, using fluorescence in situ hybridization analysis. *Pathology International*, 60, 395-399.
- Thomas, N. A., Neville, P. J., Baxter, S. W. & Campbell, I. G. (2003). Genetic analysis of benign ovarian tumors. *International Journal of Cancer*, 105, 499-505.
- Vogelstein, B. & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, 10, 789-799.
- Weinberg, W. C., Azzoli, C. G., Kadiwar, N. & Yuspa, S. H. (1994). p53 gene dosage modifies growth and malignant progression of keratinocytes expressing the v-rasHa oncogene. *Cancer Research*, 54, 5584-5592.
- Wood, L. D., Parsons, D. W., Jones, S., Lin, J., Sjoblom, T., Leary, R. J., Shen, D., Boca, S. M., Barber, T., Ptak, J., Silliman, N., Szabo, S., Dezso, Z., Ustyanksky, V., Nikolskaya, T., Nikolsky, Y., Karchin, R., Wilson, P. A., Kaminker, J. S., Zhang, Z., Croshaw, R., Willis, J., Dawson, D., Shipitsin, M., Willson, J. K., Sukumar, S., Polyak, K., Park, B. H., Pethiyagoda, C. L., Pant, P. V., Ballinger, D. G., Sparks, A. B., Hartigan, J., Smith, D. R., Suh, E., Papadopoulos, N., Buckhaults, P., Markowitz, S. D., Parmigiani, G., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E. & Vogelstein, B. (2007). The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 318, 1108-1113.
- Zou, M., Shi, Y., Farid, N. R., Al-Sedairy, S. T. & Paterson, M. C. (1999). FHIT gene abnormalities in both benign and malignant thyroid tumours. *European Journal of Cancer*, 35, 467-472.