

Johanna Schleutker

Eturauhassyövän geneettiset syntymekanismit – tie geneettisestä epidemiologiasta geenifunktioon

Perinnölliset tekijät ovat suurin eturauhassyövän yksittäinen riskitekijä iän lisäksi. Eturauhassyövän hoidossa on edelleen monia haasteita, mitkä voivat johtaa ylidiaagnostiikkaan ja -hoitoon. Siksi uusien enusteellisten biomarkkerien tarve on suuri. Geneettisten syntymekanismien tunteminen voi auttaa paitsi riskiyksilöiden tunnistamisessa, myös seulonnassa, diagnostiikassa, potilaan ennusteen arvioinnissa, hoidon suunnittelussa sekä mahdollisten (täsmä)lääkekohteiden löytämisessä. Eturauhassyövän genetiikkaa on tutkittu jo 1990-luvulta alkaen, mutta vasta viimeaikaiset tutkimukset ovat tuoneet ymmärrystä taudin hyvin heterogeenisestä geneettisestä taustasta. Tutkimustiedon karttuessa geenitietoutta on mahdollista sisällyttää myös eturauhassyövän hoitokäytäntöihin.

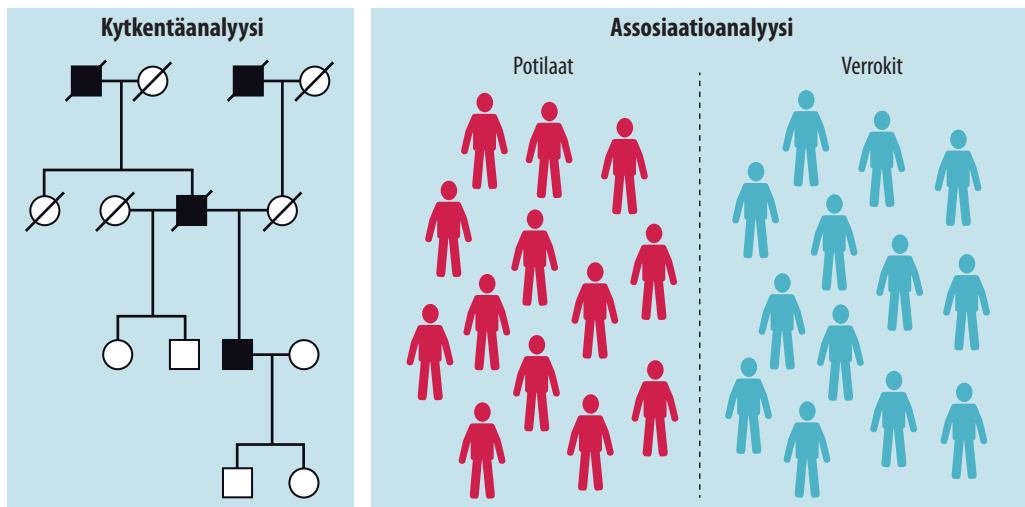
Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpäsairaus. Vuosittain diagnooseja tehdään maailmanlaajuisesti yli miljoona ja eturauhassyöpäkuolemia raportoidaan yli 300 000 (1). Keskimäärin joka kahdeksas mies sairastuu eturauhassyöpään, ja yksi 39:stä menehtyy siihen. Ensimmäiset epidemiologiset raportit eturauhassyövän periytyvyydestä ovat 1950- ja 1960-luvuilta. Tällöin todettiin, että tautitapaukset näyttävät kertyvän perheisiin ja sukuihin (2) ja että miehen eturauhassyöpäkuoleman riski kasvaa kolminkertaiseksi, jos hänellä on eturauhassyöpää sairastava veli tai poika (3). Vuonna 2000 julkaistiin pohjoismaisiin rekisteritietoihin perustuva kaksostutkimus, jossa 21 % identtisistä kaksosparikeista sairastui, mutta vain 6 % erimunaisista kaksosveljeksistä (4). Viimeisimpien epidemiologisten tutkimusten perusteella peräti 57 % eturauhassyövän riskitekijöistä liittyy perinnöllisiin eli geneettisiin tekijöihin (5).

Eturauhassyövän diagnosoinnissa ja hoidossa on haasteita, joihin osataan jo melko hyvin vastata kehittyneemmän diagnostiikan (erityisesti MK) ja aktiiviseurannan keinoin. Uusia biomarkkereita tarvittaisiin kuitenkin rinnalle

muun muassa arvioitaessa potilaan ennustetta ja tukemaan hoitopäätöksiä. Geenejä on helppo analysoida, ja ituratamutaatiot ovat stabiileja läpi ihmisen elämän. Siksi kliinisesti merkittävien riskigeenien tunteminen ja mutaatioiden ymmärtäminen on ollut eturauhassyöpätutkimuksen tavoitteena pitkään.

