

Steroidni receptori u raku dojke i
precizna medicina

Stjepan Gamulin

Rak dojke
prototip personalizirane medicine

Amplifikacija ErbB2 (HER2) gena

↓
Trastuzumab (Herceptin)
(2005)

Estrogenski receptori

↓
Hormonska terapija
(1973)

Steroidni receptori u raku dojke

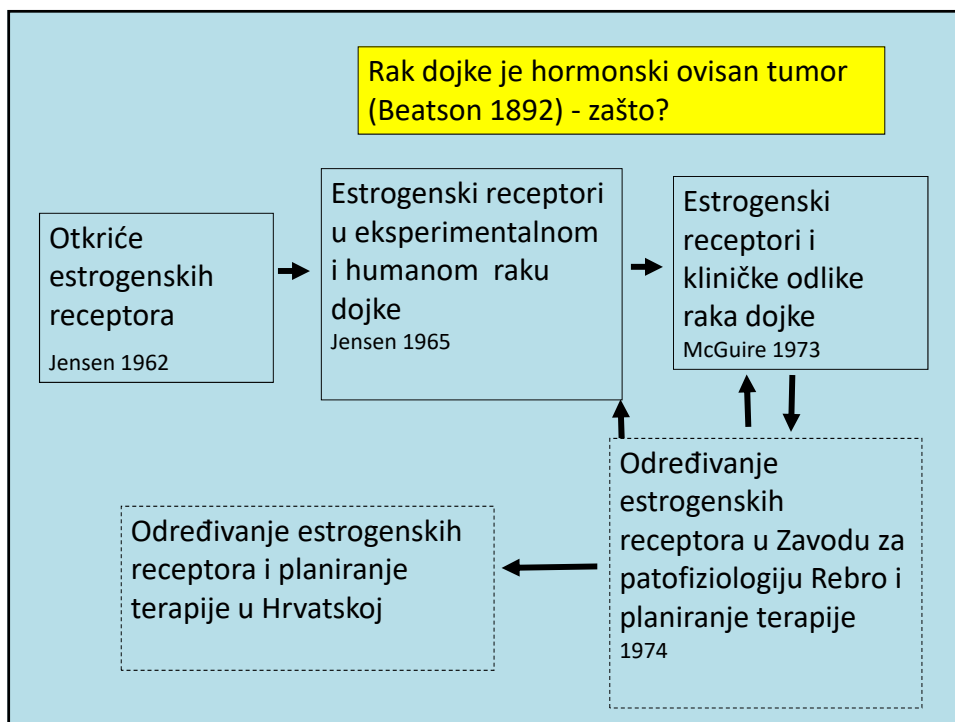
Estrogenski receptori

- ER α
- ER β

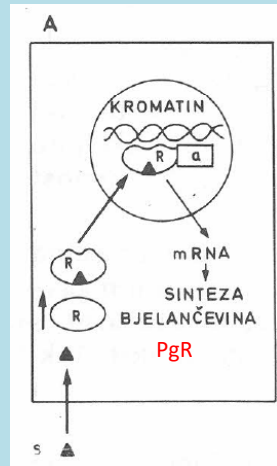
Progesteronski receptori

Određivanje:

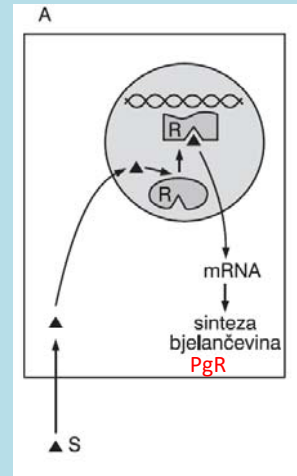
- U citosolu metodom vezivanja radioaktivno označenog liganda
- Imunohistokemijsko



