

Genprofilering - Kliniske aspekter -



Nicolai A. Schultz
Gastroenheden, Kirurgisk sektion
Herlev Hospital

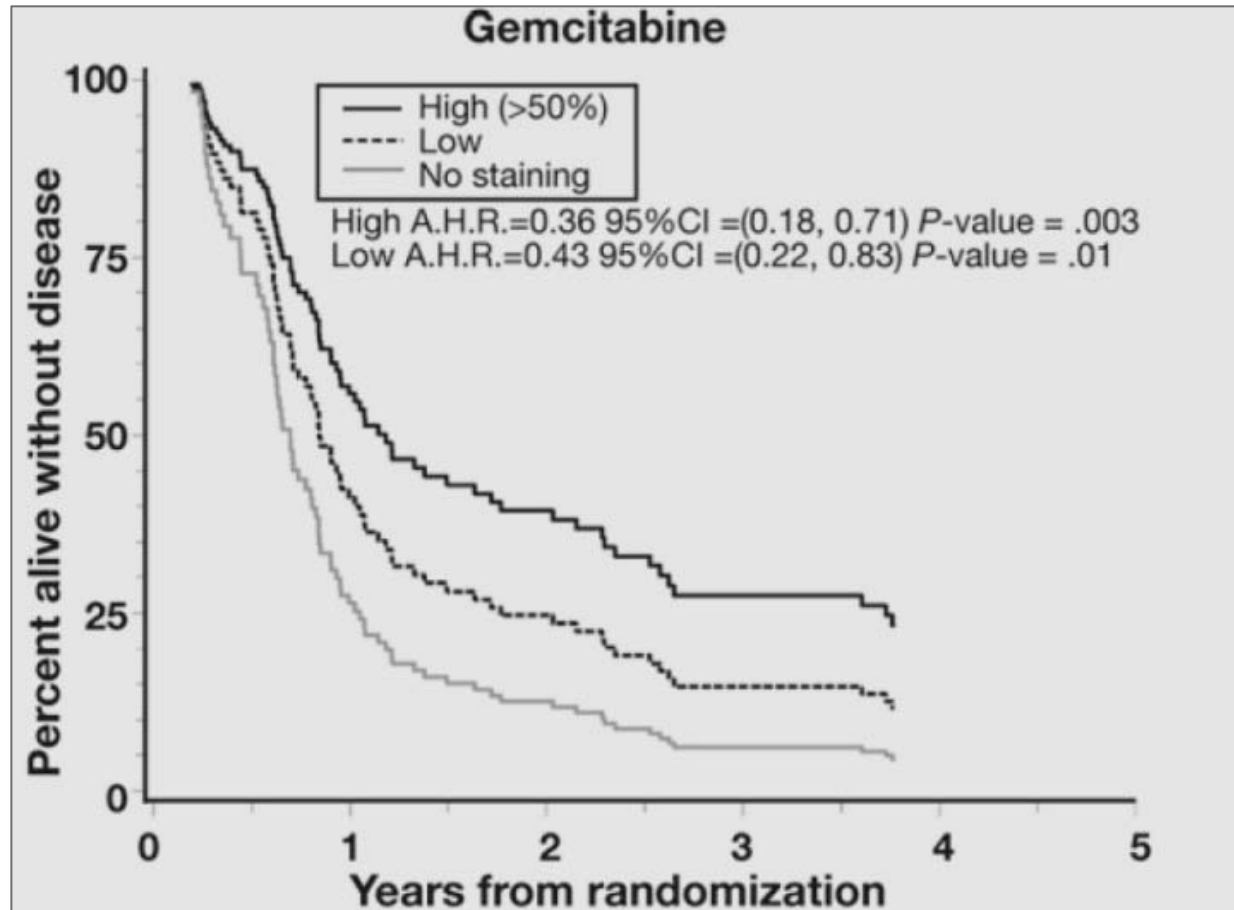
Jon Kroll Bjerregaard
Onkologisk afdeling
Odense Universitetshospital

