Molekularni mehanizmi kao osnova ciljanog liječenja karcinoma dojke

Jovanović, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:248330

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

PRIRODOSLOVNO- MATEMATIČKI FAKULTET

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MOLEKULARNI MEHANIZMI KAO OSNOVA CILJANOG LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE

MOLECULAR MECHANISMS AS A BASE FOR TARGETED BREAST CANCER THERAPY

Studentica: Ana Jovanović

PREDDIPLOMSKI STUDIJ BIOLOGIJE

BIOLOGY UNDERGRADUATE PROGRAM

Mentorica: doc. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2017.

SADRŽAJ

1. Uvod.....1

2. Tipovi karcinoma dojke.....1

2.1. Luminalni podtip karcinoma dojke tipa A.....2

2.2. Luminalni podtip karcinoma dojke tipa B.....2

2.3. HER2-pozitivan karcinom dojke.....3

2.4. Trostruko negativan karcinom dojke.....3

3. Biomarkeri karcinoma dojke.....3

3.1. Hormonski signalni put.....3

3.1.1. Estrogenski receptor.....4

3.1.2. Progesteronski receptor.....4

3.1.3. Androgenski receptor.....4

3.2. Signalni put PI3K/AKT1.....4

3.2.1. PI3K.....5

3.2.2. AKT1.....5

3.2.3. PTEN.....5

3.3. Signalni put receptora tirozinskih kinaza/ faktora rasta.....6

3.3.1. HER2.....6

3.3.2. FGFR1.....7

3.3.3. FGFR2.....7

3.4. Kontrola staničnog ciklusa/ oštećenja DNA.....7

3.4.1. Ciklin D1.....8

3.4.2. CDK4/6.....8

3.4.3. RB1.....8

3.4.4. p53.....9

4. Ciljane terapije nastale na temelju signalnih putova koji uzrokuju karcinom dojke.....9

5. Zaključak.....10

6. Literatura.....11

7. Sažetak.....12

8. Summary.....13

1. Uvod

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena te je nakon karcinoma pluća drugi najčešći uopće. Na globalnoj razini najveći broj smrti uzrokovanih karcinomom u žena potječe od ovog karcinoma iako u razvijenijim zemljama više nije vodeći uzrok smrti. Prema podacima iz 2012. na svjetskoj razini, u toj godini, zabilježeno je gotovo 1.7 milijuna slučajeva i približno 521 900 smrti što čini 25% svih dijagnosticiranih slučajeva karcinoma i 15% svih smrti uzrokovanih karcinomom (Torre i sur., 2015.). Karcinom pogađa i muškarce, no sto puta rjeđe nego žene.

Sve veći broj novodijagnosticiranih slučajeva pripisuje se raznim akcijama čija je svrha otkrivanje ovog karcinoma u što ranijem stadiju, no i učestaloj upotrebi hormonske terapije u menopauzi. Drugi faktori koji povećavaju rizik od oboljenja su: pojava karcinoma u obitelji, pretilost, nedostatak fizičke aktivnosti, prekomjeran unos alkohola, rana menarha, prvi porod u kasnijoj životnoj dobi, nedojenje i dr. U Sjevernoj Americi, Australiji i razvijenijim europskim državama smrtnost konstantno opada unatoč povećanju broja slučajeva djelomično zbog ranijeg otkrivanja, no svakako i zbog razvoja ciljanog liječenja. Povećan broj slučajeva pripisuje se navedenim faktorima rizika koji odgovaraju tzv. zapadnjačkom načinu života koji je prisutan na ovim prostorima.

2. Tipovi karcinoma dojke

Primarna patohistološka klasifikacija karcinoma dojke je ona svjetske zdravstvene organizacije (WHO, od eng. *World Health Organisation*) čije su osnovne dvije grane invazivni i neinvazivni karcinomi dojke. Neinvazivni (oni koji ne prelaze granicu bazalne membrane) se dijele na: intraduktalni karcinom, intraduktalni papilarni karcinom te lobularni karcinom *in situ*. Invazivni su podijeljeni na deset podtipova, a to su: invazivni duktalni karcinom bez posebnih karakteristika, invazivni lobularni karcinom, medularni karcinom, koloidni karcinom, Pagetova bolest, tubularni karcinom, adenoidni cistični karcinom, invazivni komedo karcinom, apokrini karcinom i invazivni papilarni karcinom.
Daleko najčešći podtip je invazivni duktalni karcinom budući da se radi o heterogenoj skupini. Ovoj skupini pripadaju karcinomi koji nemaju dovoljno snažne karakteristike nekog od specifičnijih podtipova (Tavassoli i Devilee, 2003.).