KytKentäanalyytit ja *HOXB13*

Ensimmäiset mallinnukset ennustivat, että 9 % eturauhassyövästä johtuisi autosomaalisten geenien dominanteista mutaatioista (6). Eturauhassyöpäperheiden geneettiset kytKentäanalyytit aloitettiin 1990-luvulla oletuksena identifoida perinnöllinen, suuren riskin aiheuttava mutaatio (**KUVA 1**). Pian kävi selväksi, ettei menetelmällä päästä samantyyppisiin selittäviin syöpägenilöydöksiin, kuin oli todettu edeltävästi rintasyövässä löydetäessä vahvat alttiusgeenit *BRCA1* ja *BRCA2*. Eturauhassyövästä julkaistiin kyllä useita genomisia riskikohtia, mutta tuloksia ei saatu toistettua. KytKentäsignaaleja raportoitettiin lopulta peräti 12 kromosomista, mikä merkitsi geneettisen taustan olevan odotusten vastaisesti hyvin heterogeeninen. Näistä



KUVA 1. Kytkentäanalyysissa testataan sukupuissa perimänlaajuisten geenimerkkien liikkumista yhdessä sairauden kanssa. Sen tavoitteena on tunnistaa alueet eli lokukset, jotka periytyvät perheissä sairauden mukana ja joissa taudille altistavien geenien voidaan olettaa sijaitsevan. Menetelmä toimii parhaiten etsittäessä harvinaisia mutta suureen sairastumisriskiin liittyviä geenejä. Kyt kennän merkitsevyyden mitta on logarithm of odds -mittaluku (lod score). Yleisesti omaksuttu raja-arvo tarkoittaa, että geenimerkin ja sairauden välinen kyt kentä on tuhat kertaa todennäköisempi kuin niiden periytyminen toisistaan riippumatta. Kuvattuna on neljän sukupolven sukupuu, jossa ympyrä kuvaa naista ja neliö miestä, musta neliö potilasta ja poikkiviivallinen kuollutta henkilöä. Eturauhassyövässä perinnöllisen syövän kriteerinä pidetään ≥ 3 syöpätapausta ensimmäisen asteen sukulaisilla (isä, poika, veli) tai kun sairaus todetaan alle 40-vuotiaana. **Assosiaatioanalyysissä** hyödynnetään tapaus-verrokkiaineistoja. Potilaita ja verrokkeja analysoidaan yleensä tuhansia, miljoonia perimän kattavien yhden emäksen variaatiokohtien eli SNP-geenimerkkien suhteen, joista jokaisen yhteyttä sairauteen testataan. Menetelmän herkkyyden vuoksi sillä on mahdollista identifoida yleisiä, pienen riskin aiheuttavia geenivariantteja. Analyysin tavoitteena on löytää paikka, jossa sairaus esiintyy odotettua useammin yhdessä jonkun tietyn alleelimuodon kanssa.

aggressiiviseen tautiin liitettiin toistuvasti alueet 5q, 7q, 19q ja 22q (7). Kyt kentäanalyysien perusteella nimettiin riskigeenit *ELAC2*, *RNA-SEL1* ja *MSR1* (8).

Parhaimmaksi kyt kentäperusteiseksi geenilöydökseksi, joka löytyi sekvensoinnilla ainosta genomikohdasta, mikä oli selkeästi sama kahdessa eri kyt kentätutkimuksessa (9,10), osoittautui *HOXB13*-geeni (17q21.32). Se on tähän mennessä vaikutukseltaan suurin yksittäinen riskigeeni (11). *HOXB13* on transkriptiofaktori ja kasvunrajoitegeeni, jolla on todettu myös onkogeenisia ominaisuuksia. Eurooppalaislähtöisissä väestöissä yleisin altistava geenimuutos (p.Gly84Glu, rs138213197) nostaa kantajan sairastumisriskiä nelinkertaiseksi (12). Mutaatio on yleisin Suomessa ja Ruotsissa (1%), jos verrataan Etelä-Eurooppaan tai Pohjois-Amerikkaan (0,1–0,6%) ja sitä on esitetty suomalaisiksi perustajamutaatioksi (13).

