



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Fakultet for veterinærmedisin og biovitenskap
Institutt for sport- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2015, 15 stp
Fordypning smådyr

Mekanismene bak cytostatikaresistens og betydningen av mutasjon i MDR1- genet ved cytostatikabehandling

The mechanisms behind chemotherapy resistance and the importance of mutation in the MDR1 gene to chemotherapy treatment.

Forfattere: Marte Hauge og Ane Hofstad
Kull 2009

Veiledere: Lars Moe og Kristin W. Prestrud

Innhold

1. Forord.....	3
2. Sammendrag.....	4
3. Definisjoner og forkortelser	Feil! Bokmerke er ikke definert.
4. Innledning	Feil! Bokmerke er ikke definert.
5. Litteraturoversikt.....	Feil! Bokmerke er ikke definert.
5.1 Materiale og metoder	Feil! Bokmerke er ikke definert.
5.2 Resultater.....	Feil! Bokmerke er ikke definert.
5.2.1 Cytostatikaresistens.....	Feil! Bokmerke er ikke definert.
5.2.2 Cytostatikabehandling og bivirkninger ..	Feil! Bokmerke er ikke definert.
5.2.3 Mutasjon i MDR1-genet	Feil! Bokmerke er ikke definert.
6. Egne undersøkelser	Feil! Bokmerke er ikke definert.
6.1 Materiale	Feil! Bokmerke er ikke definert.
6.2 Metoder	Feil! Bokmerke er ikke definert.
6.3 Resultater.....	Feil! Bokmerke er ikke definert.
6.4 Diskusjon	Feil! Bokmerke er ikke definert.
6.5 Konklusjon	Feil! Bokmerke er ikke definert.
7. Takk til bidragsyttere	Feil! Bokmerke er ikke definert.
8. Summary	Feil! Bokmerke er ikke definert.
9. Referanser	Feil! Bokmerke er ikke definert.
10. Vedlegg 1.....	Feil! Bokmerke er ikke definert.

1. Forord

Gjennom studiet har vi blitt interessert i kreftforskning og utviklingen innen kreftmedisin. Det er et tema vi ønsker å fordype oss i av egen interesse, samtidig som vi synes det er viktig å ha en generell kunnskap på dette feltet for alle som arbeider med medisinske fag.

I følge folkehelseinstituttet vil 1/3 av alle nordmenn få diagnostisert kreft før fylte 75 år. Det er derimot ikke bare hos mennesker at kreft er et aktuelt tema, også blant hunder i Norge blir diagnostisering og behandling av kreft stadig vanligere.

I oppgaven har vi valgt å skrive om utvikling av cytotatikaresistens. Dette temaet har vi hatt lite undervisning om i løpet av studiet, og det er noe vi ønsker å vite mer om. Gjennom fordypningsoppgaven ønsker vi å sette fokus på problemet ved å gå gjennom noen av mekanismene bak årsakene til cytotatikaresistens.

Det er gjort og gjøres mye forskning på området innen humanmedisinen. Også innen veterinærmedisinen vet man at resistens ved cytotatikabehandling forekommer, og vi håper vår oppgave kan være til nytte for veterinærstudenter og andre som ønsker en innføring i temaet.

2. Sammendrag

Tittel: Mekanismene bak cytotatikaresistens og betydningen av mutasjon i MDR1-genet ved cytotatikabehandling.

Forfattere: Marte Hauge, Ane Hofstad

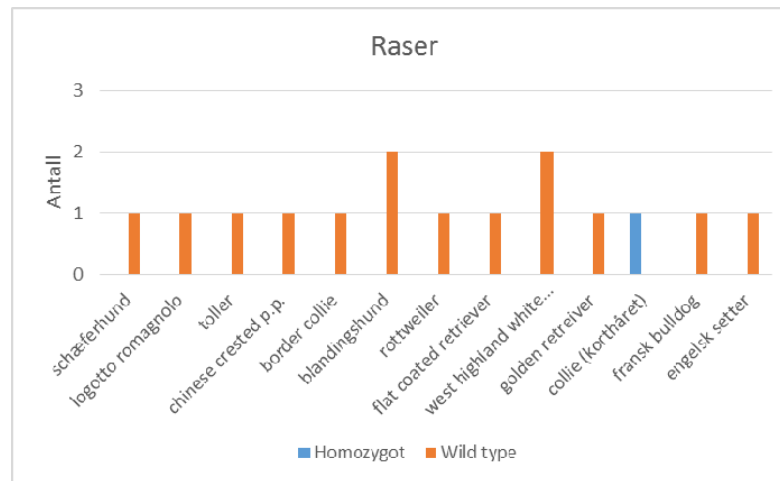
Veiledere: Lars Moe, Institutt for sports- og familiedyrmedisin. Seksjon for smådyrsykdommer.

Kristin Prestrud, veterinærkonsulent Norsk Kennel Klub.