Da bi se mogla uspostaviti ciljana terapija određenog karcinoma potrebno je poznavati njegove intrizične podtipove budući da na osnovu morfologije karcinoma nije moguće odrediti cilj liječenja. Cilj liječenja je signalni put ili protein koji nisu vidljivi iz patohistoloških karakteristika. Prvo istraživanje koje se bavilo problematikom ove vrste podjele rezultiralo je molekularnom klasifikacijom karcinoma dojke gdje je on podijeljen na četiri glavna podtipa: luminalni podtip karcinoma dojke tipa A, luminalni podtip karcinoma dojke tipa B, HER2 pozitivan ili bazalni i trostruko negativni (Perou i sur., 2000.).

2.1. Luminalni podtip karcinoma dojke tipa A

Postoje dvije vrste epitelnih stanica mliječne žlijezde: luminalne i bazalne. One se razlikuju fenotipom; bazalne se boje imunohistokemijskim bojenjem korištenjem specifičnih antitijela za keratin 5/6,a luminalne za keratin 8/18. Stanice luminalnog tipa karcinoma uvijek imaju eksprimirane receptore za estrogen (ER+).

Luminalni podtip A je neagresivniji podtip koji je manje sklon metastaziranju od podtipa B, a karakterizira ga proizvodnja progesterona, to što ne stvara HER2 i što eksprimira Ki67 u malim količinama.

Za liječenje ovog podtipa preporučena je endokrina terapije (opisana u 3.1.1.) (Senkus i sur.,2015.).

2.2. Luminalni podtip karcinoma dojke tipa B

Luminalni podtip karcinoma dojke tipa B ima lošu prognozu. Kao i luminalni podtip A on eksprimira receptore za estrogen (ER+), a HER2 status mu može biti različit. Značajno različita od A podtipa je povećana ekspresija proteina Ki67 te vjerojatno uloga amplifikacije *FGFR1* u lošoj kliničkoj slici (Turner, 2010.).

Unutarnja podjela ovog podtipa je s obzirom na HER2 status. U liječenju se uvijek koristi endokrina terapija te gotovo uvijek kemoterapija,a u podskupine koja eksprimira HER2 koristi se i lijekovi koji ciljaju baš taj receptor (Senkus i sur.,2015.).

2.3. HER2-pozitivan karcinom dojke

U HER2+ karcinoma amplificiran je lokus *Erb-B2* pa je receptor HER2 prekomjerno eksprimiran dok hormonskih receptora nema (ER-, PR-). Pacijenti kod kojih je ovaj protein prekomjerno eksprimiran imaju lošije preživljenje i čest recidiv.
Za liječenje ovog podtipa karcinoma koristi se kemoterapija te lijekovi koji ciljaju receptor HER2 (Senkus i sur.,2015.).

2.4. Trostruko negativni karcinom dojke

Trostruko negativni karcinomi dojke su oni koji ne eksprimiraju progesteron, estrogen i HER2 . Uglavnom su svi porijekla bazalnih stanica, a karakterizira ih vrlo nepovoljna prognoza zbog nedostatka ciljane terapije te su od svih navedenih tipova najkompliciraniji te predmetom brojnih istraživanja. Postoje i tzv. četverotruko negativni karcinomi koji ne eksprimiraju ni receptor za androgen.
Za njihovo univerzalno liječenje preporučena je samo kemoterapija (Senkus i sur.,2015.).

3. Biomarkeri karcinoma dojke

Biomarkeri su biološki indikatori pomoću kojih pratimo neka stanja ili promjene biološkog sustava. Biomarkeri karcinoma mogu imati dvojaku funkciju, prognostičku i/ili prediktivnu. Uz pomoć prognostičkih faktora može se pretpostaviti vjerojatnost za pojedini ishod bolesti neovisno o liječenju dok se uz pomoć prediktivnih faktora može predvidjeti odgovor organizma/bolesti na određenu terapiju (osjetljivost/rezistenciju)(Weigel, 2010.). Slijedi pregled nekih od već priznatih biomarkera koji su u kliničkoj upotreb te nekih koji još nemaju taj status, no sudeći po dosadašnjim istraživanjima na putu su da ga steknu.

