



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

BRCA1- ja BRCA2- mutaatioiden aiheuttama syöpäalttius

Riina Katajala

Turun yliopisto

Biologian laitos

Biologian tutkinto-ohjelma (Fysiologia ja genetiikka)

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

27.4.2025

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma, 16 s.

Biologian laitos

Katajala, Riina: BRCA1- ja BRCA2- mutaatioiden aiheuttama syöpäalttius

Fysiologia ja genetiikka

Huhtikuu 2025

BRCA1- ja BRCA2-geeneillä on ratkaiseva merkitys genomien stabiilisuuden ylläpidossa. Niiden koodaamat proteiinit osallistuvat DNA:n kaksijuosteisten katkoksen korjaamiseen homologisen rekombinaation kautta. Kaksijuosteisten katkoksen korjaamattomuus altistaa solun vakaville vaurioille, ja voi johtaa kasvainten kehitykseen. Kyseisten geenien mutaatiot aiheuttavat alttiuden etenkin rinta- ja munasarjasyövän synnylle, mutta lisäävät riskiä myös muiden syöpätyyppien, kuten eturauhas- ja haimasyövän kehittymiselle. BRCA-mutaatiot johtavat yleensä proteiinin toiminnan osittaiseen tai täydelliseen menetykseen, mikä häiritsee DNA:n vauriovasteen toimintaa ja kasvattaa mutaatiokuormaa. BRCA-mutaatiot ovat vahvasti perinnöllisiä, ja niitä esiintyy samassa suvussa yleensä useammalla henkilöllä. BRCA-mutaatioita esiintyy normaalia enemmän tietyissä isolaattiväestöissä kuten islantilaisten ja aškenasijuutalaisten keskuudessa.

Mutaatioiden tunnistaminen ajoissa on ratkaisevan tärkeää syövän ennaltaehkäisyssä ja oikean hoitomuodon löytämisessä. BRCA-mutaatioiden hoidossa käytettävät PARP-estäjät perustuvat synteettisen letaalisuuden aiheuttamiseen BRCA-mutatoituneissa soluissa. PARP-estäjät vaikuttavat yksijuosteisia katkoksia korjaaviin PARP-entsyymeihin estäen niiden korjausmekanismien. Molempien korjausmekanismien toimimattomuus johtaa solussa vaurioiden kasaantumiseen ja lopulta solukuolemaan, jolloin nopeasti jakautuvien syöpäsolujen jakautuminen pysähtyy. Kyseessä on kohdennettu hoitomuoto, joka ei häiritse normaalien solujen jakautumista. PARP-estäjät, kuten olaparibi ja niraparibi ovat osoittaneet merkittävää tehoa etenkin rinta-, munasarja ja eturauhassyövän hoidossa. Näiden käytöstä on saatu lupaavia tuloksia myös muissa syöpätyypeissä, joissa ilmenee homologisen rekombinaation toimintahäiriö.

Avainsanat: BRCA1, BRCA2, BRCA-mutaatiot, PARP, PARP-estäjät

Sisällys

1	JOHDANTO.....	4
2	BRCA1- JA BRCA2-GEENIEN RAKENNE JA KESKEISET TEHTÄVÄT	5
2.1	BRCA1- ja BRCA2 -geenien rakenne.....	5
2.2	BRCA1- ja BRCA2-geenien koodaamien proteiinien tehtävät solussa	7
3	MUTAATIOIDEN JA SYÖPÄALTTIUDEN KEHITTYMINEN	9
3.1	Mutaatioiden syntymekanismi sekä yleiset mutaatiotyypit.....	9
3.1.1	Perinnöllisyys ja diagnostiikan merkitys	10
3.1.2	Perustajavaikutus	11
3.2	Mutaatioiden aiheuttamat syöpätyypit	12
3.2.1	Syöpätyyppien yleisyys	13
4	PARP-ESTÄJIEN KÄYTTÖ HOITOMUOTONA	14
4.1	PARP-entsyymin toiminta solun DNA-vauriovasteessa	14
4.2	PARP-estäjien mekanismi	16
4.2.1	PARP-estäjien resistenssi.....	17
4.3	Tunnetut valmisteet ja kliininen käyttö	17
5	YHTEENVETO	19
6	LÄHTEET	20

1 JOHDANTO

Yksi merkittävimmistä syöpää aiheuttavista tekijöistä ovat mutaatiot syövän syntyä ehkäisevissä kasvunrajoitegeeneissä. Näillä kasvunrajoitegeenien koodaamalla proteiineilla on solussa useita solutoimintojen säätelyyn liittyviä tehtäviä kuten solusyklin säätely, DNA:n korjausmekanismit sekä apoptoosin eli solukuoleman indusointi. DNA-juoste on erityisen altis mutaatioille replikaation aikana, jossa kaksijuosteisen DNA:n kaksoiskierre puretaan ennen mitoosiin tai meioosiin siirtymistä, ja syntesoidaan uusi juoste tytärsoluihin. Kun mutaatiot kohdistuvat ituradan soluihin, ne voivat periä myös jälkeläisille.

Tällä hetkellä erityisenä kiinnostuksen kohteena ovat syöpäalttiuserien BRCA1 ja BRCA2. Kyseiset BRCA1- ja BRCA2-geenit toimivat keskeisinä säätelijöinä DNA:n kaksijuosteisten katkoksen korjaamisessa homologisen rekombinaation kautta. Näiden kahden geenin toiminnan selvittäminen on erityisen tärkeää kyseisten geenien mutaatioista aiheutuvien syöpätyyppien ennaltaehkäisyssä. Perittyä syöpäalttiutta on syytä epäillä etenkin, jos syöpätapauksia esiintyy useammilla saman suvun nuorilla naisilla. Vaikka perittyä rintasyöpäalttiutta on tutkittu jo kauan, on BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatiosta aiheutuvien syöpätyyppien kehittymistä alettu tutkia runsaammin vasta viime vuosina, kun kiinnostus hoitomuotojen kehittämiseen on lisääntynyt.

Mutaatioiden tunteminen on keskeisessä asemassa, kun kehitetään mutaation aiheuttamille syöville sopivia hoitomuotoja. Lääketutkimuksissa kiinnostus on kohdistunut PARP-estäjiin (poly(ADP-riboosi)polymeraasi-inhibiittoreihin), jotka estävät PARP-entsyymien toiminnan. Kyseiset entsyymit ovat osallisia DNA:n yksijuosteisten katkoksen korjaamisessa, ja niiden toiminnan estäminen johtaa kohdennetusti solukuolemaan sellaisissa soluissa, joissa on homologisen rekombinaation toimintahäiriö. Tässä tutkielmassa tarkastelen BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatioita sekä niiden merkitystä erityisesti rinta- ja munasarjasyövän kehityksessä, vaikka käyn ohimennen läpi myös muita syöpätyyppejä. Tarkastelen erillisessä luvussa PARP-estäjien käyttöä näiden geenien mutaatioiden aiheuttamien eri syöpätyyppien hoidossa.

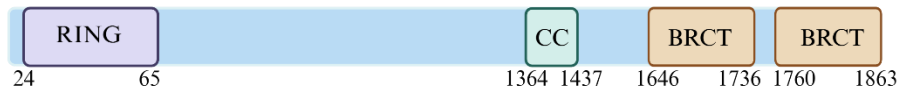
2 BRCA1- JA BRCA2-GEENIEN RAKENNE JA KESKEISET TEHTÄVÄT

Jotta saadaan käsitys BRCA1- ja BRCA2 -geenien mutaatioista ja syövän kehittymisestä, on syytä tehdä lyhyt katsaus BRCA1- ja BRCA2 -geenien normaaliin rakenteeseen ja toimintaan. Molemmat geenit on onnistuttu sekvensoimaan täysin, mikä helpottaa huomattavasti geenien toiminnan tutkimista. Tutkimuksen kannalta on tärkeä havainto, että geenien rakenne ja toiminnallisuuskin eroavat huomattavasti toisistaan. Geenin rakenteesta ja toiminnasta ei voida siis tehdä päätelmiä toisen BRCA-geenin perusteella, vaikka geneille onkin yhteistä alttius samaan tautiriskiin.