Estrogenski receptori – mehanizam djelovanja dvostepeni mehanizam

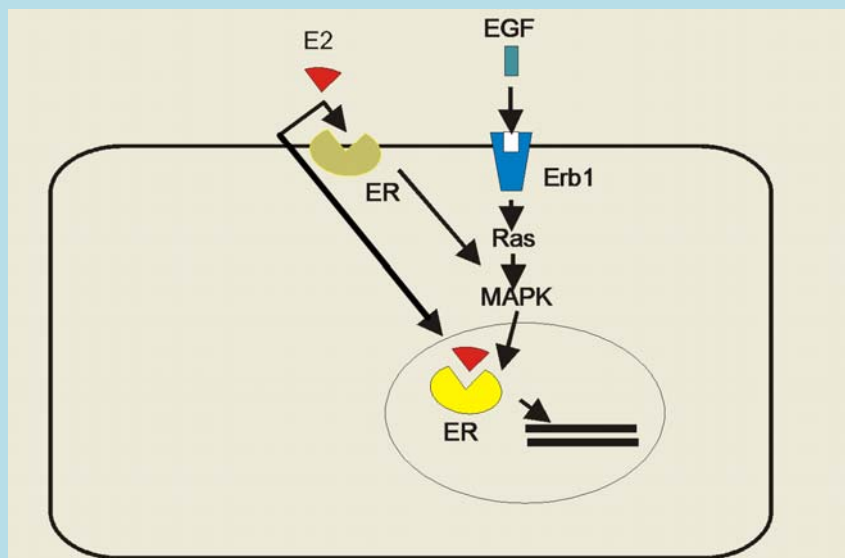


Jensen 1972



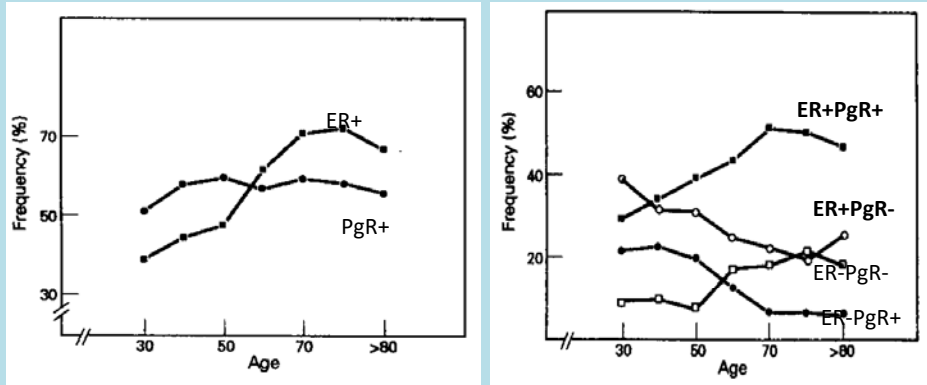
King i Greene 1984, nuklearna lokalizacija receptora

Estrogenski receptori – jezgreni i membranski



Osnovne karakteristike ER i PgR u raku dojke

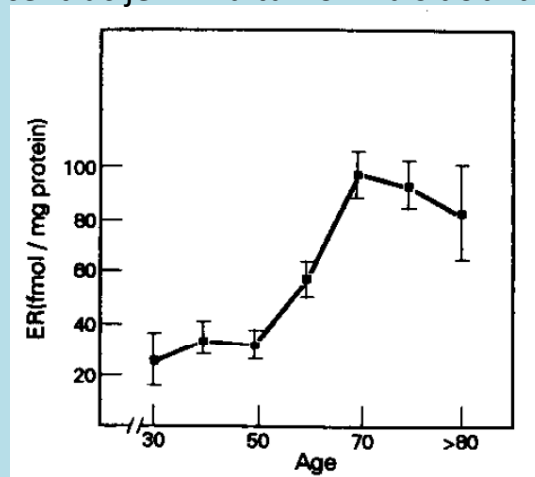
Porast učestalosti ER+, PgR tumora s dobi bolesnica



Gamulin, S. and R. Romić-Stojković (1991). "Oestrogen and progesterone receptors in primary breast cancer: a population study." Eur J Cancer 27(4): 491-495.

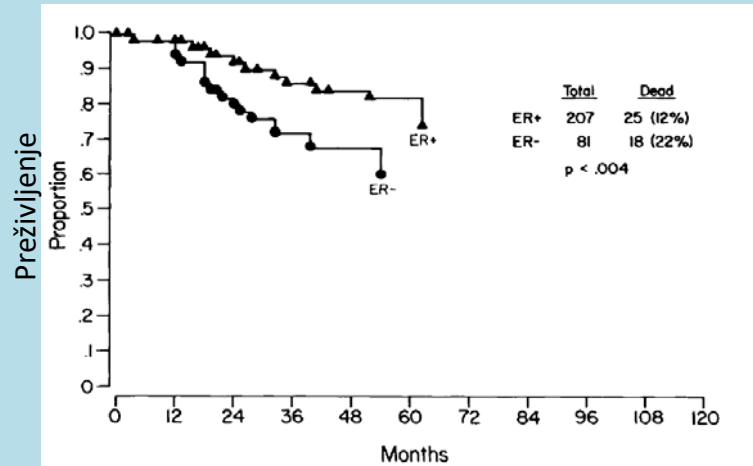
Osnovne karakteristike ER i PgR u raku dojke

Porast koncentracije ER+ u tumorima s dobi bolesnica



Gamulin, S. and R. Romić-Stojković (1991). "Oestrogen and progesterone receptors in primary breast cancer: a population study." Eur J Cancer 27(4): 491-495.