3.1.Hormonski signalni put

Ovaj put aktiviraju steroidni hormoni estrogen, progesteron ili neki od androgena koji se vežu na steroidne receptore, ulaze u stanicu, vežu se na jezgrin receptor, ulaze u jezgru te tamo djeluju kao transkripcijski faktori gena vezanih uz rast i preživljavanje stanica.

3.1.1. Estrogenski recetor

α receptor za estrogen (ER, od eng. *estrogen receptor*) kodiran je genom *ESR1* na šestom kromosomu. Budući da ga stvaraju zdrave stanice dojke tako ih zadržava i većina tumorskih. Ovaj receptor prediktivni je biomarker jer je indikator osjetljivosti na endokrinu terapiju. U tumora koji zadržavaju ekspresiju estrogenskog receptora (ER+), on je glavni signal za rast. Iz tog razloga ovi receptori su ciljani endokrinom terapijom. Endokrina ili hormonska terapija djeluje s ciljem sprječavanja pritoka estrogena u tumorske stanice čiji rast potiče.

3.1.2. Progesteronski receptor

Progesteronski receptor (PR, od eng. *progesterone receptor*) gotovo je uvijek eksprimiran kada i estrogenski receptor. Pojavljuju se u oko 55% slučajeva karcinoma. U slučajevima kada je ER eksprimiran, a PR ne (<1%) tumor brže raste u odnosu na ER+/PR+ slučajeve.

3.1.3. Androgenski receptor

Gen za androgenski receptor (AR, od eng. *androgen receptor*) nalazi se na X-kromosomu. Ovaj podtip karcinoma istraživan je vezano uz podgrupu trostruko negativnih tumora koji imaju androgenski receptor kao potencijalna meta terapije.

3.2. Signalni put PI3K/AKT1

Put PI3K/AKT1 aktivira vezanje nekog od hormona rasta ili se aktivira mutacijama u nekom od gena *PIK3CA*, *AKT1*, *TSC1* i dr., a inhibirati ga može PTEN- fosfataza koja je homolog tenzina, a koja defosforilira fosfoinozitid fosfate.
Ovaj put regulira proliferaciju, rast stanice, translaciju, sintezu proteina, apoptozu, angiogenezu, mobilnost stanica i dr. Mutacije PI3K, AKT1 i smanjenja koncentracija PTEN česti su poremećaji u karcinoma dojke te postojanje jedne od tih aberacija isključuje preostale (Stemke- Hale, 2008.). Zbog njihove učestalosti smatra se da imaju ulogu u karcinogenezi te

da ovaj put može biti ciljem terapije.

3.2.1. PI3K

Fosfatidil 3-kinaze (PI3K, od eng. *phosphatidylinositol-3-kinase*) pripadaju porodici lipidnih kinaza. Najčešće dvije mutacije su mutacija u eksonu 9 koji kodira za domenu zavojnice te u eksonu 20 koji kodira za katalitičku domenu. PI3K regulatori su staničnog rasta i proliferacije.

PIK3CA je gen koji kodira spomenutu katalitičku podjedinicu PI3K. Mutiran je u 25% karcinoma dojke što pokazuju da je *PIK3CA* najviše mutiran onkogen u ovog karcinoma. Ova mutacija je svojstvena i za neke druge karcinome kao što je karcinom debelog crijeva. Nakon otkrića učestalosti ove mutacije rađena su istraživanja s ciljem otkrivanja povezanosti mutacije ovog gena sa statusom receptora HER2, ER i PR. Dok su neka pokazala da nema korelacije, rezultat drugih je da je ova mutacija češća u HER2+ ili ER+, PR+, nego u trostruko negativnih karcinoma. U HER2+ tumora slučajevi s ovom mutacijom imaju lošiji odgovor na trastuzumab (monoklonalno antitijelo koje inhibira HER2 receptore ondje gdje su prekomjerno eksprimirani). Također, prisustvo mutacije podjedinice zavojnice veže se za lošiju, a katalitičke za bolju prognozu.

3.2.2. AKT1

AKT1 je serinska/treoninska proteinska kinaza koju aktivira protein PI3K. Mutacija ovog gena koja se pojavljuje u karcinoma dojke je AKT1_E17K te se javlja jako rijetko (< 2%) i to u ER+, PR+ karcinoma.
AKT1 inicira tumorogenezu, ali inhibira brzo širenje i metastaziranje tako da je onkogen koji je sveukupno gledajući dobar prognostički marker koji ukazuje na povoljniju prognozu ukoliko je mutacija prisutna (K. Stemke-Hale, 2008.).