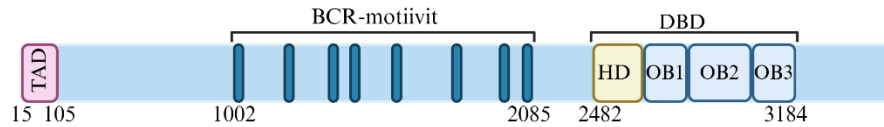
2.1 BRCA1- ja BRCA2 -geenien rakenne

BRCA1-geenin sijainti on paikannettu kromosomiin 17 alueelle q21 eli kyseisen kromosomin pitkän käsivarren alueelle 21. Sekvensoinnissa on havaittu BRCA1-geenin sisältävän 43 044 294 – 43 125 482 emäsparia (bp) ja 24 eksonia. Tämän geenialueen koodaama proteiini Breast cancer type 1 susceptibility protein (BRCA1) koostuu yhteensä 1863 aminohaposta (aa) ja sisältää eri tyyppin domeeneja (Kuva 1a). N-terminaalinen Really Interesting New Gene (RING) -domeeni sisältää säätelyproteiineille tyypillisen sinkkisormimuodostelman, jonka tehtävänä on osallistua kohde-DNA:n tunnistamiseen. Seriiniklusteridomeeni (eng. Serine-Rich Domain, SCD) ja aktivaatiodomeenien yhteistoiminnalle olennainen Coiled-Coil-domeeni (CC) (Ismail ym. 2024) sijaitsevat BRCA1:n keskiosassa C-terminaalisella puolella. Coiled-Coil-domeeni mahdollistaa sitoutumisen PALB2-proteiinin kanssa, mikä on tärkeä vuorovaikutus homologisessa rekombinaatioissa (Pulver ym. 2021). Lisäksi BRCA1-proteiini sisältää kaksi C-terminaalista domeenia (BRCT), jotka mahdollistavat fosforyloidun seriini-X-X-fenyylialaniinin (S-X-X-F) tunnistamisen ja liittymisen erityisesti niihin proteiineihin, jotka myös avustavat DNA-vaurion korjaamisessa (Dias Nunes ym. 2023). BRCT-domeenit ovat konservoituneimmat alueet BRCA1-proteiinissa ja vastaavat suurimmasta osasta syöpään johtavista mutaatioista (Ismail ym. 2024).

a) BRCA1



b) BRCA2



Kuva 1. BRCA1- ja BRCA2-geenien rakenne. a) BRCA1-geenin eri domeenien organisoituminen. Kuva on mukailen Ismail ym. artikkelin kuvaa 1. N-terminaalisisä päässä RING-domeeni alueella 24-65aa, CC-domeeni alueella 1364-1437aa sekä C-terminaalisisä päässä BRCT-domeenit alueilla 1646—1736aa ja 1760-1863aa. b) BRCA2-geenin toiminnan kannalta oleellisimmat domeenit. Kuva on mukailen Dias Nunes ym. kuvaa 1 sekä Andreassen ym. kuvaa 1. N terminaalisisä päässä TAD-domeeni alueella 15-105aa, kahdeksan BCR-motiivia alueella 1002-2086aa sekä C-terminaalisisä päässä DBD-domeeni alueella 2482-3184aa.

BRCA2-geeni sijaitsee kromosomissa 13 alueella q12-13 eli pitkän käsivarren alueella 12-13. Geenialue sisältää 32 315 479 - 32 399 671 emäsparia (bp) ja yhteensä 27 eksonia. BRCA2-geenin koodaama proteiini Breast Cancer Type 2 Susceptibility Protein (BRCA2) koostuu 3418 aminohaposta. Kyseisen geenin toiminnan kannalta tärkeimpiin domeeneihin kuuluvat N-terminaalinen Transcriptional Activation Domain (TAD), kahdeksan BCR motiivia ja DNA Binding Domain (DBD) C-terminaalisisä alueella (Kuva 1b). N-terminaalinen TAD mahdollistaa vuorovaikutuksen BRCA2- ja PALB2 -proteiinien välillä, joka on keskeinen vuorovaikutus BRCA2-geenin toiminnan kannalta DNA-vaurioiden korjaamisessa. BCR-motiivit saavat aikaan liittymisen monomeeriseen RAD51-proteiiniin, joka edelleen mahdollistaa DNA:n homologisen rekombinaation. DBD puolestaan aikaansaa BRCA2-proteiinin liittymisen yksi- ja kaksijuosteiseen DNA:han. (Dias Nunes ym. 2023)

2.2 BRCA1- ja BRCA2-geenien koodaamien proteiinien tehtävät solussa

BRCA-geeneillä on tehtävä toimia syövän kasvurajoitegeneinä geenien koodaamien proteiinien kautta, jotka osallistuvat DNA:han kohdistuneiden vaurioiden korjaamiseen. Vaurion DNA:han voi aiheuttaa esimerkiksi juosteeseen kohdistunut ionisoiva säteily, UV-säteily tai erilaiset kemialliset tekijät (Ismail ym. 2024). DNA:n kaksijuosteiset katkokset ovat erityisen vakavia ja kriittisiä solun normaalin toiminnan kannalta, sillä vaurion korjauksessa ei voida käyttää vastakkaista juostetta mallina, minkä vuoksi korjaaminen monimutkaistuu ja mutaatoriski kasvaa. BRCA1- ja BRCA2-proteiinien tärkein tehtävä on korjata tämänkaltaisia spontaanisti syntyneitä vaurioita ja siten ylläpitää genomien eheyttä. Lisäksi molemmat geenit ovat osallisena alkion kehityksessä ja transkription säätelyssä (Welsh ym. 2000).

DNA:n kaksijuosteisia katkoksia korjataan pääasiassa ei-homologisten päiden yhdistämiseen (eng. non-homologous end joining, NHEJ) ja homologiseen rekombinaatioon (eng. homologous recombination, HR) perustuvilla mekanismeilla. NHEJ on näistä korjausmekanismeista yleisempi, mutta epätarkempi. Virhe NHEJ-korjausmekanismissa voi johtaa esimerkiksi kromosomitranslokaatioon (Kansikas ym. 2017), mikä lisää genomien epävakautta ja voi altistaa syövän synnylle. BRCA1 ja BRCA2 hyödyntävät kaksijuosteisen katkoksen korjauksessa homologiseen rekombinaatioon perustuvaa mekanismia, joka perustuu sisarkromatidin ehjän juosteen käyttämiseen mallina, jolloin mekanismi on lähes virheetön. Vaikka BRCA1- ja BRCA2-geenien koodaamat proteiinit ovat molemmat osallisena kaksijuosteisten DNA-katkosten korjauksessa, on niillä korjausprosessissa eri tehtävät.

