

PALB2-mutated human mammary cells display a broad spectrum of morphological and functional abnormalities induced by increased TGFβ signaling

Hanna Tuppurainen^{1,*}, Niina Laurila^{1,*}, Marjut Nätyнки¹, Leila Eshraghi^{1,2}, Anna Tervasmäki¹, Louisa Erichsen³, Claus Storgaard Sørensen³, Katri Pylkäs^{1,4}, Robert Winqvist^{1,**}, Hellevi Peltoketo^{1,**}

Cell Mol Life Sci, 10.4.2024.

Rintasyövälle altistavat *PALB2*-mutaatiot häiritsevät solujen toimintaa monin tavoin

PALB2-proteiinin toimintahäiriöt edistävät rintaepiteelisolujen muuttumista pahanlaatuisiksi heikentämällä niiden korjausmekanismeja ja lisäämällä niiden kykyä liikkua ja tunkeutua soluväliaineeseen. Transformoivan kasvutekijä beetan (TGFβ) toiminta vahvistuu mutatoitu-neissa soluissa.

PALB2-geenin ituratamutaatioiden kantajilla on yli seitsemänkertainen riski sairastua rinta-syöpään, ja heidän riskinsä sairastua muihinkin syöpiin on suurentunut. Kaksi viallista *PALB2*-alleelia perinyt henkilö sairastuu Fanconin anemiaan, jonka oireina ovat luuytimen vaurioituminen, kehityshäiriöt ja alttius erilaisille syöville.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, mitä alkuvaiheen solumuutoksia häiriintynyt *PALB2*-proteiinin toiminta aiheuttaa. Geenisaksien avulla muokattiin hyvänlaatuisen rintaepiteeli-solulinjan soluja mallintamaan *PALB2*-mutaatioita, ja lisäksi hyödynnettiin kolmiulotteista solukasvatusmallia. Kuten aikaisemminkin on havaittu, *PALB2*-mutatoiduissa soluissa oli enemmän DNA- ja kromosomivirheitä ja virheet korjautuivat huomommin kuin verrokki-soluissa. Nämä heikentävät genomien vakautta ja siten altistavat syövän kehittymiselle. Merkittävää oli, että jo osittainen *PALB2*-proteiinin toiminnan puute saattoi aiheuttaa haitallisia ominaisuuksia.

Yllättävää oli, että *PALB2*-mutatoiduilla soluilla oli myös muita syöväälle altistavia piirteitä.

Mutatoituneet solut kasvoivat kolmiulotteisessa mallissa syöpäsoluille tunnusomaisesti, ja niiden kyky liikkua ja tunkeutua soluväliaineeseen oli parantunut. TGFβ:n toiminnan vahvistuminen ja sytokeratiini 14:n (KRT14) ylituotto aiheuttivat osittain nämä pahanlaatuiset muutokset, ja estämällä näiden molekyylien toimintaa voitiin vastaavasti vähentää solujen syöpätyypillisiä piirteitä. Sekä TGFβ että KRT14 lisäävät tunnetusti varsinkin kolmoisnegatiivisen rintasyövän metastasointia ja lääkeresistenssiä, ja ensimmäistä vastaan onkin kehitteillä runsaasti estäjiä. *PALB2*-mutatoidujen solujen transkriptioprofiili paljasti myös muita uusia tekijöitä solujen pahanlaatuisten muutosten takana.

Havainnot tulee testata myös muissa tautimalleissa, mutta jo nykyisellään ne osoittavat, että *PALB2*-mutaatiot voivat aiheuttaa soluille useita syöpää edistäviä muutoksia – myös kasaantuvien geeni- ja kromosomivirheiden lisäksi. Näiden mekanismien ymmärtäminen voi tasoittaa tietä sopivien hoitokeinojen kehittämiselle. ■

¹Syöpägenetiikan ja -biologian laboratorio, syövän ja translationaalisen lääketieteen tutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Biocenter Oulu ja MRC Oulu, Oulun yliopisto;

²Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australia;

³Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), University of Copenhagen, Denmark; ⁴NordLab Oulu, Suomi

*samanarvoinen osuus, **samanarvoinen seniorikirjoittajuus