hENT1

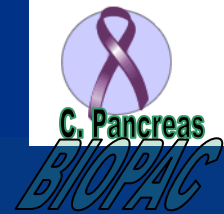
Høj ekspression : 37 %

Lav ekspression : 43 %

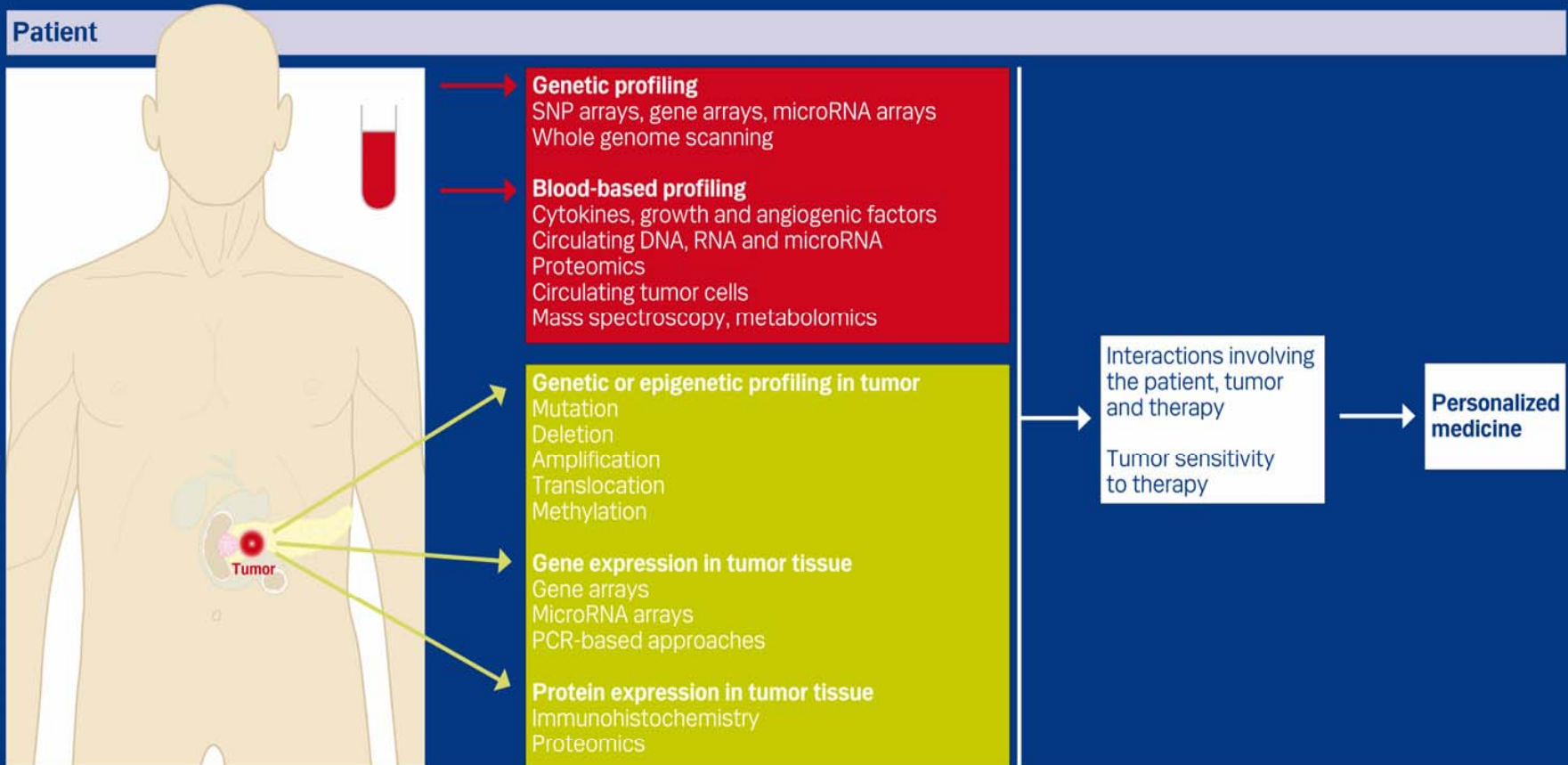
Ingen ekspression : 20 %



MOLECULAR-PROFILING APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF PERSONALIZED THERAPY



Patient



Pancreas cancer

Modified after Herbst RS, NEJM 2008

Biomarkører ved pancreas cancer

Etablerede:

CA19-9

hENT1

Eksperimentelle:

K-Ras

EGFR

HER2

PDGF

Hedgehog

Wnt/Notch

CXCR4

KRAS i blod

KRAS mutation i cirkulerende tumor DNA

Plasma og Serum: Sensitivitet < 50 %

Lecomte et al. Int. J. Cancer 2002.