3.2.3. PTEN

PTEN(od eng. *phosphatase and tensin homolog*) je fosfataza koja djeluje kao tumorski supresor. Gen *PTEN* vrlo je rijetko mutiran u karcinoma dojke- u manje od 5% slučajeva.

Gubitak/smanjena koncentracije proteina PTEN puno je češća- može se naći u oko 30% slučajeva te je rezultat delecije, mutacije ili hipermetilacije promotora. Za razliku od PI3K , PTEN defosforilira fosfatidilinozitol te tako pokreće put PI3K. Gubitak ekspresije PTEN-a negativan je prognostički faktor jer je vezan s rezistencijom na trastuzumab, no zajedno s mutacijom gena za PIK3CA je ta rezistencija još izraženija.

3.3. Signalni put receptora tirozinskih kinaza/ faktora rasta

Ovaj put odgovoran je za stanične procese vezane uz rast stanica, proliferaciju, diferencijaciju, preživljavanje, transkripciju, metabolizam i dr. Aktivira se vezanjem liganda na receptorsku tirozinsku kinazu, a pokreće neke druge puteve kao što je put PI3K/AKT1/MTOR.

3.3.1. HER2

Receptor za ljudski epidermalni faktor rasta 2 (HER2, od eng. *human epidermal growth factor receptor 2*) dio je porodice receptorskih tirozinskih kinaza u koje spadaju još i EGFR, HER3 i HER4. Gen *HER2* nalazi se na 17. kromosomu te kodira za transmembranski protein. Protein se satoji od tri dijela: izvanstaničnog mjesta za vezanje liganda, hidrofobnog dijela koji je integriran u membranu te unutarstaničnog dijela koji je tirozinska kinaza. Nakon vezanja liganda receptori formiraju dimere čime dovode do fosforilacije receptora i početka raznih signalnih putova vezanih uz proliferaciju, rast, diferencijaciju i preživljavanje stanica, metaboličku regulaciju itd.

Promjene gena *HER2* vezane su za razvoj karcinoma dojke, ali i nekih drugih karcinoma. On je prediktivni, ali i prognostički marker.15- 20% slučajeva karcinoma dojke ima neku disregulaciju ovog gena bila to prekomjerna ekspresija, amplifikacija ili mutacija. Kod svakog novootkrivenog slučaja testira se status HER2 metodom FISH kojom se utvrđuje amplifikacija gena ili imunohistokemijskim bojenjem koje detektira povećanu ekspresiju proteina. Gotovo uvijek, razlog prekomjerne ekspresije gena je njegova amplifikacija pa je tako dovoljno učiniti jedan od ovih testova. Općenito, karcinomi HER2+ su agresivniji te imaju lošiju prognozu od onih koji su HER2-.

Aplifikacija *HER2* dovodi do povećane proliferacije, veće stanične pokretljivosti,

smanjene apoptoze, pojačane angiogeneze i drugih promjena koje dovode do razvoja agresivnih tumora.

Budući da se relativno često ima ulogu u nastanku tumora, a nalazi se na površini tumorske stanice ovaj protein je idealna meta za ciljanu terapiju. Trenutno se koriste dva lijeka koji ciljaju HER2: Trastuzumab i Laptinib, no razvijaju se i neki drugi (R. Zagozdzon, 2010.).

3.3.2. FGFR1

FGFR1 (od eng. *fibroblast growth factor receptor type 1*) također je tirozinski kinazni receptor za hormon rasta. Njegov gen je amplificiran u 10% karcinoma dojke. Amplifikacija ovog gena povezana je s vrlo lošom prognozom- brzim recidivom i visokom smrtnosti.

Također, utvrđeno je da je rezultat ovog poremećaja i proliferacija neovisna o dodiru s drugim stanicama što ukazuje na potencijal za metastaziranje (N. Turner, 2010.). Isto tako, slučajevi s ovom amplifikacijom pokazuju loš odgovor na endokrinu terapiju.

Ova amplifikacija sa svim svojim svojstvima u ER+ slučajeva ukazuje na agresivniji, luminalni tip B te se pretpostavlja da je jedan od bitnih činitelja njegove loše kliničke slike.