Estrogenski receptori povoljni prognostički čimbenik



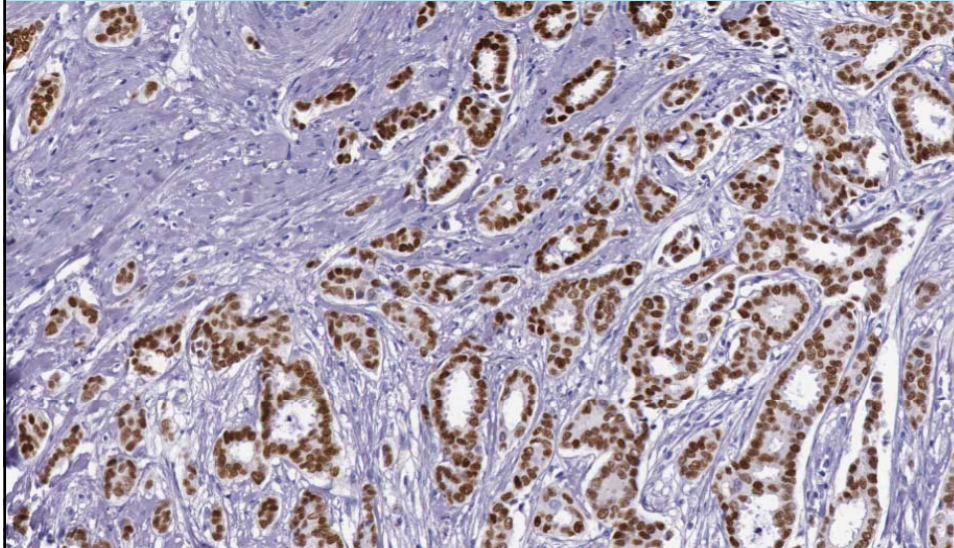
Osborne, C. K., M. G. Yochmowitz, et al. (1980). "The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer." Cancer 46(S12): 2884-2888.

ER i PgR i hormonska terapija raka dojke

ER (fmol/mg proteina)	Odgovor na HT (%)	ER i PgR	Odgovor na HT (%)
< 3	6	ER-PgR-	11
3-100	46	ER-PgR+	46
>100	80	ER+PgR-	27
		ER+PgR+	77

McGuire, W. L. (1978). "Steroid Receptors in Human Breast Cancer." Cancer Research 38(11 Part 2): 4289-4291.

Imunohistokemijsko određivanje ER i PgR



<https://www.proteinatlas.org/ENSG0000091831-ESR1/pathology/tissue/breast+cancer#img>

Imunohistokemijsko određivanje ER, PgR i HER2

- Uvedeno u kliničku praksu 90 godina prošlog stojeća (1990. prijelomna godina)
- Postupak široko dostupan
- Histokemijski ER+ dobar prediktivni čimbenik hormonske terapije
- Određuje ER α
- **Surogatna metoda za klasifikaciju raka dojke prema transkripcijskom profilu**
- Semikvantitativna metoda – nepotpuna kvantifikacija receptora.

Klasifikacija raka dojke prema molekularnim značajkama

Tip karcinoma	imunohistokemijska definicija		Vrsta terapije	5 g prež
Luminalni A	ER pozitivan HER2 negativan Ki67 < 20% PR > 20%		Hormonska	95%
Luminalni B	Luminalni B (HER2 negativan) ER pozitivan HER2 negativan Ki67 > 20% ili PR < 20%	Luminalni B (HER2 pozitivan) ER pozitivan HER2 pozitivan bilo koji Ki67 ili PR	Hormonska ± citotoksična Hormonska+ citotoksična+ anti-HER2	50%
HER2 pozitivan	ER i PR negativan HER2 pozitivan		Anti-HER2 + citotoksična	30%
Trostruko negativan	ER i PR negativan HER2 negativan		Citotoksična	30%

Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke, 2017

Hormonska rezistencija

ER+ tumori ne odgovaraju na hormonsku terapiju

Primarna – prije davanja hormonske terapije

Sekundarna – nakon davanja hormonske terapije

Hormonska rezistencija

ER+ tumori ne odgovaraju na hormonsku terapiju

Zašto nastaje?

Kako predvidjeti uspješnosti hormonske terapije u ER+ tumora?

Kako zaobići hormonsku rezistenciju?

Hormonska rezistencija

Zašto nastaje? - etiopatogeneza mnogostruka:

- Mutacije ER α gena
- Hetrogenitet tumora sa selekcijom hormonski rezistentnih stanica
- Epigenetičke promjene
- Interakcija s ER β
- Interakcija s membranskim ER receptorima
- Interakcija sa signalnim putovima čimbenika rasta
- Koregulatori ER gena
- RNA interferencija (miRNA, lncRNA)
- Mikrokoliš tumora
- Farmakogenomika

Hormonska rezistencija

Kako predvidjeti uspješnosti hormonske terapije u ER+ tumora?

- Novi prediktivni testovi koji će razlučiti ER+ hormonski ovisne i neovisne tumore

Kako zaobići hormonsku rezistenciju?

- Novi ciljani lijekovi

Steroidni receptori u raku dojke i precizna medicina

Danas

Stratificirana medicina

Budućnost

Precizna medicina