Trevisiol et al. Int.J. Biol. Markers 2006.

Fuldblod: Sensitivitet på 85%

Li-Chen Yen. Clin Cancer Res. 2009.

Biomarkers in pancreatic cancer

Different types of biochemical markers

Genetic markers

MicroRNA markers

Cancer protein markers

Inflammatory markers

Fibrosis markers

Growth markers

???

???????



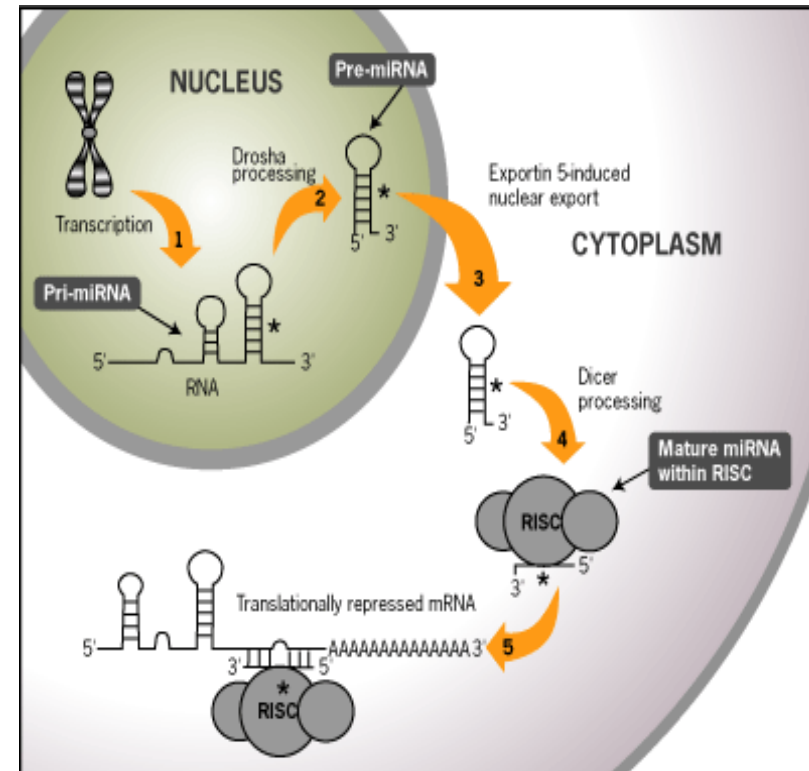
MicroRNA

MicroRNAs (miRNAs) are endogene, small non-coding RNA molecules ~22 nucleotides

MicroRNAs regulates protein synthesis together with the proteincomplex RISC

MiRNA is involved in many different biological processes

- Glucose og fedt metabolisme
- Cell proliferasjon
- Apoptosis
- Stem cell self-renewal and differentiation
- Carcinogenesis
 - Tumor suppressors or
 - oncogenes