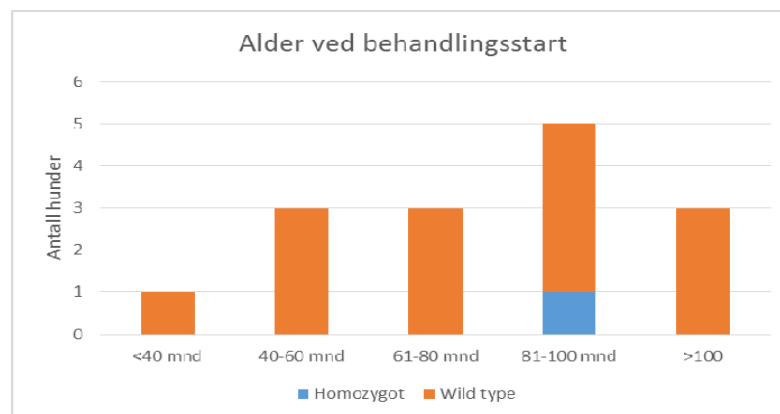
Den første delen av studien omhandler mekanismer bak utviklingen av cytotatikaresistens hos tumorceller, MDR1-mutasjon og bivirkninger ved cytotatikabehandling. Utvikling av cytotatikaresistens er et kjent problem innen medisin. I fordypningsoppgaven belyser vi faktorer i mikromiljøet og cellulære mekanismer av betydning for utviklingen av cytotatikaresistens. Her tar vi for oss både genetiske- og epigenetiske faktorer.

Andre del av oppgaven er et retrospektivt kohortstudium hvor vi undersøkte 15 hunder behandlet ved NMBU Veterinærhøyskolen fra 2011-2014 for å se etter en mulig sammenheng mellom mutasjon i MDR1-genet og utvikling av alvorlige bivirkninger ved cytotatikabehandling. Dette var hunder som hadde fått diagnosen malignt lymfom eller leukemi, og blitt behandlet med cytotatika ved smådyrsklinikken ved NMBU. Vi utførte PCR-analyser på blodprøver fra de 15 hundene for å kartlegge MDR1-status. Vi fant ingen vesentlig sammenheng som støttet hypotesen om en mulig korrelasjon mellom MDR1-mutasjon og bivirkningsgrad i vårt materiale, men en slik sammenheng kan likevel ikke utelukkes på grunn av et lavt antall hunder i vårt datamateriale. Ved gjennomgang av publikasjoner og kasusrapporter på området, kan det likevel virke som om det er en sammenheng. Vi mener derfor at hunderaser med kjent høy forekomst av MDR1-mutasjon med fordel kan gtestes før igangsetting av en eventuell cytotatikabehandling.

Id	Kjønn	Diagnose	MIBC1 status	Tidligere behandling	Behandlingsregime ved NMBU	Total behandling (mndr)	PLT	WBC	Nøytrofil	Lymfocytter	Andre bivirkninger i perioden	Alder ved behandlingssstart (mndr)	Alder ved avslutning (mndr)
	H	malignt lymfom	Wlic type		V(P)SV/D	5	440,5	11,175	1,2	2,6	pu/pd	65	71
	T	malignt lymfom	Wlic type		V-S-Lo	2	468,5	17,025	12,975	1,825	diare, cystitt	87	92
	T	kronisk leukemi	Wlic type			8	263,66	21,7	7,45	12,55	oppkast, diare, hud, alopeci, slapp	81	89
	T	malignt lymfom	Wlic type		La-D	1	561	12,2	7,5	1,25		85	-
	H	malignt lymfom	Wlic type		V-D.S.Lo.La VVSV-D	2	298,83	6,85	5,53	0,9		79	-
	T	akutt leukemi (ALL) (Malignt lymfom)	Wlic type										
	T	malignt lymfom	Wlic type		V6 (underdose) + P	1	231,66	10,86	2,7	7,8		97	-
	T	malignt lymfom	Wlic type		VSV/D	9	405,5	7,1	5,313	1,5	diare	73	83
	I	malignt lymfom	Wlic type		VSV/D	7	448,8	9,62	1,45	1,7	diare, pd, nedstemt	45	59
	T	malignt lymfom	Wlic type		La.V+P.D.S.V	3	224,75	9,02	6,73	1,3	alopesi, hud, cystitt, vekttap	52	-
	H	malignt lymfom	Wlic type		La.V.K+P.K	5	440,63	25,25	20,05	2,675	oppkast, ataxi, nedsett	169	174
	H	malignt lymfom	Wlic type		La.V+P.S.V.D	5	300,8	7,46	5,42	1,42	diare, oppkast, vekttap, oppkast, vekttap	36	-
	H	malignt lymfom	Homozygot S.		S.La+K+P.S.Lo	5	205,4	7,725	5,87	0,875	alopesi og sår i hud, diare, vekttap, peraly	97	102
	T	malignt lymfom	Wlic type		La+P.VS-D	8	615,4	11,178	9,12	2	diare, oppkast, pd, cystitt, vekttap	56	65
	H	malignt lymfom	Wlic type		V-S+D	6	449,13	7,7875	5,15	1,8875	alopesi, blodig diare, oppkast,	111	123
	H	malignt lymfom	Wlic type		La+VSV	1	480	8,3	6,025	1,5	diare, vekttap	110	-

