

---

# Genforandringer i sarkomer

---

## DOKTORAVHANDLINGER

JEANNE-MARIE BERNER

Tumorbiologisk avdeling  
Institutt for Kreftforskning  
Det Norske Radiumhospital  
0310 Oslo

---

Kreftutvikling er et resultat av en rekke endringer av gener over tid, og i mange tilfeller dreier det seg om defekter i gener som koder for proteiner som styrer celledeling og celledød.

I avhandlingen ble genforandringer i sarkomer (ondartede støtte- og bindevevssvulster) studert. Resultatene viser at i en stor andel sarkomer er G1-kontroll av cellesyklus satt ut av spill ved flere mekanismer, bl.a. ved genamplifikasjon. Amplifikasjon er resultatet av en prosess som gir en økning av antall genkopier, og vil normalt innebære forhøyet ekspresjon av amplifiserte gener. Økt ekspresjon av gener som stimulerer cellevekst, vil kunne gi cellen en selektiv vekstfordel og være med på å utvikle cellen til en kreftcelle. Innen et amplifisert kromosomområde vil en rekke gener ha økt kopitall, og utfordringen ligger derfor i å kartlegge hvilke av de amplifiserte genene som er av størst betydning for kreftutviklingen. Omtrent 20 % av alle sarkomer har amplifikasjon av gener på den lange armen til kromosom 12 (12q12-15).

Avhandlingen viser at dette amplifiserte området er mer komplekst enn tidligere antatt, og at flere separate regioner kan være amplifisert samtidig. Resultatene tyder på at de viktigste amplifiserte genene innen dette området er MDM2, CDK4 og HMGIC. MDM2 og CDK4 koder for genprodukter som inngår i henholdsvis p53- og pRb-mediert vekstkontroll, og amplifikasjon og videre overekspresjon av disse genene vil dermed kunne føre til ukontrollert vekst. Konsekvensen av amplifikasjon av HMGIC er uviss siden den biologiske funksjonen ikke er fullt kartlagt. HMGIC koder for en transkripsjonsfaktor som trolig spiller en viktig rolle under vekst og/eller differensiering av mesenkymale celler. I flere prøver fant vi samtidig amplifikasjon og rearrangering av HMGIC som gav transkripter av endret størrelse. Et slikt transkript ble klonet, og

sekvensering viste et funksjonsprodukt hvor DNA-bindende sekvenser var satt sammen med en ukjent sekvens. Denne rearrangeringen likner det som er funnet for HMGIC i en rekke godartede støtte- og bindevevsvulster.

I den andre delen av avhandlingen ble omfanget av endringer i andre gener som er involvert i pRb-mediert vekstkontroll undersøkt, bl.a. CDKN2A. Det var tidligere rapportert tap av begge genkopier (homozygote delesjoner) av CDKN2A i en stor andel cellelinjer fra en rekke ulike tumorgrupper. Vi fant imidlertid at kun 7 % av våre sarkoprøver hadde homozygote delesjoner av dette genet. Derimot fant vi delesjoner og rearrangeringer av CDKN2A i 75 % av maligne perifere nervekjedesvulster (maligne schwannomer), sarkomer som er assosiert med sykdommen nevrofibromatose 1.

- *Avhandlingens tittel*
- Molecular studies of gene aberrations in human sarcomas
- Utgår fra
- Tumorbiologisk avdeling
- Det Norske Radiumhospital
- Disputas 21.1. 2000
- Universitetet i Oslo

---

Publisert: 10. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. juli 2026.