Suomalaisissa eturauhassyöpäperheissä mutaatiofrekvenssi on jopa 8,4% (14). *HOXB13*-mutaatio aiheuttaa kantajalleen riskin lisäksi diagnosihetken suuren PSA-arvon (≥ 20 ng/ml) ja keskimääräistä aikaisemman diagnoosi-ian (noin 55 vuotta). Laajoissa meta-analyyseissa mutaation on esitetty liittyvän myös aggressiiviseen tautiin (12,15). Vaikutusmekanismia ei edelleenkään tunneta.

Assosiaatioanalyysit

Kyt kentäanalyysien jälkeen niin sanottuja yleisiä riskigeenejä alettiin etsiä genomilaajuisilla assosiaatioanalyysillä 2000-luvun puolivälistä alkaen. Assosiaatiotutkimuksissa perheitten sijaan analysoitiin isoja potilas-verrokkiaineistoja vs miljoonia geenivariantteja (KUVA 1). Näissä päädyttiin pian samaan kuin kyt kentäanalyysissä, eli riskilokuksia löytyi paljon ja lähes

kaikista kromosomeista. Nyt eri tutkimuksissa löytyi myös yhteisiä riskiin liittyviä kohtia, jotka osuivat samoihin aikaisempien kytkentäanalyysien löydösten kanssa. Tällainen on esimerkiksi ANO7-geeni (2q37.2), jota ensin esitettiin ehdokasgeeniksi kytkentäanalyysin pohjalta, sitten se havaittiin toistetuksi assosiaatiotutkimuksissa ja on viimeiseksi liitetty myös eturauhassyövän aggressiivisuuteen (10,16–18).

Tähän mennessä eturauhassyövän assosiaatiotutkimuksia on tehty maailmanlaajuisesti 67 kappaletta (19), ja niissä on löydetty jo lähes 200 eturauhassyövän riskilokusta. Ne selittävät noin kolmasosan eturauhassyövän geneettisistä osatekijöistä (20). Nämä kohdat ovat tavallisesti yhden emäksen variaatioita (SNP eli Single Nucleotide Polymorphism). On arvioitu, että eurooppalaisissa väestöissä tällaisia yleisiä variantteja olisi todellisuudessa vieläkin enemmän ($\geq 1\ 800$), joista jokainen voi osaltaan hieman vaikuttaa kantajansa sairastumisriskiin. Näin ollen niiden kumulatiivinen riskivaikutus voi olla merkittävä. Assosiaatiotulosten perusteella (huomioiden noin sata parasta riskilokusta) miehet, joiden yhteenlaskettu riski sijoittuu jakaumaltaan suurimman 10 %:n tai 1 %:n sisään, saavat 2,9-kertaa ja 5,7-kertaa useammin eturauhassyövän verrattuna eurooppalaisen väestön keskiarvoon (16,20).

Assosiaatioanalyysien vaikeudet liittyivät valtavaan varianttien määrään, mikä voi johtaa vääriin positiivisiin tuloksiin, potilasaineistojen erilaisuuteen, sillä etnisyydeltään erilaiset analysoitavat sekoittavat löydöksiä, eivätkä assosiaatioanalyyseissa harvinaiset variantit ole todennäköisesti tulleet löydetyiksi. Vain muutamissa analyyseissa on etsitty aggressiiviseen tautiin liittyviä variantteja. Näissä esiin ovat nousseet SNP:t alueilla 3q26, 5q14, 10q26, 15q21 ja 19q13 (16).

Assosioituneiden varianttien sijaintien perusteella on nimetty kymmeniä ehdokasgeenejä, jotka ovat fyysisesti genomissa varianttikohdtaa lähellä, joskin toistuvasti raportoituja on paljon vähemmän (**TAULUKKO 1**). Koska useimmat assosioituneet variantit ovat koodaamattomalla genomialueella, eli geenien ulkopuolella, on niiden vaikutustavaksi oletettu muiden geenien säätelyä.

TAULUKKO 1. Geenit, jotka on toistetuksi liitetty perinnölliseen eturauhassyöpäriskiin kytkentä- ja assosiaatioanalyyseissa (8,10–13,15–18,20,28,29).