MicroRNA

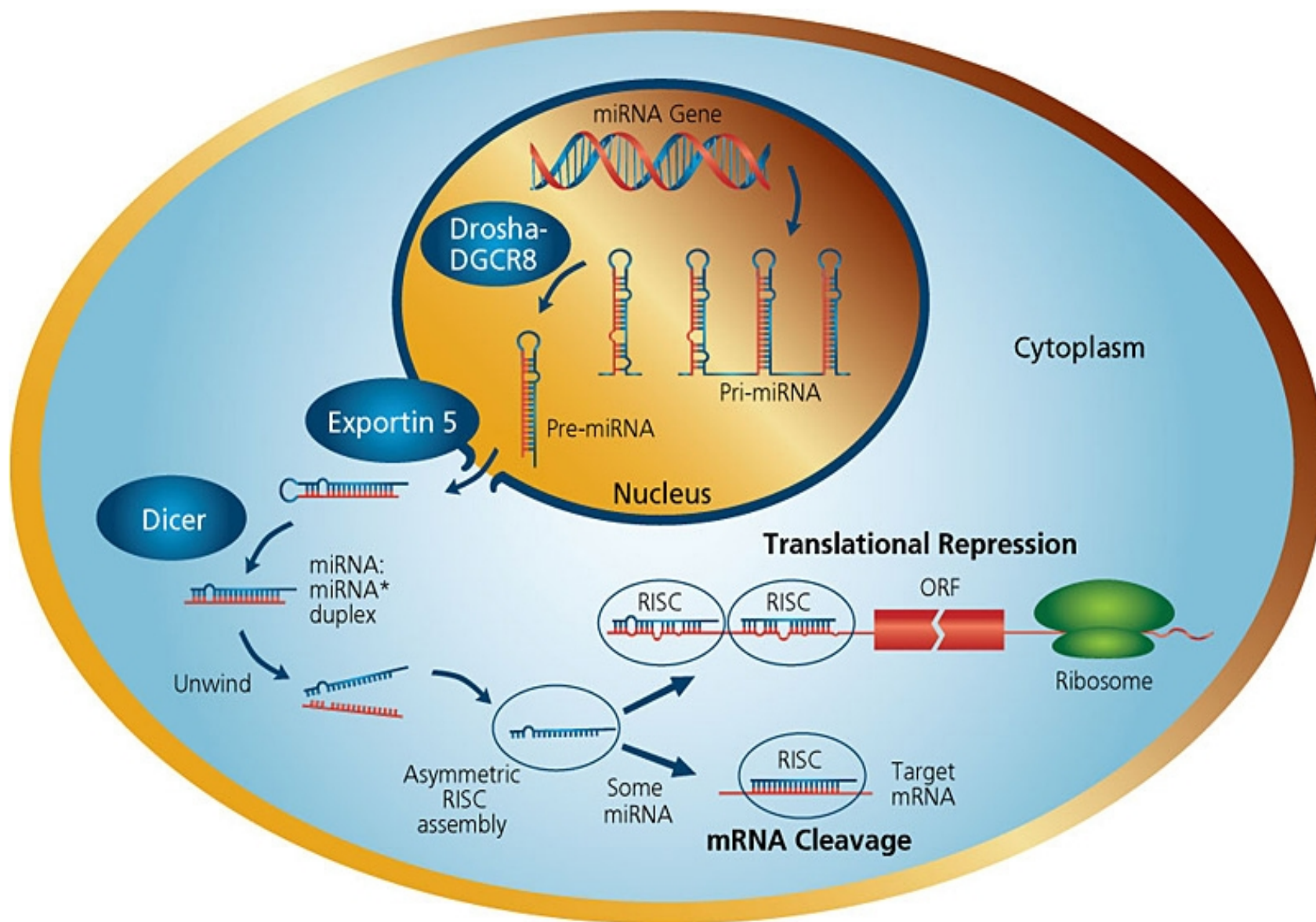
- Transcription som en del af et længere primært transcript.
- Kontrollerer genekspression ved regulation af mRNA translation og nedbrydning.
- Kontrollerer eller finjusterer ekspressionen af cirka 30 % af det humane genom.
- ~ 700 humane microRNAs

MicroRNA

- Første afvigende miRNA ekspression i en human malign sygdom er beskrevet i B-celle CLL.

Calin GA et al. 2002

- Ændret ekspression af forskellige miRNAs ved forskellige cancerformer
- miRNA kan fungere som tumorsuppressor eller onkogen