3.3.3. FGFR2

FGFR2 (od eng. *fibroblast growth factor receptor type 2*) recepor je dio FGFR1 porodice koja sadrži još i FGFR 3 i 4 gene. Amplifikacija ovog gena je jako rijetka u karcinoma dojke. Češće nego u drugim tipovima pojavljuje se u trostruko negativnog podtipa.

3.4. Kontrola staničnog ciklusa/ oštećenja DNA

Faze staničnog ciklusa te prelazak iz jednih u druge imaju regulatore koji mogu biti promotori ili inhibitori, a djeluju kao kontrolne točke ciklusa. Njihov cilj je spriječiti prekomjernu proliferaciju, daljnji prijenos oštećene DNA i sl. Ovi regulatori su parovi ciklina i kinaza ovisnih o ciklinu. Budući da poremećaj staničnog ciklusa pridonose razvoju tumora

tako i promjene u ekspresiji i mutacije u genima ovih regulatora imaju ulogu u razvoju karcinoma dojke.

3.4.1. Ciklin D1

Gen *CCND1* kodira ciklin 1, protein koji djeluje kao regulator kinaza ovisnih o ciklinu koje reguliraju prolaz stanica kroz G1-fazu staničnog ciklusa, odnosno prijelaz iz G1- u S-fazu. Ciklin D1 veže se na kinaze CDK4 i CDK6 čime inducira hiperfosforilaciju proteina RB. Protein RB time gubi sposobnost vezanja na porodicu transkripcijskih faktora E2 pa je stoga aktivan i potiče traskripciju gena odgovornih za prijelaz iz G1- u S-fazu. Ciklin D1, dakle, potiče proliferaciju.

Ovaj protein prekomjerno je eksprimiran u oko 50% slučajeva karcinoma dojke, ali samo u 10-20% slučajeva uzrok tome je amplifikacija gena *CCND1*. Prekomjerna ekspresija dovodi do gubitka normalne kontrole staničnog ciklusa. Uočeno je da je ona u pozitivnoj korelaciji s karcinomima dojke u kojima su eksprimirani horomnski receptori. Do sada nije uočena značajna prognostička vrijednost ovog markera.

3.4.2. CDK4/6

Ciklin D1 veže se na CDK 4 i 6 što na kraju signalnog puta rezultira transkripcijom gena vezanih za prijelaz stanice iz G1- u S-fazu. Kada je povećana koncentracija ciklina D1 kako bi se spriječio gubitak kontrole staničnog ciklusa koriste se inhibitori CDK 4 i CDK 6.

3.4.3. RB1

RB1 gen (od eng. *retinoblastoma 1*) kodira tumor-supresorski protein. Protein RB1 često je inaktiviran mutacijom, delecijom i hiperofosforilacijom. Promjene ovog gena prisutne su u oko 30% trostruko negativnih karcinoma dojke. Dobri su prediktivni markeri za ovu podskupinu budući da je dokazano da pacijenata s inaktiviranim *RB1* genom imaju bolji odgovor na terapiju zračenjem i kemoterapiju (Robinson i sur., 2013.).

3.4.4. p53

Gen *TP53* kodira tumor-supresorski protein p53. Gubitak funkcije p53 prisutan je u oko 50% svih karcinoma, a učestalost te pojave u karcinoma dojke je niska u odnosu na druge -u oko 20% slučajeva. Transkripcijski faktor p53 pri povišenoj koncentraciji inducira transkripciju gena koji blokiraju G1-fazu staničnog ciklusa. U slučajevima kada je *TP53* mutiran ne dolazi do zaustavljanja staničnog ciklusa te se na taj način umnožava mutirana/oštećena DNA i može doći do nakupljanja grešaka koje naposljetku rezultiraju razvojem karcinoma. Prognoza u osoba s karcinomom dojke koji imaju mutiran *TP53* gora je nego u onih s normalnom ekspresijom (M. Gasco, 2002.).

4. Ciljane terapije nastale na temelju signalnih putova koji uzrokuju karcinom dojke

Potojeće ciljane terapije koje se koriste su one koje ciljaju estrogenski receptor i receptor HER2.
Karcinomi koji eksprimiraju estrogenski receptor liječe se hormonskom ili endokrinom terapijom. To je tip terapije kojom se blokira nastanak ili učinak estrogena iz razloga što on potiče rast tumorskih stanica. Postoje različiti tipovi hormonske terapije ER+ karcinoma.