Geeni	Toiminta	Aggressiivisen taudin riski (viite)
<i>ANO7</i>	Glyserofosfolipidien siirto	Kyllä (18)
<i>ATM</i>	DNA:n korjaus	Kyllä (28,29)
<i>BRCA1</i>	DNA:n korjaus	Kyllä (28)
<i>BRCA2</i>	DNA:n korjaus	Kyllä (25,28)
<i>CHEK2</i>	DNA:n korjaus, kasvunrajoitegeeni	Kyllä (28)
<i>ELAC2</i>	Kasvunrajoitegeeni	
<i>HOXB13</i>	Kasvunrajoitegeeni ja onkogeeni (duaali toiminta)	Kyllä (meta-analyseissa) (12,15)
<i>MLH1</i>	DNA:n korjaus	
<i>MSR1</i>	DNA:n korjaus	
<i>MSH2</i>	DNA:n korjaus	
<i>MSH6</i>	DNA:n korjaus	
<i>NBN</i>	DNA:n korjaus	
<i>RNASEL</i>	Kasvunrajoitegeeni	
<i>TP53</i>	Kasvunrajoitegeeni	

Sekvensointitutkimukset ja aggressiivinen eturauhassyöpä

Edellä mainittuja lähestymistapoja oli hankaloittanut valtava heterogeenisuus sekä tutkittavien potilasaineistojen että tulosten osalta. Heterogeenisuuden minimoimiseksi, uuden polven sekvensointitekniikoiden nopeuden ja edullisuuden mahdollistamana, tutkimuksiin alettiin valita aineistoksi taudinkuvan äärityyppisiä: joko hyvin aggressiivisen syöpätyypin potilaita tai potilaita, joilla oli metastaatinen, kastaatioresistentti (hormonihoidosta riippumaton) tauti (21–24). Tulokset olivat yllättäviä. Levinnyttä, kastaatioresistenttiä tautia sairastavilta potilailta löytyi 90 %:lla joko somaattinen tai ituratamutaatio. Potilailta oli tilastollisesti merkittävästi enemmän ituratamutaatioita etenkin DNA:n korjausgeeneissä verrattuna potilaisiin, joilla oli paikallinen tauti (5,6 % vs 1,4 %). Mutaatioita todettiin muun muassa geeneissä *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIPI*, *CHEK2*, *RADS1D* ja *PALB2* (**TAULUK-**

TAULUKKO 2. Geenit, joissa on todettu eniten iturata-mutaatioita sekvensointitutkimuksissa (14,18,21–30). Näistä tähdellä merkityt on liitetty metastaattiseen, kastraatioresistenttiin syöpään.

Geeni	Toiminta
<i>ANO7*</i>	Fosfolipidien siirto solukalvolle ^b
<i>APC</i>	WNT-signalointi ^b
<i>ATM*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>BRCA1*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>BRCA2*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>BRIP1*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>CDKN2A</i>	Solusyklin säätely
<i>CDH1</i>	Kasvunrajoitegeeni
<i>CHEK2*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>EPCAM</i>	Soluadheesio ja -signalointi ^b
<i>FANCA</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>HOXB13</i>	Kasvunrajoite- ja onkogeeni ^b
<i>MLH1</i>	DNA:n korjaus ^b
<i>MLH3</i>	DNA:n korjaus
<i>MRE11*</i>	DNA:n korjaus ^a
<i>MRS1*</i>	DNA:n korjaus
<i>MSH2*</i>	DNA:n korjaus ^b
<i>MSH6*</i>	DNA:n korjaus ^b
<i>MUTYH*</i>	DNA:n korjaus ^b
<i>NF1</i>	Solusignalointi
<i>NBN</i>	Kasvunrajoitegeeni ^{a,b}
<i>PALB2*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>PMS2*</i>	DNA:n korjaus ^b
<i>RAD50</i>	DNA:n korjaus
<i>RAD51C*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}
<i>RAD51D*</i>	DNA:n korjaus ^{a,b}

a) Osana kastraatioresistentin eturauhassyövän toisen vaiheen lääketutkimuksia (ClinicalTrials.gov).

b) Kuuluu TYKS Genomiikan eturauhassyöpäpaneeliin, jossa lisäksi myös *PLAG27* ja *TP53*.