BRCA1-proteiinin päätehtävä on ylläpitää genomien stabiiliutta olemalla osana kolmea eri proteiini-kompleksia, jotka kykenevät tunnistamaan DNA:han kohdistuneet kaksijuosteiset katkokset, ja käynnistämään homologiseen rekombinaatioon perustuvan korjausmekanismin eri vaiheet. Ensimmäisenä BRCA1 tunnistaa ja kiinnittyy RAP80-makrokompleksin kautta kaksijuosteisen katkoksen histoniproteiineihin. Toinen vaiheista liittyy kaksijuosteisen katkoksen prosessointiin, johon vaaditaan BRCA1-proteiinin vuorovaikutus CtIP-proteiinin sekä MRE11-RAD50-NBS1 (MRN)-kompleksin kanssa. Kolmas vaihe puolestaan liittyy DNA-vaurion korjausprosessiin, joka tapahtuu BRCA1-BACH1-kompleksin kautta. BRCA1-proteiinilla on DNA-vaurioiden korjaamisen lisäksi myös tehtäviä, jotka liittyvät erityisesti geenien säätelyyn yhdessä muiden proteiinien kanssa. Esimerkiksi BRCA1-BARD1-OLA1-kompleksi toimii sentrosomien lukumäärän säätelijänä. (Roy ym. 2012; Takaoka & Miki

2018) BRCA1 on myös osallisena muun muassa solusyklin etenemisessä, apoptoosin indusoimisessa sekä steroidihormonien vasteessa (Rosen ym. 2006).

BRCA2- proteiini toimii homologisessa rekombinaatiossa välittäjäproteiinin tavoin ohjaamalla RAD51-rekombinaasientsyymien toimintaa kaksijuosteisten DNA-katkosten korjauksessa (Ismail ym. 2024). RAD51:n tehtävä on katalysoida pariutumisen homologisen DNA-sekvenssin kanssa, jolloin solut voivat käyttää sisarkromatidin ehjää juostetta mallina vaurioiden korjaamisessa (Fradet-Turcotte ym. 2016). Tämä tapahtuu siten, että RAD51 polymerisoituu vauriokohdassa yksijuosteiseen DNA:han muodostaen RAD51-filamentteja (Fradet-Turcotte 2016), mikä mahdollistaa homologisen DNA:n etsimisen ja lopulta juostenvaihdon. RAD51-filamenttien muodostumista edeltää DNA:n kaksijuosteisen katkoksen 3'-päiden prosessointi, jolloin RAD51-entsyymillä on yksijuosteinen sitoutumiskohta. Holloman (2011) mukaan sitoutumiseen tarvitaan RAD52-proteiinin apua, koska RAD51:n sitoutumista yksijuosteiseen DNA:han estää RPA-proteiini (Replication Protein A). RAD52 syrjäyttää RPA:n ja edistää RAD51-filamenttien muodostumista avustamalla RAD51:n sitoutumista. RAD51 siis sitoutuu yksijuosteiseen DNA:han (ssDNA) BRCA2-proteiinin ja RAD52-proteiinin avustamana juosteessa olevan vaurion kohdalla, mikä johtaa ssDNA:n tunkeutumiseen homologisen sisarkromatidin DNA-juosteen sisään (eng. strand invasion). Tästä puolestaan seuraa juostenvaihto ja vauriokohdan korjaantuminen ehyen DNA:n avulla. Ilman toimivaa BRCA2-geeniä RAD51 ei pääse sitoutumaan vauriokohtaan, eikä juosteiden vaihtoa siten katalysoida, joten BRCA2-geenillä on suuri merkitys kaksijuosteisten DNA-katkosten korjaamisessa homologisen rekombinaation kautta.

Luvun alussa mainittiin BRCA-geenien koodaamien proteiinien osallistuminen alkionkehitykseen. Vaikka BRCA-geeneistä puhutaan rintasyöpäalttiusgeeneinä, ei pidä unohtaa, että niillä on soluissa hyvin moninaisia tehtäviä. Esimerkiksi (Fradet-Turcotte ym. 2016) nostavat esille kirjallisuuskatsauksessaan tutkimuksen, jossa on osoitettu, että BRCA2-poistogeenisyys johtaa hiirillä ennenaikaiseen kuolemaan alkionkehityksessä. Näin käy myös BRCA1-poistogeenisillä hiirillä, mikä kertoo näiden geenien kriittisyydestä alkionkehityksen eri vaiheissa. Alkionkehityksessä lukuisat solunjakautumiset tekevät alkion genomista alttiin häiriöille, jotka voivat kyllä vaikuttaa syöpäriskiä, mutta vasta myöhemmällä iällä. Alkionkehityksessä genomien säilyttäminen korostuu, koska häiriöt solunjakautumisessa voivat johtaa vakaviin kehityksellisiin ongelmiin. Lori C. Gowen ym.

(1996) kirjoittavat artikkelissaan, että hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu BRCA1-geenin häiriön johtaneen alkion hermostoputken kehityshäiriöihin. Tämä on osoitus siitä, että BRCA-geenien häiriöiden seuraukset eivät rajoitu ainoastaan syöpäriskiin.

3 MUTAATIOIDEN JA SYÖPÄALTTIUDEN KEHITTYMINEN

Tiedetään, että BRCA1- ja BRCA2-geenien aikaansaama syöpäalttius on peräisin näiden geenien mutaatioista, joita aiheuttavat erilaiset tekijät. Lisäksi syöpäalttius on vahvasti perinnöllinen, sillä ituradan mutaatioilla on vahva taipumus periytyä vanhemmilta jälkeläisille. Tämä johtaa siihen, että rinta- ja munasarjasyöpää esiintyy samassa suvussa yleensä useammalla henkilöllä. Tässä luvussa perehdytään mutaatioiden syntymekanismiin ja syöpäriskin kehittymiseen yksilöllä. Luvun lopussa tarkastellaan mutaatioiden aiheuttamia syöpätyyppejä sekä niiden yleisyyttä väestötasolla.

3.1 Mutaatioiden syntymekanismi sekä yleiset mutaatiotyypit

BRCA1- ja BRCA2-geenien toimintahäiriö syntyy useimmiten sattuman vaikutuksesta ja johtuu pääosin kyseisiin geeneihin kohdistuvista mutaatioista. Mutaatio voi olla somaattinen mutaatio tai ituradan mutaatio, joka on siinä mielessä haitallisempi, että periytyy myös jälkeläiselle. Kriittinen vaihe mutaatioiden synnyn kannalta on solunjakautuminen, koska DNA:n kopioinnissa tapahtuu toisinaan virheitä. Koska virheitä onnistutaan korjaamaan tehokkaasti DNA:n korjausmekanismeilla, virheet solunjakautumisessa eivät automaattisesti johda mutaatioiden syntyyn. Korjausmekanismien läpi päässeet virheet jäävät usein pysyviksi mutaatioksi, ja voivat aiheuttaa erilaisia sairauksia.

Suurin osa BRCA1- ja BRCA2-geeneihin kohdistuvista mutaatioista ovat lyhyitä yhden tai useamman emäksen lisäyksiä tai häviämiä, mikä johtaa usein lukukehyyksen muuttumiseen eli frameshift-mutaatioon. Jokainen seuraava kodoni siis koodaa aminohappoketjuun eri aminohapon kuin oli tarkoitus. BRCA-geeneissä esiintyy lisäksi silmukointimutaatioita, jossa silmukointikohtaan kohdistuneen mutaation seurauksena eksoneita voi jäädä pois tai lopullinen mRNA voi sisältää introneita. Tämä poikkeavaan mRNA:han johtava mutaatiotyyppi johtaa usein toimimattoman proteiinin syntyyn. Myös missense-mutaatiot eli pistemutaatiot, jossa yksi emäs DNA:ssa vaihtuu toiseen ovat hyvin yleinen mutaatiomuoto BRCA1- ja BRCA2-geeneissä. Tämä johtaa aminohapon vaihtumiseen toiseen koodatussa aminohappoketjussa. (Mehrgou & Akouchekian 2016)

Venkitaraman (2019) mukaan BRCA-geenien patogeenisistä mutaatioista 80 % sisältää ennenaikaisen lopetuskodonin, mikä johtaa siihen, että proteiini jää todennäköisesti liian lyhyeksi (eng. truncated protein), eikä siten toimi normaalisti. Suurimmassa osassa ennenaikaiseen lopetuskodoniin johtavista BRCA-mutaatioista on kyse nonsense-mutaatiosta eli pistemutaatiosta, jossa tiettyä aminohappoa koodaava kodoni muuttuu lopetuskodoniksi ja proteiinin valmistuminen päättyy ennenaikaisesti. Mehrgou ja Akouchekian (2016) mukaan suurin osa liian lyhyen aminohappoketjuun johtavista BRCA1- ja BRCA2-geenien rintasyöpää aiheuttavista mutaatioista ovat joko nonsense-, frameshift- tai silmukointimutaatioita. Joskus ennenaikaisia lopetuskodoneja sisältävät mRNA-transkriptit hajotetaan solun valvontamekanismilla, jonka tehtävä on vähentää geenien ilmentymisen virheitä (eng. nonsense-mediated mRNA decay), eli proteiinia ei tuoteta lainkaan (Venkitaraman 2019).