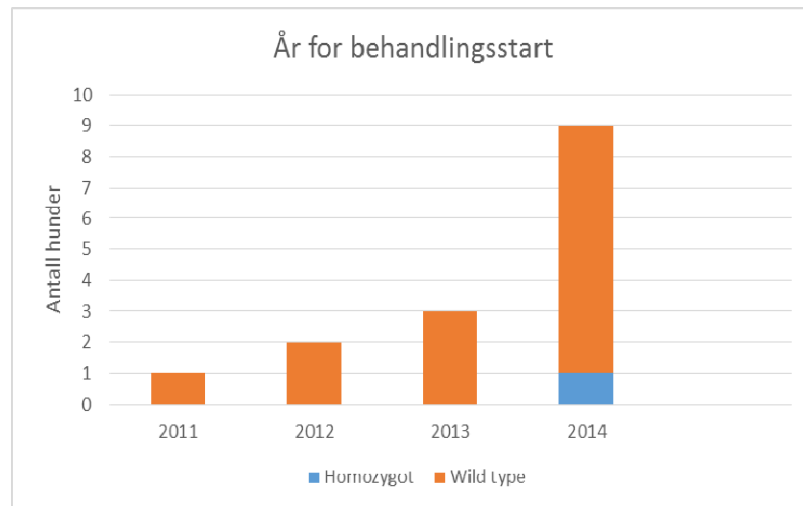


Figur 1a

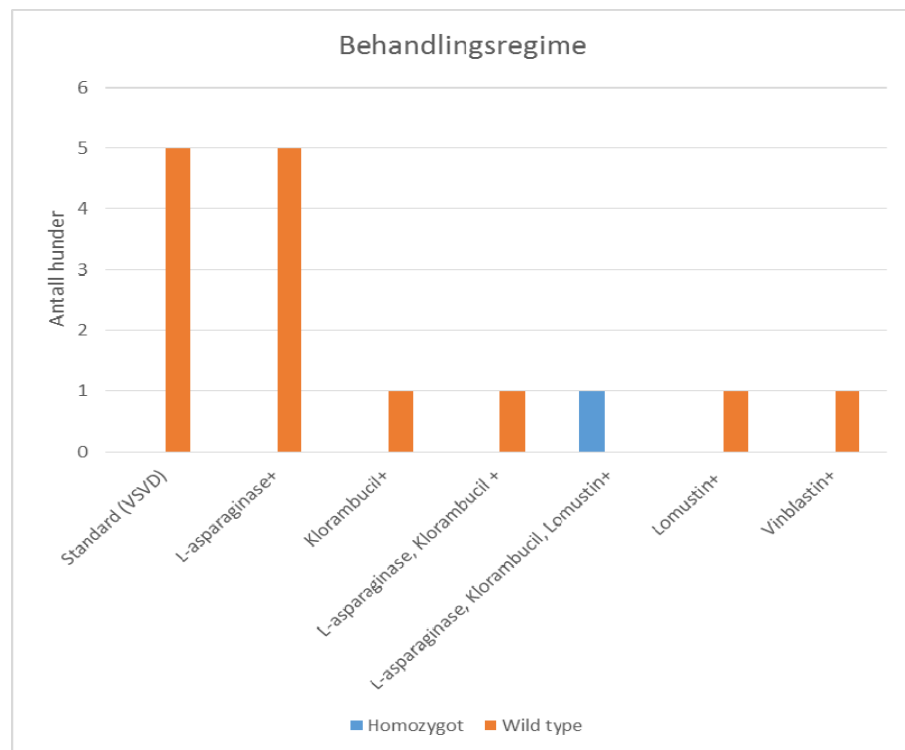


Figur 1b

Stolpediagrammene viser de 15 hundene i studiet fordelt etter rase (Figur 1a) og alder ved behandlingsstart (Figur 1b). Den homozygote hunden (hund nr.12 fra Tabell 1) vises i blått og de resterende hundene vises i oransje.

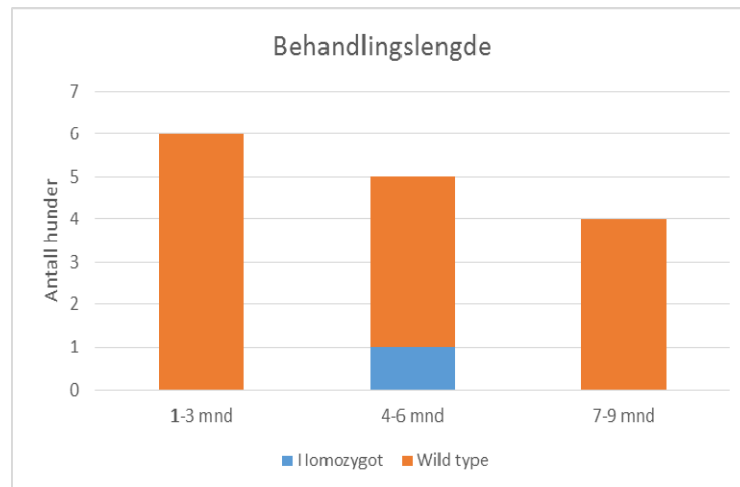


Figur 1c

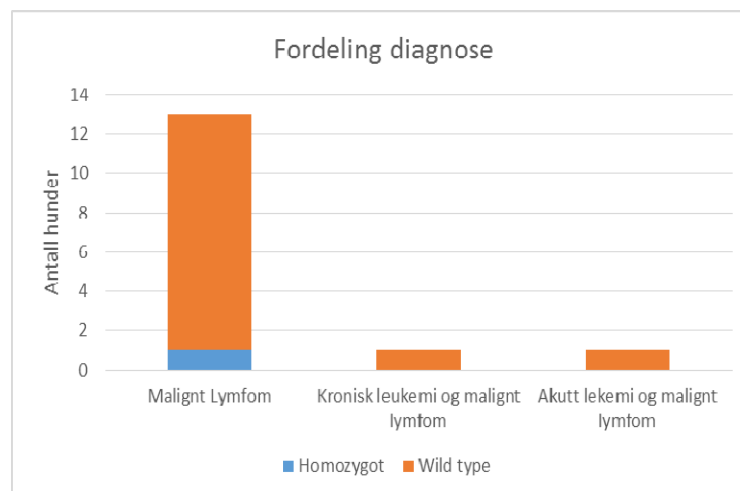


Figur 1d

Stolpediagrammene viser de 15 hundene i studien fordelt etter år for behandlingsstart (Figur 1c) og behandlingsregime (Figur 1d). Den homozygote hunden (hund nr.12 fra Tabell 1) vises i blått og de resterende hundene vises i oransje