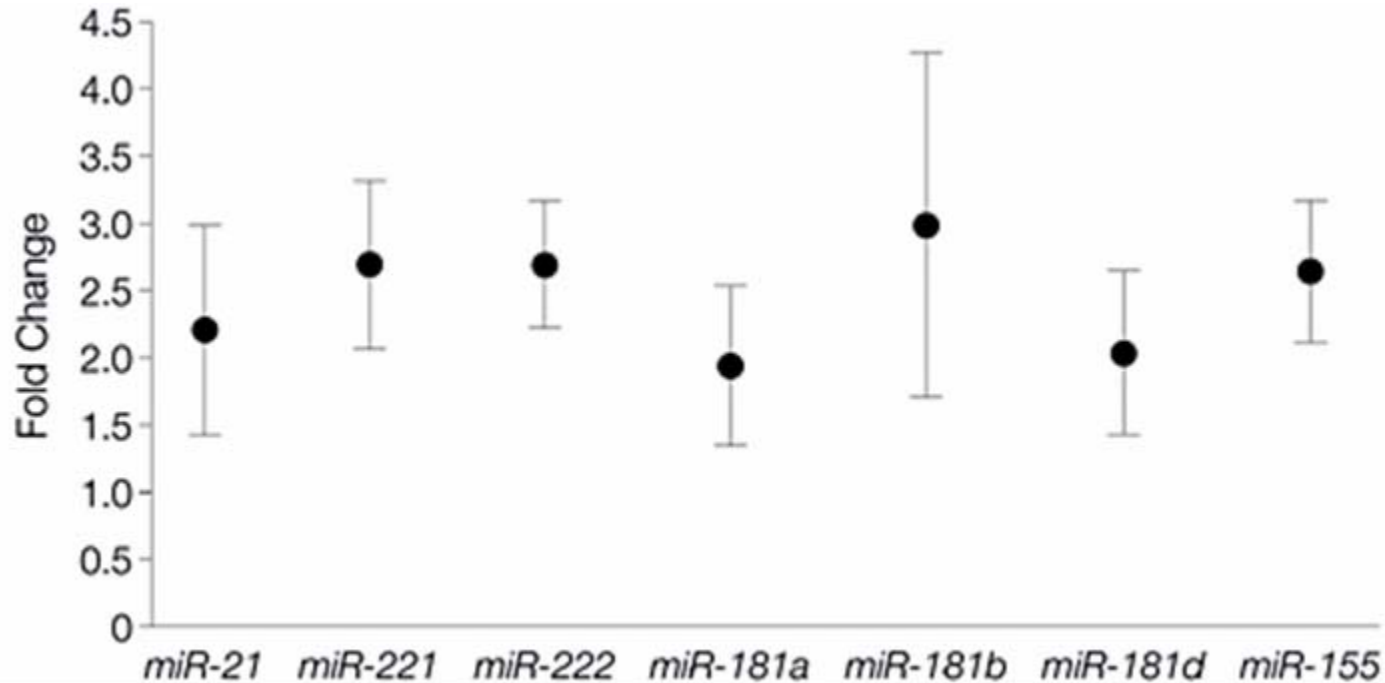
MicroRNA bestemmelse

- Microarrays eller qRT-PCR.
- Kan udføres på væv, også parafin indstøbt.
- Kan udføres på plasma, serum og cirkulerende tumor celler (PaxGene rør).

Matrix of Sets of Differentially Expressed MicroRNAs in Common Between Pairwise Tissue-Type Comparisons

	Pancreatic Cancer vs Normal Pancreas (n=33)	Pancreatic Cancer vs Chronic Pancreatitis (n=23)
Chronic Pancreatitis vs Normal Pancreas (n=24)	<i>miR-100</i> <i>miR-10b</i> <i>miR-125a</i> <i>miR-125b-1</i> <i>miR-199a-1</i> <i>miR-199a-2</i> <i>miR-99</i>	<i>miR-339</i> <i>miR-409-3p</i> <i>miR-483</i> <i>miR-494</i> <i>miR-497</i> <i>miR-96</i>
Pancreatic Cancer vs Chronic Pancreatitis (n=23)	<i>miR-148a</i> <i>miR-148b</i> <i>miR-155</i> <i>miR-181a</i> <i>miR-181b</i> <i>miR-181b-1</i> <i>miR-181c</i> <i>miR-181d</i> <i>miR-21</i> <i>miR-221</i> <i>miR-375</i>	