Muita syitä BRCA1- ja BRCA2-geenien toimintahäiriöille voivat olla suuremmat, esimerkiksi yhden kokonaisen eksonin häviämät, lisäykset tai kahdentumat, jotka kattavat noin 15–27 % mutaatioista (Mahdavi ym. 2019). Toimintahäiriö voi johtua myös DNA:n promoottorialueeseen kohdistuneesta metylaatiosta, eli myös epigeneettiset mekanismit voivat aiheuttaa häiriön BRCA-geeneihin (Mahdavi ym. 2019). Promoottorimetylaatioissa metyyliyhdyntien kiinnitys kohdistuu tyypillisesti CpG-saarekkeisiin, mikä vaimentaa tai estää geenin ilmentymisen kokonaan. Metylaatio ei muuta itse DNA-sekvenssiä, mutta estää transkriptiotekijöiden sitoutumisen promoottorialueeseen. Vaikka kyse ei ole varsinaisesta mutaatiosta, voi promoottorimetylaatio johtaa samanlaisiin seurauksiin, koska se estää geenin normaalin toiminnan.

3.1.1 Perinnöllisyys ja diagnostiikan merkitys

Syövän syntyyn voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten ympäristölliset tekijät, elintavat ja satunnaiset mutaatiot, mutta merkittävä osa sairastumisriskiä määräytyy geneettisesti. Mutaatioiden synnystä johtuvaa syöpäalttiutta todennäköisempää on saada syöpäalttius perimällä se omilta vanhemmiltaan (Mehrgou & Akouchekian 2016). BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatiot periytyvät autosomaalisesti dominantisti (Casaubon ym. 2023, viitattu 15.1.2025) eli syöpäalttiuden syntyyn riittää mutatoituneen geenin periminen vain toiselta vanhemmalta. Koska BRCA-geenit sijaitsevat autosomeissa, jälkeläisistä tytöillä ja pojilla on yhtä suuri riski periä mutaatio (Mahdavi ym. 2019). BRCA-mutaatioiden vahvasta perinnöllisyydestä kertoo se, että suurin osa mutaatioista tavataan vain kerran yhdessä tietyssä

suvussa (Nevanlinna ja Kallioniemi 1999), mikä viittaa niiden olevan usein yksittäisiä, suvussa pysyviä perustajamutaatioita.

Geenidiagnostiikalla on keskeinen merkitys syöpäriskin arvioinnissa ja minimoimisessa erityisesti silloin, kun tiedetään suvussa esiintyvän perinnöllistä rinta- ja munasarjasyöpää. Geenitestaus mahdollistaa yksilön syöpäriskin arvioinnin jo ennen taudin puhkeamista, jolloin voidaan suunnitella ehkäiseviä toimenpiteitä, kuten tiheämpiä kuvantamistutkimuksia tai joissakin tapauksissa jopa ennaltaehkäiseviä leikkauksia. Diagnostiikkaa vaikeuttaa BRCA-geenien suuri koko sekä niiden monimutkainen mutaatioprofiili. Tilannetta helpottaa huomattavasti, jos tiedetään suvussa esiintyvän jokin tietty perustajamutaatio (Nevanlinna ja Kallioniemi 1999), jolloin geenitestaus on huomattavasti edullisempaa ja nopeampaa, kun vältytään koko BRCA1- ja BRCA2-geenien sekvensoinnilta.

Suomessa tätä käytäntöä sovelletaan aktiivisesti etenkin rinta- ja munasarjasyöpäperheissä, joissa tiedetään esiintyvän perinnöllisiä mutaatioita. Perustajamutaatioiden esiintyminen mahdollistaa tehokkaan geeniseulonnan erityisesti suomalaisessa väestössä, jossa tietyt mutaatiotyypit esiintyvät poikkeuksellisen yleisesti (Nevanlinna & Kallioniemi 1999). Geenidiagnostiikalla pyritään syövän havaitsemiseen varhaisessa vaiheessa ennen kuin syöpä ehtii edetä pitkälle. Diagnostiikalla voidaan lisäksi poissulkea BRCA-mutaatioiden aiheuttama syöpäriski kokonaan, tai selvittää onko useampi rinta- tai munasarjasyöpätapaus samassa suvussa ollut sattumanvaraista, ja kyse periytymättömistä syöpätapauksista. Näin geenidiagnostiikkaa voidaan käyttää työkaluna sekä yksilötasolla, että laajemmin kansanterveyden näkökulmasta.

3.1.2 Perustajavaikutus

Perustajavaikutuksella (eng. founder effect) tarkoitetaan ilmiötä, jossa pieni joukko yksilöitä muodostaa muusta väestöstä eristyneen isolaattiväestön, jonka geneettinen monimuotoisuus määräytyy pitkälti sen alkuperäisten perustajien geeniperimän mukaan. Väestö voi olla eristynyt esimerkiksi maantieteellisesti, kulttuurillisesti tai uskonnollisesti. Populaation kasvaessa haitalliset, osittain sattumankin vaikutuksesta syntyneet geenivariantit yleistyvät, ja riski erilaisille sairauksille kasvaa. Tämä johtaa tiettyjen tautialttiutta lisäävien varianttien korkeaan esiintyvyyteen tietyissä väestöryhmissä verrattuna esiintyvyyteen yleisessä väestössä.

Perustajavaikutuksen takia tietyssä populaatiossa voi olla huomattavasti korkeampi riski BRCA1- ja BRCA2-mutaatioiden aiheuttamien syöpien kehittymiselle, ja nämä populaatiot ovat tärkeitä periytyvän syöpäalttiuden tutkimuksissa. Perustajamutaatioita on havaittu esiintyvän etenkin aškenasijuutalaisten keskuudessa, ja näissä suvuissa on tehty paljon tutkimuksia liittyen BRCA-mutaatioiden aiheuttamien syöpien ilmenemiseen.

Aškenasijuutalaisten yhteisössä esiintyy erityisesti kolme eri perustajamutaatiota. BRCA1-185delAG mutaatio löytyy 1% aškenasijuutalaiselta ja selittää 16-20% rintasyöpätapauksista, jotka ovat ilmenneet ennen 50 ikävuotta. Toinen BRCA1-geenissä esiintyvistä perustajamutaatioista on 5382insC, joka löytyy yhteisöstä noin 0,13% henkilöltä. Kolmas yhteisössä tunnettu perustajamutaatio on 6174delT, joka sijaitsee BRCA2-geenissä ja esiintyy 1,52% aškenasijuutalaisella. Kaikki kyseisessä yhteisössä tunnetut BRCA-mutaatiot muodostavat yhteensä 2,6% esiintyvyyden, kun taas yleisessä väestössä BRCA1- tai BRCA2-mutaatioiden kantajia on 0,2%. (Ferla ym. 2007)

Ferla ym. (2007) mukaan myös monissa islantilaisuuissa esiintyy BRCA-geenien perustajamutaatioita, ja tutkimusten mukaan islantilaisväestössä BRCA-mutaatioiden esiintyvyys on hieman yleisempää kuin muussa väestössä. Yleisin havaittu perustajamutaatio islantilaisväestössä on 999del5-mutaatio BRCA2-geenissä. Kyseinen mutaatio löytyy yhteensä 0,4 % islantilaiselta, ja 8,5 % rintasyöpätapauksista sekä 7,9 % munasarjasyöpätapauksista johtuu kyseisen mutaation aiheuttamasta syöpäalttiudesta. Suomessa on havaittu 11 usein toistuvaa perustajamutaatiota, jotka kattavat yhteensä 84 % kaikista suomalaisessa väestössä havaituista BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatiotyypeistä. Osa Suomessa havaituista mutaatiotyypeistä ovat ainutlaatuisia, eikä niitä ole havaittu esiintyvän muissa maissa lainkaan. Tällaisia ovat esimerkiksi BRCA1-geenin mutaatio IVS11 + 3A > G sekä BRCA2-geenin mutaatiot 9345 + 1G > A, C7708T ja T8555G.