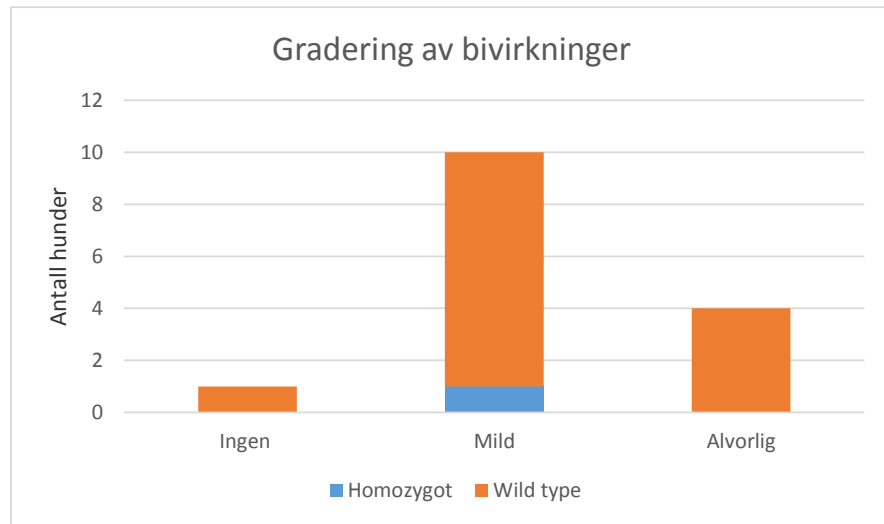


Figur 1e

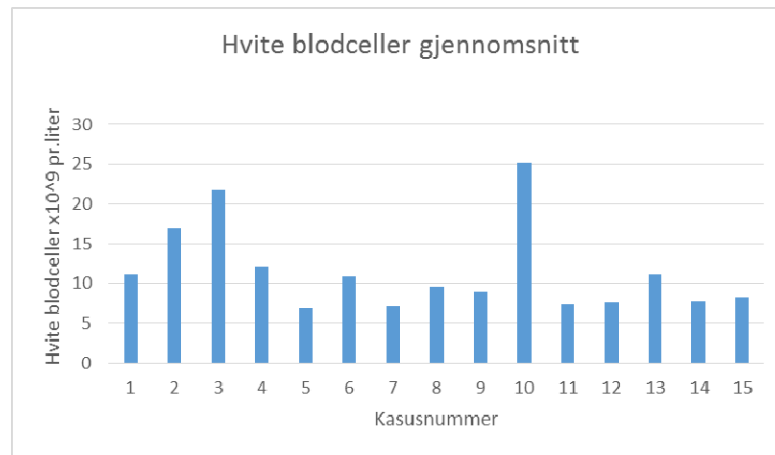


Figur 1f

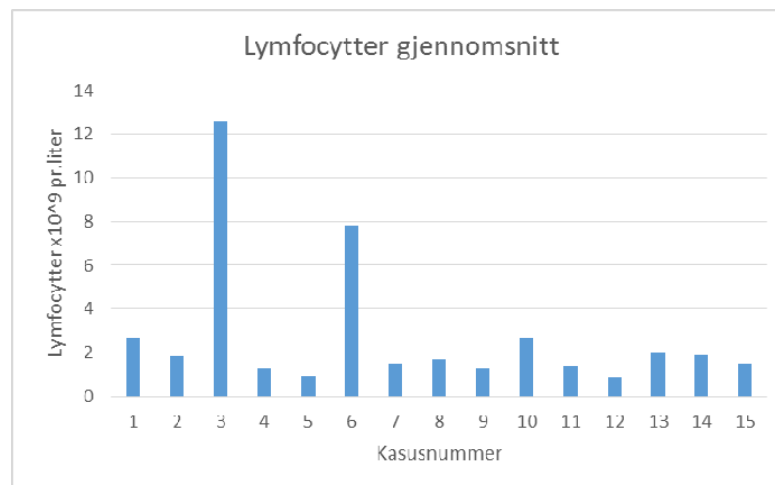
Stolpediagrammene viser de 15 hundene i studiet fordelt etter behandlingslengde (Figur 1e) og diagnose (Figur 1f). Den homozygote hunden (hund nr.12 fra Tabell 1) vises i blått og de resterende hundene vises i oransje

**Figur 2**

Stolpediagrammet viser de 15 hundene i studien fordelt etter grad av bivirkninger. Den homozygote hunden (hund nr.12 fra Tabell 1) vises i blått og de resterende hundene vises i oransje