Inhibitori aromataze koriste se najčešće u liječenju karcinoma koji nastupaju nakon menopauze. Oni blokiraju aromatazu koja katalizira pretvorbu androgena u estrogene čime smanjuju količinu estrogena tj. stimulansa za rast karcinoma u organizmu. U inhibitore aromataze spadaju anastrozol, letrozol, eksemestan i dr.

Drugi tip terapije su selektivni modulatori receptora za estrogen koji ulaze u kompeticiju za receptore s estrogenima. U njih spada široko poznat i upotrebljivan tamoksifen.

Također, postoji grupa lijekova čiji je primarni cilj uništavanje estrogenskih receptora na stanicama karcinoma. Prvi takav lijek bio je fulvestrant.

Kao metodu liječenja ER+ karcinoma kod žena koje još nisu ušle u menopauzu ubraja se i uklanjanje ili potiskivanje funkcije jajnika kao proizvođača estrogena (Lumachi i sur., 2011.).

Budući da u HER2+ podtipu karcinoma nisu eksprimirani hormoski receptori ne koristi se endokrina terapija, već terapija koja cilja HER2. Lijekovi koji se koriste su

trastuzumab i laptinib.

Trastuzumab je monoklonsko antitijelo koje svojim vezanjem na izvanstaničnu domenu označava HER2-receptor kako bi ga imunološki sustav, točnije, stanična citotoksičnost ovisna o antitijelima (ADCC, od eng. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) uništila te inhibirala daljnju signalizaciju (Pohlmann i sur., 2013.). Terapija trastuzumab-om upola smanjuje rizik od povratka karcinoma te smrtnost za jednu trećinu.

Laptinib je inhibitor koji se reverzibilno veže na kinaznu komponentu receptora HER2 na mjesto vezanja ATP-a i time sprječava fosforilaciju, odnosno aktivaciju daljnjeg signalnog puta. Ovaj lijek ima prednost u slučaju skraćenog oblika HER2 (p95HER2) koji trastuzumab ne prepoznaje, a prisutna je u 20-30% HER2+ slučajeva (R. Zagozdzon, 2010.).

Iako su se oba lijeka pokazala vrlo korisnima problem u liječenju stvara česta rezistencija na njih.

Općenito, tumori s vremenom mogu promijeniti status navedenih biomarkera, posebnom u metastazama što je potrebno detektirati i adekvatno promijeniti terapiju.

5. Zaključak

Razvoj ciljanih lijekova za karcinom dojke neophodan je kako bi se poboljšala kvalitete liječenja tj. povećala stopa preživljavanja oboljelih. Kako bi nastao ciljani lijek potrebno je poznavati intrizične podtipove karcinoma što detaljnije, točnije, mehanizme njihova nastanka i razvoja. Potrebna su daljnja istraživanja biomarkera koji bi mogli biti korisni prediktivno ili prognostički kako bi se mogla stvoriti što bolja slika konkretnog slučaja i na osnovu svih čimbenika dodijeliti odgovarajuća terapija.

6. LITERATURA

M. Gasco, S. Shami, T. Crook, 2002. The p53 pathway in breast cancer

F. Lumachi, G. Luisetto, S.M.M. Basso, U. Basso, A. Brunello, V. Camozzi, 2011. Endocrine Therapy of Breast Cancer

P. R. Pohlmann, I. A. Mayer, R. Mernaugh, 2013. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer

C. M. Perou, T. Sørlie, M. B. Eisen, M. van de Rijn, S. S. Jeffrey, C. A. Rees, J. R. Pollack, D. T. Ross, H. Johnsen, L. A. Akslen, Ø. Fluge, A. Pergamenschikov, C. Williams, S. X. Zhu, P. E. Lønning, A.-L. Børresen-Dale, P. O. Brown,D. Botstein, 2000. Molecular portraits of human breast tumours

Tyler J. W. Robinson, Jeff C. Liu, Frederick Vizeacoumar, Thomas Sun, Neil Maclean, Sean E. Egan, Aaron D. Schimmer, Alessandro Datti, Eldad Zacksenhaus, 2013. RB1 status in triple negative breast cancer cells dictates response to radiation treatment and selective therapeutic drugs

E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, F. Cardoso, 2015. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