3.2 Mutaatioiden aiheuttamat syöpätyypit

Tutkimuksissa korostuu, että BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaation omaavilla henkilöillä on erityisen korkea riski rinta- ja munasarjasyövän kehittymiselle. Täten voidaan todeta, että BRCA-mutaatioiden kantajista erityisesti naiset ovat korkeassa riskissä sairastua syöpään. BRCA-geenien ja niiden mutaatioiden tunteminen on tärkeää, koska etenkin rintasyövän yleisyys on väestötasolla huolestuttavan suuri ja se todettiin vuonna 2020 yli 2,26 miljoonalla naisella (Dias Nunes ym. 2023). Jos rintasyöpää esiintyy samassa suvussa useammalla kuin kolmella naisella, kasvaa todennäköisyys BRCA1- ja BRCA2-mutaatioiden

löytymiselle. Todennäköisyys kasvaa myös, jos henkilöllä todetaan sekä rinta- että munasarjasyöpä tai henkilö sairastuu nuorella iällä (Nevanlinna & Kallioniemi 1999).

Miespuolisilla mutaation kantajilla on puolestaan kohonnut riski etenkin eturauhassyövän ja miesten rintasyövän kehittymiselle, vaikka mutaatiota kantavien miesten sairastumisriski onkin naisiin verrattuna pienempi (Ibrahim ym. 2018). Miehillä rintasyöpää esiintyy verrattain vähän, mutta sen ilmetessä on syytä epäillä BRCA2-mutaation olemassaoloa, koska BRCA2-mutaatio on yhdistetty miehillä juuri rintasyöpään (Nevanlinna & Kallioniemi 1999). Näiden syöpätyyppien lisäksi tutkimuksissa on todettu BRCA-mutaatioiden lisäävän alttiutta esimerkiksi haimasyöväälle ja melanoomalle, joita todetaan sekä miehillä että naisilla (Casaubon ym. 2023, viitattu 15.1.2025). BRCA-mutaatioiden löytyminen mahdollisimman varhain lisää mutaatioiden aiheuttamien syöpien paranemisennustetta ja auttaa syöpäriskin tunnistamisessa saman suvun henkilöillä, kun tiedetään näiden mutaatioiden taipumus periä jälkeläisille.

3.2.1 Syöpätyyppien yleisyys

Rintasyöpä on yksi maailman yleisimmistä syöpätyypeistä, vaikka molemmat sukupuolet otettaisiin huomioon (Dias Nunes ym. 2023). Rintasyöpä on myös suurin syöpäkuolemien aiheuttaja naisilla, joten tehokkaille hoitomuodoille on runsaasti kysyntää. Kaikista rintasyöpätapauksista noin 10 % johtuu perinnöllisestä alttiudesta, ja on yleistä, että näissä tapauksissa rintasyöpä ilmenee jo nuorella iällä (Dias Nunes ym. 2023). Perinnöllisen rintasyövän ilmenemisestä nuorella iällä kertoo se, että arvioilta noin 30 % alle 30-vuotiaiden rintasyövästä aiheutuu perinnöllisestä alttiudesta (Nevanlinna & Kallioniemi 1999).

Yhdysvaltain National Cancer instituutin (2024) mukaan BRCA-mutaatioiden esiintyvyys yleisessä väestössä on noin 0,2-0,3 %. Tämä tarkoittaa sitä, että arviolta yksi 400 henkilöstä kantaa mutaatiota. On huomattava, että yleisyys on kuitenkin huomattavasti suurempaa tietyissä väestöissä kuten aškenasijuutalaisten keskuudessa, jossa arviolta 2 % eli noin yksi 40 henkilöstä kantaa mutaatiota. Naiselle, joka on perinyt BRCA1- tai BRCA2-mutaation on arvioitu yli 60 % todennäköisyys rintasyövän kehittymiselle elinaikanaan. Vertailun vuoksi yleisessä väestössä kaikki rintasyöpätyypit huomioiden noin 13 % naisista sairastuu rintasyöpään, eli BRCA-mutaatio kasvattaa sairastumisriskiä huomattavasti. Vastaava luku munasarjasyövän kehittymiselle on BRCA1-mutaation perineille 39–58 % ja BRCA2-mutaation perineille 13–29 %. Yleisessä väestössä munasarjasyöpää esiintyy noin 1,1 %

naisista, eli erityisesti BRCA1-mutaation omaavalla naisella on huomattava sairastumisriski munasarjasyöpään.

Miespuolisilla BRCA-mutaation kantajilla luvut eivät ole yhtä dramaattisia, mutta myös miehillä syöpälähtöisyys on olemassa. Miesten rintasyövän kehittymisen riski ennen 70 ikävuotta on yleisessä väestössä 0.1 %. Miespuolisilla BRCA1-mutaation perineillä riski rintasyövän kehittymiselle 70 ikävuoteen mennessä on 0,2–1,2 %, kun taas BRCA2-mutaation perineillä 1,8–7,1 %. Sen sijaan BRCA-mutaatiota kantavilla miehillä on suurempi riski eturauhassyövän kehittymiselle, jota esiintyy huomattavasti suuremmissa määrin kuin miesten rintasyöpää. BRCA1-mutaation kantajista noin 7–26 % ja BRCA2-mutaation kantajista arviolta 19–61 % sairastuu eturauhassyöpään 80 ikävuoteen mennessä. Vertailun vuoksi riski eturauhassyövän kehittymiselle yleisessä väestössä on 10,6 % ennen 80 ikävuotta. Haimasyövän kehittymisen riski BRCA1-mutaatioiden omaaville on arviolta 5 % ja BRCA2-mutaation kantajille 5–10 % ennen 80 ikävuotta. Yleisessä väestössä haimasyöpää esiintyy noin 1,7 % henkilöllä elämänsä aikana. (”BRCA Gene Changes: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - NCI” 2024, viitattu 23.4.2025)

4 PARP-ESTÄJIEN KÄYTTÖ HOITOMUOTONA

Tutkijat ovat kiinnostuneet poly(ADP-riboosi) -polymeraasien kyvystä korjata solun DNA-vaurioita, minkä vuoksi niiden mekanismi tunnetaan verrattain hyvin. Tämän mekanismin pohjalta kehitetyt PARP-estäjät toimivat hoitomuotona BRCA1- ja BRCA2-mutaatioiden aiheuttamien syöpien hoidossa. Kiinnostuksen kohteena on erityisesti PARP-estäjien kyky aiheuttaa synteettinen letaalisuus soluissa, joissa on homologisen rekombinaation toimintahäiriö.