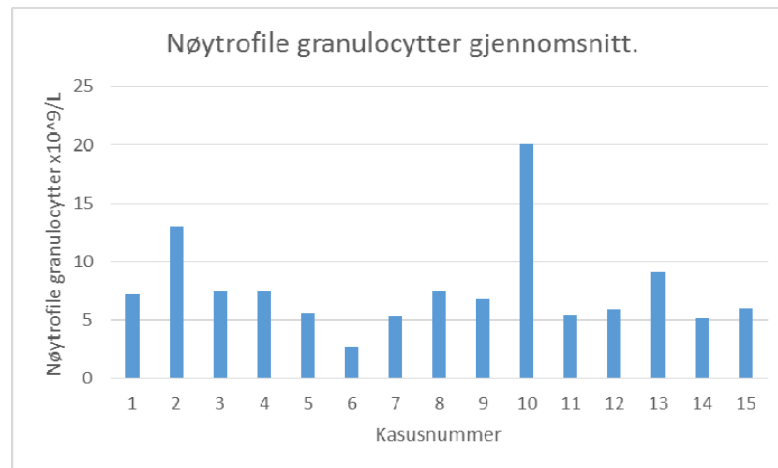


Figur 3a

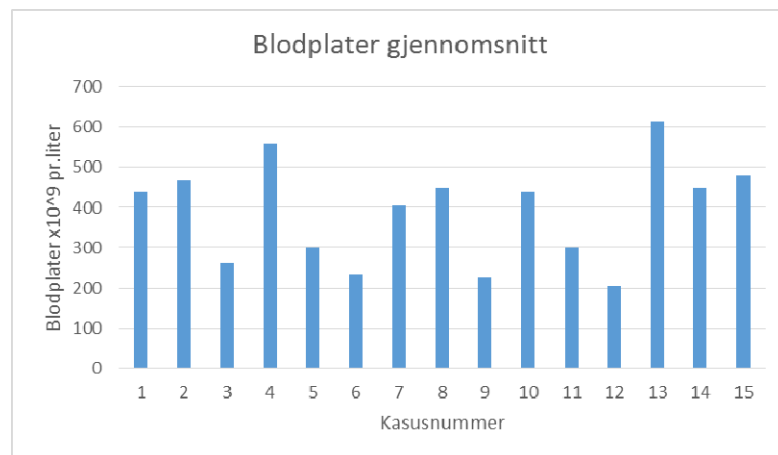


Figur 3b

Stolpediagrammene viser gjennomsnittsverdiene for hvite blodceller (Figur 3a) og lymfocytter (Figur 3b) for hver av de 15 hundene i studiet.

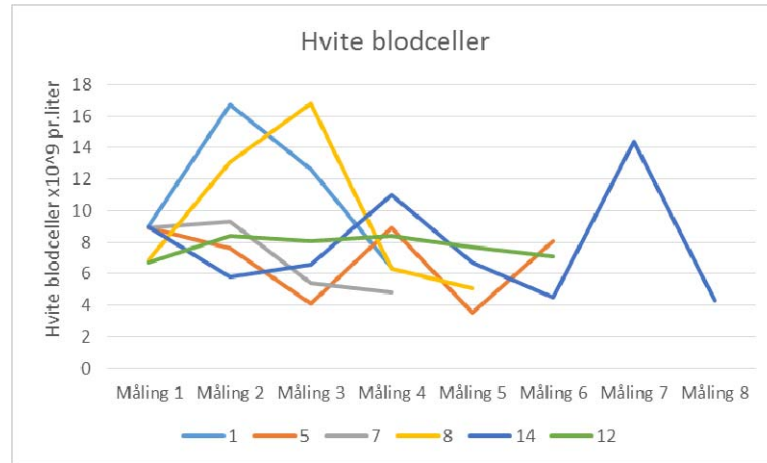
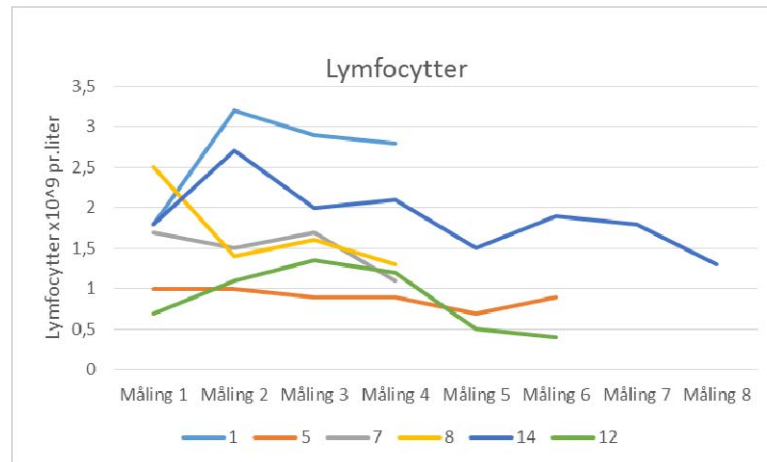