K. Stemke-Hale, A. M. Gonzalez-Angulo, A. Lluch, R. M. Neve, W.-L. Kuo, M. Davies , M. Carey, Z. Hu, Y. Guan, A. Sahin, W. F. Symmans, L. Pusztai, L., K. Nolden, H., B. Horlings, K. Berns, M.-C. Hung, M. J. van de Vijver, V. Valero, J. W. Gray, R. Bernards, G. B. Mills, B. T. Hennessy, 2008., An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN and AKT mutations in breast cancer

F. A. Tavassoli, P. Devilee, 2003. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs

L. A. Torre,F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal, 2015. Global cancer statistics, 2012

N. Turner, A. Pearson, R. Sharpe, M. Lambros, F. Geyer, M. A. Lopez-Garcia, R. Natrajan, C. Marchio, E. Iorns, A. Mackay, C. Gillett, A. Grigoriadis, A. Tutt, J. S. Reis-Filho, A. Ashworth, 2010. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer

M. T. Weigel, M. Dowsett, 2010. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction

R. Zagozdzon, W. M. Gallagher, J.Crown, 2010. Trucated HER2: implications for HER2-targeted therapeutics

https://www.mycancergenome.org

7. SAŽETAK

Karcinom dojke najčešći je karcinom žena u svijetu. Kako bi se razvila ciljana terapija ovog karcinoma bilo je potrebno otkriti koji su osnovni putovi dijelovi njegova razvoja. Podtipovi su tako određeni analizom biomarkera koji mogu biti prognostički ili prediktivni. Istraživanja su rezultirala podjelom na četiri tipa: luminalni podtip karcinoma dojke tipa A, luminalni podtip karcinoma dojke tipa B, HER2 pozitivan karcinom te trostruko negativni karcinom dojke. Luminalni podtip karcinoma dojke tipa A je HER2-, PR+ i prekomjerno eksprimira Ki-67. Luminalni podtip karcinoma dojke tipa B je ER+, HER2+/-, slabo eksprimira Ki-67 te je agresivniji i ima lošiju prognozu od luminalnog A podtipa. HER2 pozitivan tip je HER+, ER- i PR- te također ima lošu prognozu. Trostruko negativni tip ne eksprimira HER2 ni hormonske receptore te je zbog toga razvoj ciljane terapije za taj podtip tek u začecima. Smisao ciljane terapije je da djeluje na protein/signalni put koji pridonosi nastanku i razvoju pojedinog tipa karcinoma. Utjecaj mnogih markera se još istražuje, a trenutno su razvijene terapije za: ER i HER2. Za ER+ karcinome koristi se endokrina terapija koja djeluje tako da na neki od načina spriječi nastanak estrogena ili njegovo djelovanje na tumorske stanice budući da im služi kao signal rasta. Za karcinome koji prekomjerno eksprimiraju HER2 koriste se monoklonska antitijela koja ozačuju receptor kako bi ga uništio imunološki sustav ili inhibitor koji dolazi na mjesto vezanja ATP-a i time spriječava fosforilaciju, tj. aktivaciju daljnjeg signalnog puta. Potrebno je istraživati druge markere kao potecijalne ciljeve liječenja kako bi se poboljšala sveukupna stopa preživljavanja ovog karcinoma.

8. SUMMARY

Breast cancer is the most frequent cancer in females. Basic pathways of cancers development need to be discovered in order to create targeted therapy for this cancer. Subtypes were determinated using biomarkers that can be predictive and prognostic. Researches resulted in four types of breast cancer: luminal A, luminal B, HER2 positive and triple negative. Luminal A is HER2+, PR+ and Ki-67 high. Luminal B is ER+, HER2+/-, Ki-67 low and is more aggressive and has worse prognosis than the other types. HER2 positive subtype is HER2+, ER-, PR- and has poor prognosis. Triple negative subtype doesn't have HER2 or hormone receptors so it is hard to identify a target for its. Targeted therapy aims to affect protein/signaling pathway that is present in a cancer subtype. Significance of these biomarkers is being researched but for some of them targeted therapy already exsits: HER2 and ER. For ER+ cancers endocrine therapy is used because it affects estrogen which is growth signal in these cancer cells. In HER2 overexpressing cancers, monoclonal antibodys are used to mark the receptor for immune system to destory it. The other possibility is an inhibitor that bindes to ATP binding site so it would prevent phosphorylation therefore activation of the downstream pathway. Researches of biomarkers need to be done in order to discover more targets for precise therapy.