4.1 PARP-entsyymin toiminta solun DNA-vauriovasteessa

Poly(ADP-riboosi) -polymeraasit (PARP) ovat keskeisiä entsyymejä DNA-vaurioiden korjauksessa ja genomin stabiilisuuden ylläpidossa. DNA:n korjausmekanismin käynnistämisen lisäksi PARP-entsyymien on todettu osallistuvan lisäksi transkription säätelyyn sekä apoptoosin indusointiin (Rose ym. 2020). PARP-entsyymit muodostavat entsyymiperheen, johon kuuluu 17 eri entsyymiä. Näistä tunnetuin ja DNA-vaurioiden korjauksen näkökulmasta tärkein on PARP-1, joka tunnistaa erityisesti DNA:n yksijuosteiset katkokset ja sitoutuu nopeasti vauriokohtaan (Pascal 2018). PARP-1 käynnistää välittömästi

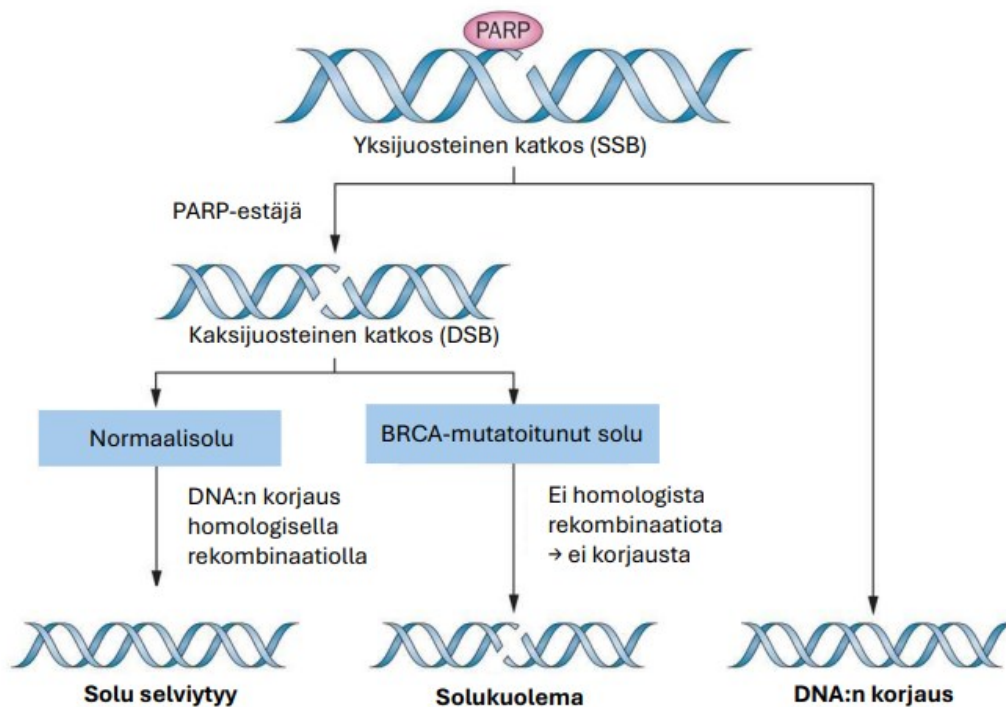
yksijuosteisten katkosten korjauksen poly(ADP-ribosylaatioksi) (PARylaatio) kutsutussa prosessissa, jossa se liittää itseensä ja kohdeproteiineihinsa poly(ADP-riboosi)-ketjuja NAD^+ :n toimiessa substraattina (Pascal 2018). Tämä post-translationalinen modifikaatio aktivoi DNA:n korjausproteiinien rekrytoinnin vauriokohdan ympärille, mikä puolestaan johtaa kromatiinin muokkaukseen (Amé ym. 2004). Poly(ADP-ribosylaatio) toimii siis signaalina DNA:n korjausproteiineille, ja johtaa esimerkiksi yksittäisten emästen korjausprosessiin (BER, base excision repair) tai yksijuosteisten katkosten korjaukseen (SSBR, single-strand break repair) (Ray ym. 2017). PARP1:n kyky tunnistaa DNA:n katkokset edesauttaa myös kaksijuosteisten katkosten (DSB) korjausta edistämällä vauriokohdalle tarvittavien korjausproteiinien, esimerkiksi MRE11-RAD50-NBS1-kompleksin rekrytoimista (Ray ym. 2017).

Myös PARP-2 ja PARP-3 osallistuvat DNA:n korjaukseen, ja ne tukevat muun muassa solunjakautumisen aikaista genomien stabiilisuutta yhdessä PARP-1:n kanssa (Amé ym. 2004). Genomien stabiilisuuden ylläpitoon solunjakautumisessa osallistuvat lisäksi tankyraaseina tunnetut PARP-5a sekä PARP-5b, jotka säätelevät telomeerejä ja mitooseja (Pascal 2018). Koska solunjakautumisessa on mahdollisuus kriittisten virheiden synnylle, ei ole yllättävää, että PARP-entsyymien lokalisaatio on solunjakautumiseen liittyvien rakenteiden kuten sentrosomien, sentromeerien, mikrotubulusten ja telomeerien läheisyydessä (Amé ym. 2004).

Tutkimuksissa on osoitettu, että korjaavien entsyymien aktivaatiota ei tapahdu ilman poly(ADP-ribosylaatiota), mikä tekee tästä prosessista keskeisen osan vauriokorjauksessa. Kun solussa ei ole DNA-vaurioita, poly(ADP-riboosien) määrä solussa on hyvin alhainen. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa määrän havaittiin olevan hiiren fibroplasteissa 0,52 pmol milligrammaa DNA:ta kohden. DNA-vaurion sattuessa PARP-1 aktivoituu nopeasti, ja tämän seurauksena poly(ADP-riboosin) pitoisuus nousee 60 pmol:iin. Soluissa, jotka ovat poistogeenisiä PARP-1:n suhteen, poly(ADP-riboosi) -pitoisuus nousee ainoastaan 5,85 pmol:iin, mikä osoittaa muiden PARP-entsyymien vähäisen vaikutuksen pitoisuuden nousuun. Tämä vahvistaa PARP-1:n keskeisen merkityksen DNA-vauriovasteessa. (Bouchard ym. 2003)

4.2 PARP-estäjien mekanismi

Syöpäsolut voivat hyödyntää DNA-vaurioiden korjausmekanismeja selviytyäkseen ja jakautuakseen hallitsemattomasti. Poly(ADP-riboosi)polymeraasi-inhibiittorit (PARP-estäjät, PARPi) ovat lääkeaineita, jotka kohdistuvat PARP-entsyymeihin estäen niiden kyvyn osallistua DNA-vaurioiden korjaamiseen (Sonnenblick ym. 2015). PARP-entsyymit, erityisesti PARP1 (Pascal 2018), ovat keskeisiä yksijuosteisten DNA-katkosten korjauksessa, kun taas BRCA1- ja BRCA2-geenit osallistuvat kaksijuosteisten vaurioiden korjaamiseen homologisen rekombinaation kautta. Normaalisolussa, joissa PARP-estäjä vaikuttaa, yksijuosteisten katkosten korjaus on estynyt ja vaurio muuttuu kaksijuosteiseksi, joka voidaan korjata homologisella rekombinaatiolla (Sonnenblick ym. 2015). BRCA-mutaation omaavissa soluissa homologinen rekombinaatio on puolestaan puutteellinen, eikä solu ei kykene korjaamaan DNA-vaurioitaan, mistä seuraa ajautuminen ohjelmoituun solukuolemaan (Kuva 2) (Sonnenblick ym. 2015). Tätä ilmiötä, jossa kahden eri korjausreitin esto johtaa ohjelmoituun solukuolemaan kutsutaan synteettiseksi letaalisuudeksi (Helleday 2011). PARP-estäjät toimivat siten kohdennetusti erityisesti homologisen rekombinaation häiriöstä kärsivissä soluissa, kuten BRCA-mutatoituneissa kasvaimissa (Färkkilä ym. 2021).