Figur 3c

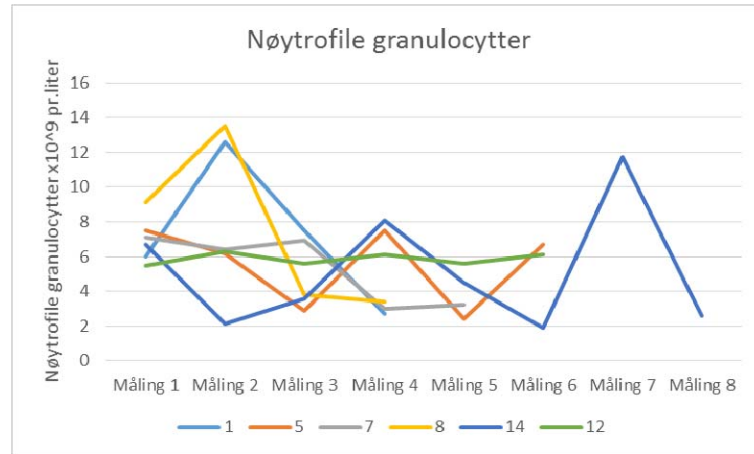


Figur 3d

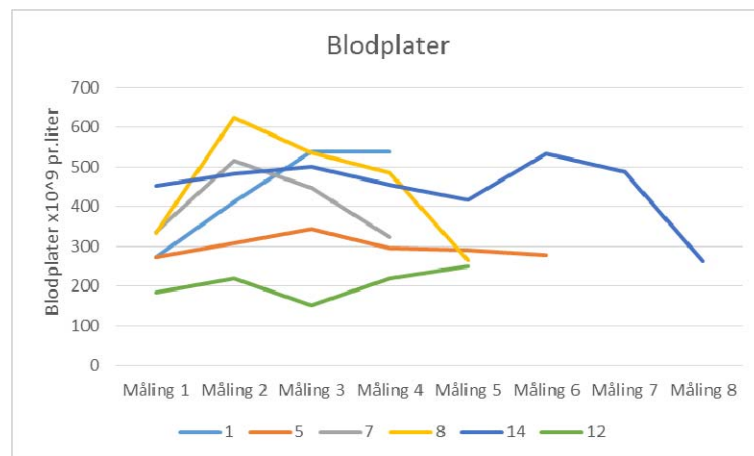
Stolpediagrammene viser gjennomsnittsverdiene for nøytrofile granulocytter (Figur 3c) og blodplater (Figur 3d) for hver av de 15 hundene i studiet.

**Figur 4a****Figur 4b**

Linjediagrammene viser verdiene for hvite blodceller (Figur 4a) og lymfocytter (Figur 4b) som individuelle målinger for de fem hundene som ble behandlet med standardprotokoll (hund nr. 1,5,7,8 og 14) og for den homozygote hunden (hund nr.12). Antallet tilgjengelige målinger varierer mellom hundene, men alle har hatt minimum fire målinger.

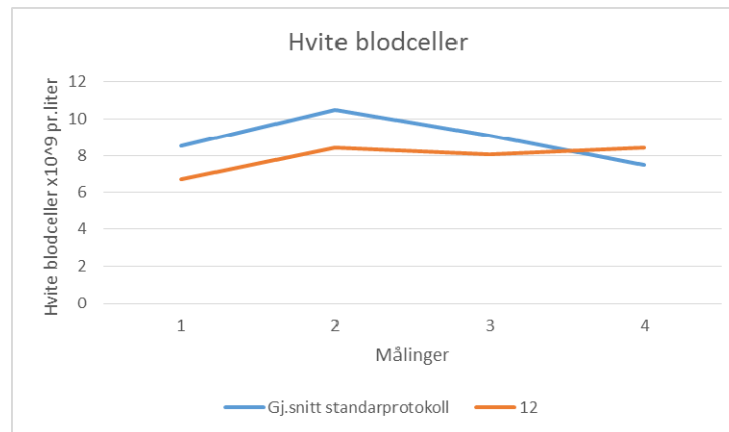
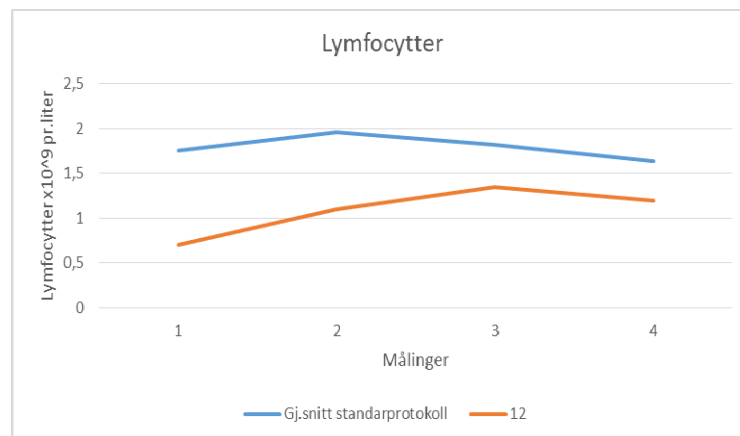