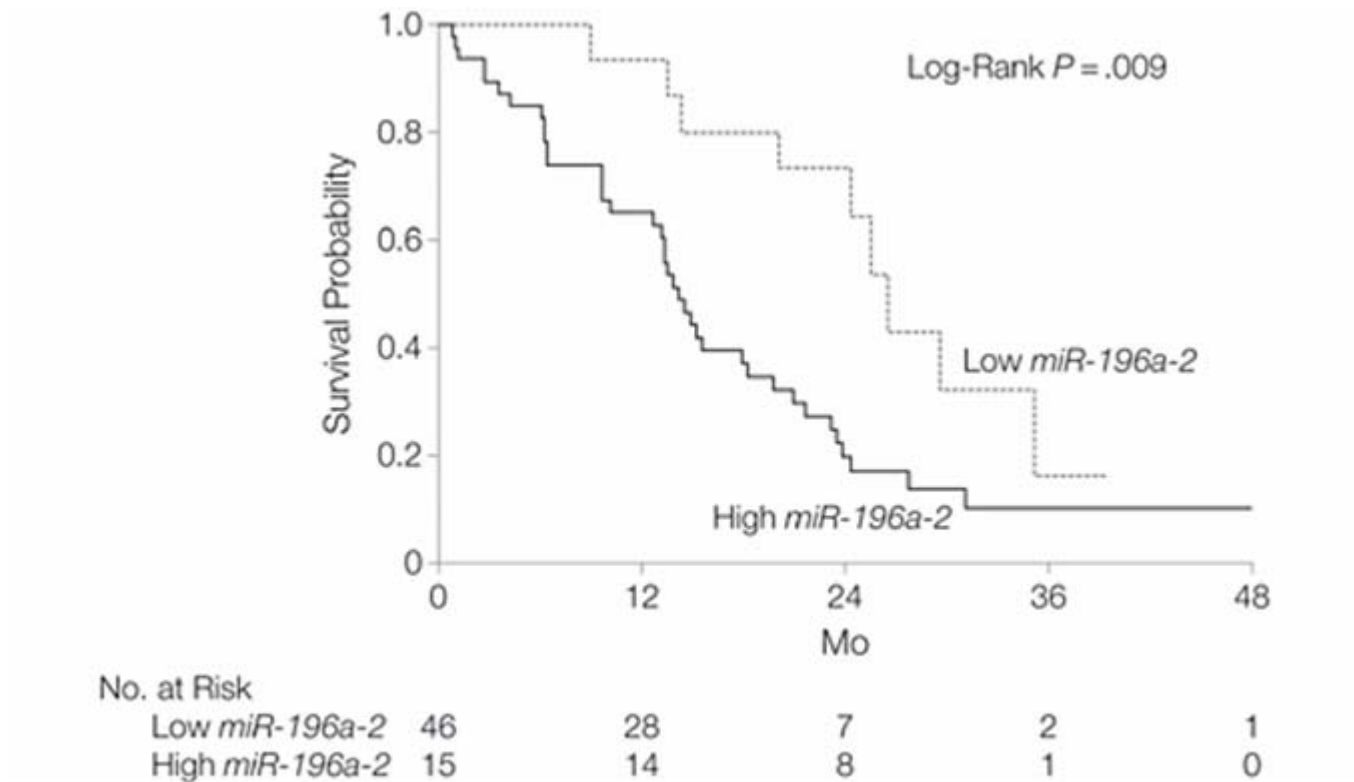
Relative Expression of MicroRNAs (miRNAs) in Pancreatic Cancer Compared With Matched Normal Pancreas Controls by Real-time Polymerase Chain Reaction



Bloomston, M. et al. JAMA 2007;297:1901-1908.

JAMA

Kaplan-Meier Overall Survival Curve for Patients With Pancreatic Cancer, Based on Expression of miR-196-a2



MicroRNA som prædiktiv markør

Specifikke miRNA associeret til
østrogenreceptor-,
progesteronreceptor- og HER2
ekspressionsstatus i mamma cancer.

Lowery et al. Breast Cancer Research 2009

MicroRNA i blod

Serum MicroRNAs are promising novel biomarkers.

Gilad S et al. PLoS One 2008; 3: e3148

Stabile cirkulerende miR i plasma og serum skelner xenograftede prostata cancer mus fra kontroller (miR-141).

Mitchell PS et al. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 10513-10518.

BIOPAC MicroRNA

Væv

- Pancreas cancer miRNA profil
- Skelne mellem PDAC og normal pancreas
- Skelne mellem PDAC og kronisk pancreatitis
- Prognostiske miRNA
- Relation til Kras, HER2 og hENT1

Blod

- miRNA profil i cirkulerende tumorceller (fuldblod)
- miRNA profil i Plasma
- Prognostiske og prædiktive profiler i blod og plasma

BIOPAC MicroRNA

Væv (parafin indstøbt)

- 250 patienter opereret for PDAC

Blodprøver (Plasma og fuldblod)

- 250 med PDAC
- 50 med kronisk pankreatit
- 200 raske bloddonorer

Efterår 2009

Forår 2010

BIOPAC MicroRNA

Alle microRNA profiler vil blive valideret i et stort Europæisk materiale

Samarbejde omkring et Europæisk BIOPAC projekt (**B**iology in **p**ancreatic **c**ancer):

- Karolinska, Uppsala, Lund
- Bergen, Oslo
- Vall Hebron (Barcelona)
- Hammersmith (London)
- Heidelberg
- Gasthuisberg (Leuven), Université Libre (Bruxelles)
- Herlev, Odense, Hillerød, Næstved

**Tak for samarbejdet
til alle deltagende afdelinger og alt personale**