Kuva 2. PARP-estäjän mekanismi. Soluissa, joissa PARP-estäjä vaikuttaa, yksijuosteiset katkokset muuttuvat kaksijuosteisiksi (DBS). Normaalisoluihin kaksijuosteinen katkos voidaan korjata homologisella rekombinaatiolla, ja solu selviytyy. BRCA-mutatoituneissa soluissa homologisen rekombinaation toimintahäiriö estää kyseisen korjausreitit, ja solu ajautuu apoptoosiin. Ilman PARP-estäjää PARP-entsyymi kykenee korjaamaan solun yksijuosteiset katkokset (SSBs), ja solu voi jatkaa normaalia jakautumista ilman kaksijuosteisen katkoksen syntymistä. Kuva muokattu lähteen (Sonnenblick ym. 2015) kuvasta 1.

4.2.1 PARP-estäjien resistenssi

PARP-estäjien kyky aiheuttaa synteettistä letaalisuutta tekee niistä erinomaisia syöpälääkkeitä. Kuitenkin kuten muidenkin kohdennettujen hoitojen kohdalla, myös PARP-estäjiin voi kehittyä resistenssi etenkin edenneissä syöpätapauksissa. Yksi tunnetuimmista resistenssiin johtaneista mekanismeista on käänteismutaatioiden (eng. reversion mutations) synty BRCA1-, BRCA2- tai RAD51C/D-geeneissä, mikä mahdollistaa homologisen rekombinaation osittaisen tai täydellisen palautumisen. In vitro-tutkimuksissa on myös havaittu muita mahdollisia mekanismeja, jotka voivat vaikuttaa PARP-estäjien resistenssiin. Esimerkiksi homologisen rekombinaation toiminnallisuus voi palautua BRCA1-mutatoituneissa soluissa muiden geenien, kuten 53BP1:n tai REV7:n inaktivaation seurauksena. Lisäksi on havaittu, että muun muassa replikaatiohaarukan stabiilisuuden ylläpitoon vaikuttavien proteiinien, kuten PARP1:n häviäminen voi edistää resistenssin syntyä. PARP-estäjille resistentit solut oppivat selviytymään hoidoista, mikä tekee hoidosta tehottoman ja voi johtaa syövän etenemiseen. (Lord & Ashworth 2017)

4.3 Tunnetut valmisteet ja kliininen käyttö

PARP-estäjien käyttö on yleistynyt niiden tehokkaaksi todetun hoitovasteen saadessa huomiota etenkin rinta-, munasarja-, haima- ja eturauhassyövän hoidossa. Viime vuosina kohdennetut syöpähoidot ovat herättäneet runsaasti kiinnostusta, sillä perinteisiin syöpähoitoihin liittyy runsaasti ei-toivottuja sivuoireita. Laajasti syövän hoidossa käytetty kemoterapiahoito on tehokas ja toimiva useisiin syöpätyyppeihin, mutta sen haittapuoli on, että lääkkeet eivät kykene erottamaan pahanlaatuisia ja ei-pahanlaatuisia soluja toisistaan, vaan kohdistuvat kaikkiin nopeasti jakautuviin soluihin. Kemoterapiassa käytettyjen lääkkeiden vaikutukset voivat siis kohdistua myös terveisiin kudoksiin. Lisäksi kemoterapiassa koetaan tyypillisesti sivuvaikutuksia kuten pahoinvointia ja oksentelua. Jopa

90 % kemoterapiassa olevista potilaista tarvitsee pahoinvointia hillitsevän lääkityksen. Kohdennetuilla syöpähoidoilla voidaan estää negatiiviset vaikutukset terveisiin kudoksiin ja minimoida sivuvaikutuksia. (Rose ym. 2020)

Kuten aiemmin todettiin, PARP-estäjät lisäävät syöpäsolujen geneettistä epävakautta, mikä johtaa niiden solukuolemaan. Tämä PARP-estäjien toimivaksi ja tehokkaaksi todettu mekanismi on johtanut PARP-estäjien kliiniseen käyttöön. Rose ym. (2020) mukaan PARP-estäjien kliininen käyttöönotto oli ensimmäinen DNA:n vauriovasteeseen kohdistuva hoitomuoto BRCA1- ja BRCA2- mutaatioiden aiheuttamien rinta- ja munasarjasyöpien hoidossa. Niiden käyttöönotto on laajentanut ymmärrystä PARP-estäjien käytöstä syöpälääkkeenä myös muiden syöpien hoidossa. (Rose ym. 2020)

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) sekä Euroopan lääkevirasto (EMA) hyväksyivät vuonna 2014 ensimmäisen PARP-estäjän Olariparibin käytettäväksi ituradan BRCA-mutaatiosta seuranneen munasarjasyövän hoidossa. Myöhemmin Olariparibi hyväksyttiin hoitomuodoksi myös muihin syöpätyyppeihin. Tämän jälkeen kliiniseksi hoitomuodoksi on hyväksytty myös muita PARP-inhibiittoreita, joiden käyttöä on kohdennettu tiettyihin syöpätyyppeihin. Muita PARP-inhibiittoreita ovat Rukaparibi, Niraparibi sekä Talazoparibi. (Rose ym. 2020)

Färkkilä ym. (2021) artikkelin mukaan Suomessa kliinisessä käytössä hyödynnetään kahta PARP-estäjää niraparibia ja olaparibia. Näiden kahden lääkkeen paras teho on todettu olevan, kun potilaalla on ituradan BRCA1- tai BRCA2-mutaatio. Niraparibin ja olaparibin teho on hyvä myös sellaisessa hoidossa, jossa potilaan kasvaimessa on muusta syystä johtuva homologisen rekombinaation toimintahäiriö. Hiljattain vuonna 2024 Suomessa on otettu käyttöön myös talatsoparibi, joka pidentää yhdessä entsalutamidin kanssa elinikää kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ("PARP-estäjät: Uutta kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa - Suomalainen Eturauhassyöpä" 2024, viitattu 24.4.2025).

5 YHTEENVETO

Tämä tutkielma tarkastelee BRCA-mutaatioiden biologista taustaa ja PARP-estäjien käyttöä mutaatioiden aiheuttamien eri syöpätyyppien hoidossa. BRCA1- ja BRCA2-geenit osallistuvat homologiseen rekombinaatioon perustuvaan DNA-vaurion korjaukseen, ja mutaatiot näissä syövän kasvunrajoitegeeneissä johtavat kohonneeseen syöpäriskiin. BRCA1- ja BRCA2 -mutaatiot aiheuttavat alttiuden etenkin rinta- ja munasarjasyövän kehittymiselle.

Mutaatiosta johtuva häiriö DNA-vaurion korjausmekanismeissa tekee syöpäsoluista erityisen herkkiä PARP-estäjille, mikä saa aikaan tehokkaan hoitovasteen BRCA-mutaatioiden aiheuttamien syöpien hoidossa. PARP-estäjät ovat kohdennettuja syöpälääkkeitä, jotka estävät syöpäsoluja korjaamasta DNA-vaurioita, mikä johtaa syöpäsolujen tuhoutumiseen.

Tutkimustulokset osoittavat, että PARP-estäjät ovat tehokkaita erityisesti BRCA-mutatoituineissa syöpäsoluissa, mikä on johtanut merkittäviin edistysaskeliin syövän hoidossa. Tärkeää on kuitenkin korostaa BRCA-mutaatioiden testaamisen merkitystä pienessäkin epäilyssä mutaation olemassaolosta. Koska BRCA-mutaatiot ovat vahvasti perinnöllisiä ja siirtyvät sukupolvelta toiselle autosomaalisesti dominantisti periytyvällä tavalla, on tyypillistä, että rinta- ja munasarjasyöpää esiintyy samassa suvussa useammalla henkilöllä. BRCA-mutaatioiden olemassaolo voidaan siis päätellä, jos sen aiheuttamia syöpätyyppejä esiintyy samassa suvussa poikkeuksellisen paljon, ja mutaatio on jo todettu jollakin suvun henkilöllä. Mutaation varhainen havaitseminen johtaa parempaan hoitovasteeseen ja hyvässä tapauksessa syövän synty voidaan jopa ehkäistä esimerkiksi tehostetuilla seulonnoilla.