Figur 4c

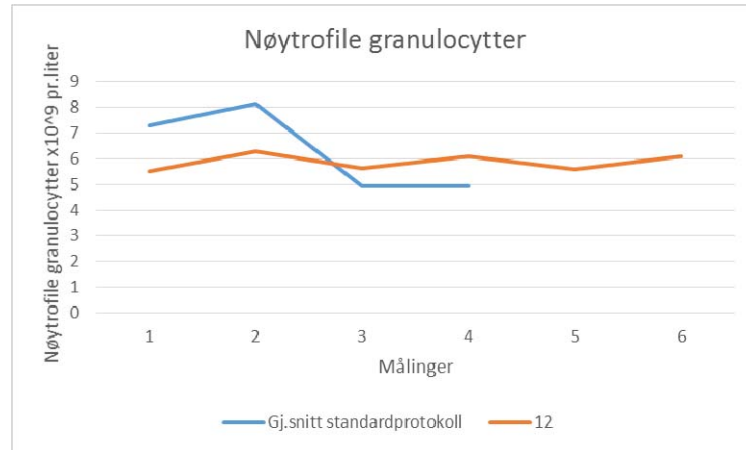


Figur 4d

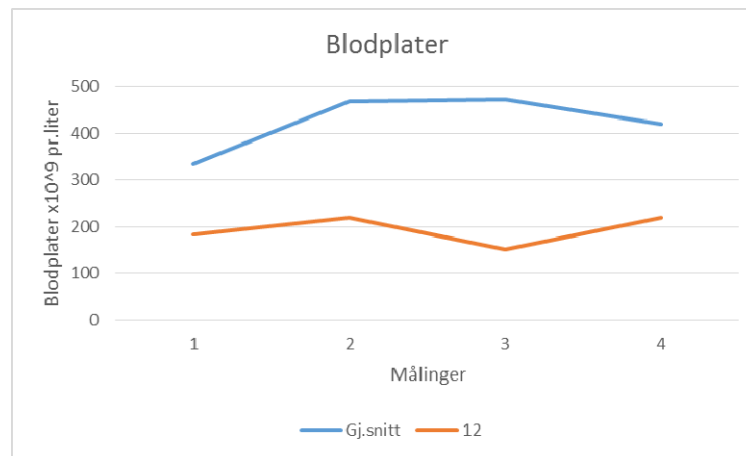
Linjediagrammene viser verdiene for nøytrofile granulocytter (Figur 4c) og blodplater (Figur 4d) som individuelle målinger for de fem hundene som ble behandlet med standardprotokoll (hund nr. 1,5,7,8 og 14) og for den homozygote hunden (hund nr.12). Antallet tilgjengelige målinger varierer mellom hundene, men alle har hatt minimum fire målinger.

**Figur 5a****Figur 5b**

Linjediagrammene viser gjennomsnittsverdiene for hvite blodceller (Figur 5a) og lymfocytter (Figur 5b) for gruppen med de fem hundene behandlet med standardprotokoll (blå linje) og den homozygote hunden (hund nr. 12, oransje linje) fra 1. til 4.måling.

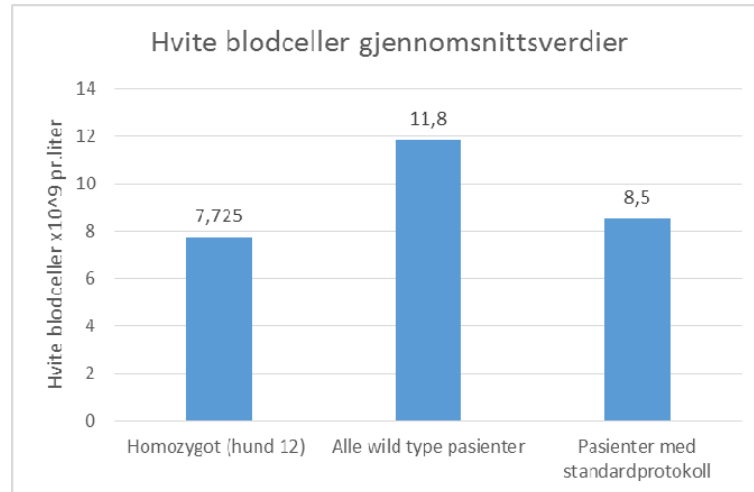
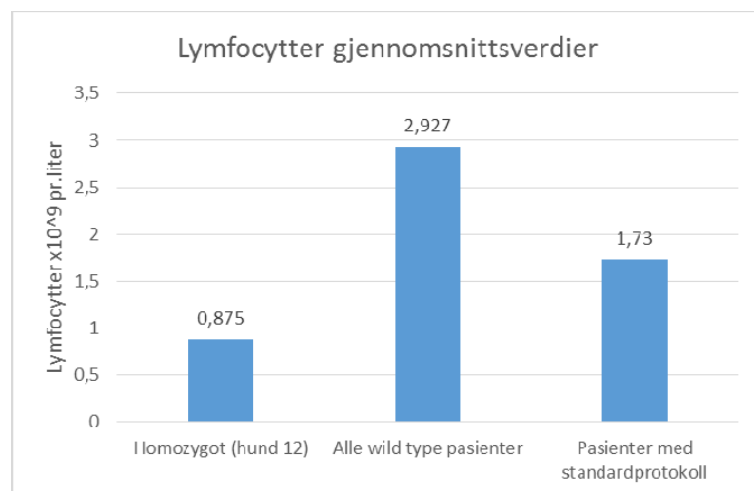


Figur 5c

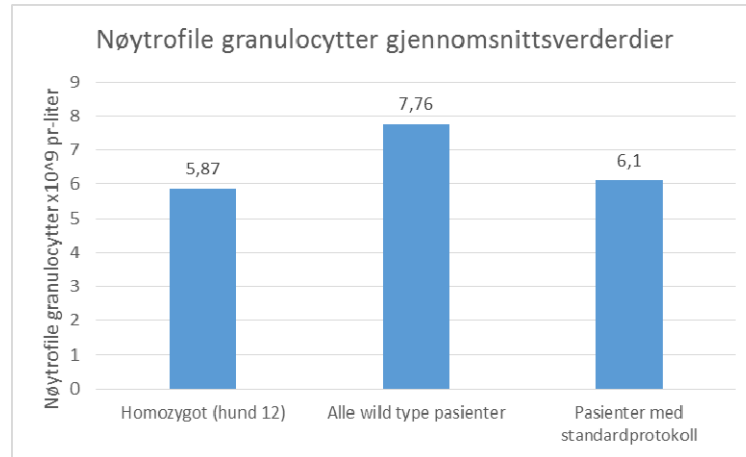
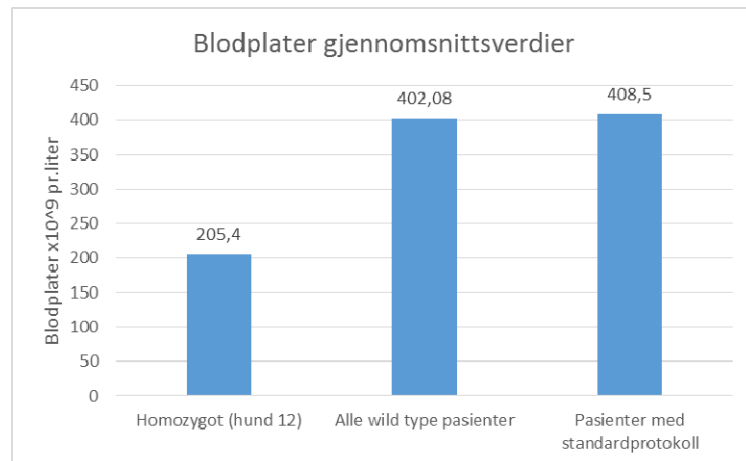


