

Ruokatorvi- ja haimasyövän diagnostiikan tehostaminen ja uusien biomarkkereiden löytäminen

Ruokatorvi ja haimasyövän esiintyvyydet ovat jyrkässä nousussa Suomessa. Ruokatorvisyöpä on kuudenneksi ja haimasyöpä neljänneksi yleisin syöpäkuoleman aiheuttaja Euroopassa. Uusista ruokatorvisyöpä tapauksista diagnosoitavilla vain 20-30% on paikallisia tauteja ja kyetään hoitamaan kirurgisesti. Kirurgisen hoidon läpikäyneen potilaan 5 -vuotisennuste on jopa 40%, kun kirurgian ulottumattomissa (levinnyt tauti) olevan taudin ennuste on vain 20%. Uusista haimasyöpä tapauksista vain 15-20% on diagnosoitu hetkellä leikattavissa. Radikaalisti leikatun haimasyövän 5-vuotisennuste on noin 25%, kun taas levinneen taudin ennuste vain alle 10%. Ruokatorvi- ja haimasyövän aiempaan diagnoosiin pääsyyn on siis selkeä tarve, jonka ansiosta yhä useampi potilas saataisiin ohjattua taudin aikaisemmassa vaiheessa kirurgisen hoidon piiriin. Näin yhä useamman ihmisen henki saataisiin säästettyä ennen aikaiselta syöpäkuolemalta. Ko. syöpien diagnoosien aikaistaminen on mahdollista vain kehittämällä uusia biomarkkereita. Näistä voitaisiin jatkossa kehittää halpoja ja helposti väestö tasolle yleistettäviä esimerkiksi diagnostisia seulontatestejä, joiden ansiosta testipositiiviset ihmiset ajautuisivat tarkempaan tutkimukseen, kuten mahalaukun tähystykseen, tai vatsan tietokonetomografia kuvantamiseen.

Useiden syöpien kehittämisessä mikrobeilla on havaittu olevan keskeinen rooli. Esimerkiksi papilloomavirus altistaa kohdunkaulan syövälle, hepatiittivirukset maksasyövälle ja H.pylori bakteeri mahalaukun syövälle. Myös ruokatorvi- ja haimasyövän kehittämisessä normaalin mikrobiston koostumuksen on havaittu muuttuvan. Ryhmämme on aiemmin havainnut epäsuorasti mikrobien olevan keskeisessä roolissa molempien syöpien kehittämisessä. Olemme havainneet, että bakteereita ja viruksia tunnistavien elimistön puolustus proteiinien toiminta voimistuu ko. tautien kehittyessä ja edelleen tällä on jopa vaikutusta syöpien ennusteeseen.

Genomin sekvensointi tekniikoiden kehittyessä mikrobiston laajempi tutkiminen ja lajien yksilötasoisempi tunnistaminen on tullut mahdolliseksi. Rinnakkaissekvensoinnilla (Next Generation Sequencing, NGS) saadaan aikaan jopa miljardien sekvensointireaktioiden toteutumisen yhdestä näytteestä yhdellä kertaa. Tämä mahdollistaa laajan sekvensoinnin näytteen kaikkien mikrobien, sekä esim. niiden erittämien aineenvaihdunta tuotteiden selvittämiseksi.

Voimme nykyään tunnistaa ruokatorvi- ja haimasyöpä näytteistä kaikki niissä olevat mikrobilajit ja etenkin, mitkä lajit ovat yllidustettuja. Edelleen voimme tunnistaa yllidustettujen lajien erittämiä aineenvaihduntatuotteita. Tunnistettuamme yllidustetut riskilajit, ja niiden aineenvaihduntatuotteet

voimme sekvensoida samalta potilaalta otetut rinnakkaisnäytteet esim. syljestä. Näin voimme edelleen selvittää löytyykö potilaan sylkinäytteestä samat syövän riskilajit ja/tai niiden aineenvaihduntatuotteita. Kun onnistumme löytämään esim. ruokatorvisyöväälle keskeisen mikrobi lajin ja/tai sen erittämiä aineenvaihduntatuotteita, sekä potilaan syöpäkudoksesta, että syljestä, mahdollistaa se jatkossa uusien ruokatorvisyövän diagnostisten seulontatestien kehitystyön, joita tulevaisuudessa voitaisiin soveltaa väestötasolle seulontatesteiksi.

Olemme aloittamassa Oulun Yliopistollisen Sairaalan (OYS) gastroenterologisen kirurgian klinikassa mittavaa tutkimusprojektiä, jonka päämääränä on kerätä n. 50:ltä ruokatorvi- ja haimasyöpäpotilaalta (100 potilasta yhteensä) rinnakkaisnäytteet syöpäkudoksesta, verestä, virtsasta, ulosteesta ja syljestä. Näyttemateriaalista sekvensoidaan kaikki mikrobi lajit ja niiden aineenvaihdunta tuotteet yllä mainitun tavoitteen saavuttamiseksi. Projekti on mittava ja materiaalin keräys tulee viemään kaksi vuotta. Näytteiden sekvensointi tehdään Oulun Yliopiston Biocenterin ostopalveluksesta.

Projektin laajuuden vuoksi se ei tule onnistumaan ilman ulkopuolista rahoitusta. Projekti tuottaa valtavan määrän uutta tietoa näiden tappavien syöpien patogeneesistä ja -fysiologiasta. Tutkimuksen ansiosta mikrobien osuudesta ko. syöpien syntyyn ja kehittymiseen tullaan saamaan täysin uutta tietoa, joka tulevaisuudessa mahdollistaa jopa uusien hoitojen menetelmien kehittämisen. Kuvattu työ tulee myös tuottamaan mahdollisia uusia biomarkkereita ruokatorvi- ja haimasyövän varhaisdiagnostiikkaan, joista mahdollisesti tulevaisuudessa kehitetään edelleen väestötason käyttöön soveltuvia seulontatestejä. Seulontatestien ansiosta yhä useampi potilas saadaan ohjattua aiemmin hoidon piiriin. Näin yhä useampi potilas säästyy ennenaikaiselta syöpäkuolemalta. Kuvattu suunnitelma tuottaa n. kahdeksan alkuperäisjulkaisua, jotka julkaistaan lääketieteen johtavissa lehdissä. Suunnitelma tuottaa myös kaksi uutta lääketieteen väitöskirjaa.

Näyttemateriaalin määrä on valtava (n.750 näytettä). Niistä aiheutuvat sekvensointikulut ja sekvensointiin tarvittavan laboratorio työvoiman palkkausmenot ovat projektin merkittävimmät kuluerät.

Kululaskelma alla taulukoitu tarkemmin:

Menoerä	Kuluarvio (€)
Näyttemateriaalin varastointi	1400
Nordlab Oulu (veri, uloste, virtsa, sylki -näytteet)	4000
Näytteiden keräys / laboratorio tarvikkeet	5000
DNA eristykseen tarvittava materiaali	2500
Näytteiden sekvensointi	25000
Sekvensointi datan digitaalinen tallennustila	1600
Julkaisukustannukset	2000
Laboratorio henkilökunta, 6kk	26000
Tutkijalääkäreiden työskentely apurahalla 4kk (osa-aikaisuus)	10000
yhteensä	77500