6 LÄHTEET

- Amé, Jean-Christophe, Catherine Spenlehauer, ja Gilbert De Murcia. 2004. "The PARP Superfamily". *BioEssays* 26 (8): 882–93. <https://doi.org/10.1002/bies.20085>.
- Bouchard, Véronique J., Michèle Rouleau, ja Guy G. Poirier. 2003. "PARP-1, a Determinant of Cell Survival in Response to DNA Damage". *Experimental Hematology* 31 (6): 446–54. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(03\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(03)00083-3).
- "BRCA Gene Changes: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - NCI". 2024. cgvArticle. National Cancer Institute. Nciglobal,ncienterprise. 3. elokuuta 2024. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
- Casaubon, Jesse T., Sarang Kashyap, ja John-Paul Regan. 2023. "BRCA1 and BRCA2 Mutations". Teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>. Viitattu 15.1.2025.
- Dias Nunes, Joana, Isabelle Demeestere, ja Melody Devos. 2023. "BRCA Mutations and Fertility Preservation". *International Journal of Molecular Sciences* 25 (1): 204. <https://doi.org/10.3390/ijms25010204>.
- Ferla, R., V. Calò, S. Cascio, G. Rinaldi, G. Badalamenti, I. Carreca, E. Surmacz, G. Colucci, V. Bazan, ja A. Russo. 2007. "Founder Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes". *Annals of Oncology* 18 (kesäkuuta):vi93–98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>.
- Fradet-Turcotte, Amélie, Justine Sitz, Damien Grapton, ja Alexandre Orthwein. 2016. "BRCA2 functions: from DNA repair to replication fork stabilization". *Endocrine-Related Cancer* 23 (10): T1–17. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0297>.
- Färkkilä, Anniina, Heini Lassus, ja Mikko Loukovaara. 2021. "PARP:n estäjät mullistavat munasarjasyövän hoidon". *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 137 (21): 2228–30.
- Helleday, Thomas. 2011. "The Underlying Mechanism for the PARP and BRCA Synthetic Lethality: Clearing up the Misunderstandings". *Molecular Oncology* 5 (4): 387–93. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.07.001>.
- Holloman, William K. 2011. "Unraveling the Mechanism of BRCA2 in Homologous Recombination". *Nature Structural & Molecular Biology* 18 (7): 748–54. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2096>.
- Ibrahim, Mohammed, Siddhartha Yadav, Foluso Ogunleye, ja Dana Zakalik. 2018. "Male BRCA Mutation Carriers: Clinical Characteristics and Cancer Spectrum". *BMC Cancer* 18 (1): 179. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4098-y>.
- Ismail, Tala, Safa Alzneika, Emna Riguene, Salwa Al-maraghi, Aya Alabdulrazzak, Noof Al-Khal, Sara Fetais, Angelos Thanassoulas, Halema AlFarsi, ja Michail Nomikos. 2024. "BRCA1 and Its Vulnerable C-Terminal BRCT Domain: Structure, Function, Genetic Mutations and Links to Diagnosis and Treatment of Breast and Ovarian Cancer". *Pharmaceuticals* 17 (3): 333. <https://doi.org/10.3390/ph17030333>.

- Kansikas, Minttu, Minna Nyström, ja Päivi Peltomäki. 2017. ”DNA:n korjausmekanismien häiriöt ja niiden lääketieteellinen merkitys”. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 133 (3): 259–65.
- Lord, Christopher J., ja Alan Ashworth. 2017. ”PARP Inhibitors: Synthetic Lethality in the Clinic”. *Science* 355 (6330): 1152–58. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>.
- Mahdavi, Morteza, Mohammadreza Nassiri, Mohammad Mahdi Kooshyar, Masoume Vakili-Azghandi, Amir Avan, Ryan Sandry, Suja Pillai, Alfred King-yin Lam, ja Vinod Gopalan. 2019. ”Hereditary Breast Cancer; Genetic Penetrance and Current Status with BRCA”. *Journal of Cellular Physiology* 234 (5): 5741–50. <https://doi.org/10.1002/jcp.27464>.
- Mehrgou, Amir, ja Mansoureh Akouchekian. 2016. ”The Importance of BRCA1 and BRCA2 Genes Mutations in Breast Cancer Development”. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 30:369.
- Nevanlinna, Heli, ja Olli-P. Kallioniemi. 1999. ”Perinnöllisen rintasyövän alttiusgeenit Suomessa”. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 115 (21): 2365–74.
- ”PARP-estäjät: Uutta kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa - Suomalainen Eturauhassyöpä”. 2024. *Suomalainen Eturauhassyöpä* (blog). 27. marraskuuta 2024. <https://www.suomalaineneturauhassyopa.fi/parp-estajat-uutta-kastratioresistentin-eturauhassyovan-hoidossa/>.
- Pascal, John M. 2018. ”The Comings and Goings of PARP-1 in Response to DNA Damage”. *DNA Repair* 71 (marraskuuta):177–82. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2018.08.022>.
- Pulver, Emilia M., Chirantani Mukherjee, Gerarda Van De Kamp, Stefan J. Roobol, Magdalena B. Rother, Hanneke Van Der Gulden, Roebi De Bruijn, ym. 2021. ”A BRCA1 Coiled-Coil Domain Variant Disrupting PALB2 Interaction Promotes the Development of Mammary Tumors and Confers a Targetable Defect in Homologous Recombination Repair”. *Cancer Research* 81 (24): 6171–82. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1415>.
- Ray Chaudhuri, Arnab, ja André Nussenzweig. 2017. ”The Multifaceted Roles of PARP1 in DNA Repair and Chromatin Remodelling”. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 18 (10): 610–21. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.53>.
- Rose, Maddison, Joshua T. Burgess, Kenneth O’Byrne, Derek J. Richard, ja Emma Bolderson. 2020. ”PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8 (syyskuuta):564601. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564601>.
- Rosen, Eliot M., Saijun Fan, ja Yongxian Ma. 2006. ”BRCA1 Regulation of Transcription”. *Cancer Letters* 236 (2): 175–85. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.04.037>.
- Roy, Rohini, Jarin Chun, ja Simon N. Powell. 2012. ”BRCA1 and BRCA2: Different Roles in a Common Pathway of Genome Protection”. *Nature Reviews Cancer* 12 (1): 68–78. <https://doi.org/10.1038/nrc3181>.

Sonnenblick, Amir, Evandro De Azambuja, Hatem A. Azim, ja Martine Piccart. 2015. "An Update on PARP Inhibitors—Moving to the Adjuvant Setting". *Nature Reviews Clinical Oncology* 12 (1): 27–41. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.163>.

Takaoka, Miho, ja Yoshio Miki. 2018. "BRCA1 Gene: Function and Deficiency". *International Journal of Clinical Oncology* 23 (1): 36–44. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1182-2>.

Venkitaraman, Ashok R. 2019. "How Do Mutations Affecting the Breast Cancer Genes BRCA1 and BRCA2 Cause Cancer Susceptibility?" *DNA Repair* 81 (syyskuuta):102668. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102668>.

Welsh, Piri L, Kelly N Owens, ja Mary-Claire King. 2000. "Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2". *Trends in Genetics* 16 (2): 69–74. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(99\)01930-7](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(99)01930-7).