Figur 5d

Linjediagrammene viser gjennomsnittsverdiene for nøytrofile granulocytter (Figur 5c) og blodplater (Figur 5d) for gruppen med de fem hundene behandlet med standardprotokoll (blå linje) og verdiene for den homozygote hunden (hund nr. 12, oransje linje) fra 1. til 4. måling.

**Figur 6a****Figur 6b**

Stolpediagrammene viser gjennomsnittsverdiene for hvite blodceller (Figur 6a) og lymfocytter (Figur 6b) for tre ulike grupperinger av hundene i studiet, henholdsvis den homozygote hunden, alle «wild-type» pasienter og pasienter behandlet med standardprotokoll.

**Figur 6c****Figur 6d**

Stolpediagrammene viser gjennomsnittsverdiene for nøytrofile granulocytter (Figur 6c) og blodplater (Figur 6d) for tre ulike grupperinger av hundene i studiet, henholdsvis den homozygote hunden, alle «wild-type» pasienter og pasienter behandlet med standardprotokoll.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no

Medforfattererklæring (en pr student)

Som medforfattere for følgende fordypningsoppgave:

Mekanismene bak cytotatikaresistens og betydningen av mutasjon i MDR1- genet ved cytotatikabehandling

Skrevet av:

Marte Hauge og Ane Hofstad

Bekrefter vi at følgende student:

Ane Hofstad

har bidratt i arbeidet med over nevnte fordypningsoppgave som angitt i tabellen under:

Vancouver-kriterier*		Er dette kriteriet oppfylt for denne studenten? (Ja eller Nei)	Denne studentens bidrag i denne delen av oppgaven er (omtrentlig %andel)
1 (a, b eller c) og 2 (a eller b) og 3 må være oppfylt for å kvalifisere til forfatterskap for en vitenskapelig artikkel			
1a	Vesentlig bidrag til ide og planlegging av oppgaven	Ja	50 %
1b	Vesentlig bidrag til å framskaffe de data oppgaven bygger på	Ja	50 %
1c	Vesentlig bidrag i analyse og tolkning av data	Ja	50 %
2a	Vesentlig bidrag i skriveprosessen	Ja	50 %
2b	Kritisk evaluering av innholdet i oppgaven	Ja	50 %
3	Gjennomlesing og godkjenning av den endelige versjon av oppgaven	Ja	50 %

Merknader:

Dato, navn, signatur og mobiltelefon til alle forfatterne:

Dato:	Navn:	Signatur:	Mob:
	Marte Hauge	<i>Marte Hauge</i>	92232965
	Ane Hofstad	<i>Ane Hofstad</i>	48074464

*Medforfattererklæringen er laget med utgangspunkt i *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org/index.html>)

Medforfattererklæring (en pr student)

Som medforfattere for følgende fordypningsoppgave:

Mekanismene bak cytotastikaresistens og betydningen av mutasjon i MDR1- genet ved cytotastikabehandling

Skrevet av:

Marte Hauge og Ane Hofstad

Bekrefter vi at følgende student:

Marte Hauge

har bidratt i arbeidet med over nevnte fordypningsoppgave som angitt i tabellen under:

Vancouver-kriterier*		Er dette kriteriet oppfylt for denne studenten? (Ja eller Nei)	Denne studentens bidrag i denne delen av oppgaven er (omtrentlig %andel)
1 (a, b eller c) og 2 (a eller b) og 3 må være oppfylt for å kvalifisere til forfatterskap for en vitenskapelig artikkel			
1a	Vesentlig bidrag til ide og planlegging av oppgaven	Ja	50 %
1b	Vesentlig bidrag til å framskaffe de data oppgaven bygger på	Ja	50 %
1c	Vesentlig bidrag i analyse og tolkning av data	Ja	50 %
2a	Vesentlig bidrag i skriveprosessen	Ja	50 %
2b	Kritisk evaluering av innholdet i oppgaven	Ja	50 %
3	Gjennomlesing og godkjenning av den endelige versjon av oppgaven	Ja	50 %

Merknader:

Dato, navn, signatur og mobiltelefon til alle forfatterne:

Dato:	Navn:	Signatur:	Mob:
	Marte Hauge	<i>Marte Hauge</i>	92232965
	Ane Hofstad	<i>Ane Hofstad</i>	48074464

*Medforfattererklæringen er laget med utgangspunkt i *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org/index.html>)