KO 2). Nämä ovat kaikki samoja geenejä, jotka oli aikaisemmin liitetty perinnölliseen rinta- ja munasarjasyöpäalttiuteen. Geeneistä etenkin *BRCA2*:n todettiin liittyvän huonoennusteiseen tautiin. Sen mutaatioita nähtiin myös somaattisella tasolla kasvaimissa noin 13 %:lla kastraatioresistenttejä potilaita. Kun kaikkien DNA:n korjausgeenien mutaatiot huomioitiin, nousi niiden osuus kasvaimissa jo 33 %:iin (25). Toiminnallisissa tutkimuksissa pystyttiin

osoittamaan, että perinnölliset *BRCA2*-mutaatiot ajavat eturauhassyövän kehityslinjoille, joiden jo tiedettiin liittyvän kastraatioresistenttiin tautiin (26). Paitsi mutaatioiden määrä, myös *BRCA1/2*- ja *ATM*-mutaatiokirjo oli erilainen vakavaa muotoa sairastavilla verrattuna paikallista tautia sairastaviin. *BRCA1/2*- ja *ATM*-mutaatiokirjo toimi taudin vakavuusasteen itsenäisenä ennustetekijänä huomioitaessa potilaan diagnoosihetken ikä, etninen tausta, PSA ja Gleason-luokitus (27).

Etenevässä aineistossa *BRCA2*-ituratamutaatioiden on osoitettu aiheuttavan kantajilleen väestötasoa 2–5 kertaa suuremman eturauhassyöpäriskin tarkasteltaessa sekä perhetaustaisia että sporadisia potilaita. Riskin on vahvistettu liittyvän aggressiiviseen tautiin. Mielenkiintoinen oli havainto, että aggressiivisen taudin riski liittyi vahvimmin iturata-mutaatioihin, jotka olivat *BRCA2*-geenin niin sanotun munasarjasyöpäklusterialueen (c.2831–c.6401) ulkopuolella (28). *BRCA2*:n jälkeen eniten mutaatioita on toistetusti raportoitu *ATM*- ja *CHEK2*-geeneistä, jotka myös liittyvät huonoennusteiseen tautiin (24, 28, 29, 30). Pohjoismaissa *BRCA2*-mutaatioiden määrä on pienempi kuin muualla, kun taas *ATM*- ja *CHEK2*-geeneissä mutaatioita löytyy yhtä paljon tai jopa hieman enemmän. Tämä toistaa jo *HOXB13*:n kohdalla nähtyä ilmiötä siitä, että eri väestöissä mutaatioallelien frekvenssi on erilainen (29). Tilastollisesti merkitsevä mutaatiovaikutus aggressiivisessa taudissa on todettu edellä mainittujen geenien lisäksi myös geeneissä *CDK12*, *FANCA*, *RADS1B* ja *RADS1C*.

Sekvensointitutkimuksessa, jossa analysoitiin 3 607 yhdysvaltalaisista eturauhassyöpöpotilasta sukuanamneesista riippumatta, peräti 620 potilailta (17 %) löytyi iturata-mutaatio. Näistä mutaatioista 31 % todettiin *BRCA1/2*-geeneissä. *HOXB13*-geenissä todettiin mutaatioita 4,5 %:lla potilaista, ja muissa DNA:n korjausgeeneissä noin 2 %:lla potilaista. Tärkeä oli havainto, että potilaista 37 % ei täyttänyt geneettisen testauksen kriteereitä (National Comprehensive Cancer Network prostate cancer guidelines) (30).

Tietokantahakuihin eli datalouhintaan perustuvassa tutkimuksessa sekä kasvaimissa

TAULUKKO 3. Tietokantalouhintaan perustuvat varianttimäärät eri eturauhassyöpätyypeissä. Variantit on todettu sekä kasvaimissa että ituradassa. Omana sarakkeenaan ovat variantit, joiden väestöfrekvenssit ovat vähintään 5 % (muokattu lähteestä 42).

	Perinnöllinen eturauhassyöpä		Kastratioresistentti eturauhassyöpä		Metastaattinen kastratioresistentti eturauhassyöpä	
	Varianttien lkm	Varianttien lkm, frekvenssi \geq 0,05 (5 %)	Varianttien lkm	Varianttien lkm, frekvenssi \geq 0,05 (5 %)	Varianttien lkm	Varianttien lkm, frekvenssi \geq 0,05 (5 %)
Koodaavan alueen mutaatiot	119 192	72	1 706 478	735	418 049	192
3'UTR*	20 323	152	124 275	1536	36 814	324
5'UTR**	6725	30	113 603	425	17 600	76
Intergeeniset variantit	10	0	63 633	5 075	2 860	263
Introniset variantit	68 780	2 987	1 329 323	69 190	262 770	12 675
Yhteensä	215 030	3 241	3 337 312	76 961	738 093	13 530

* 3' ei-koodaava alue

** 5' ei-koodaava alue

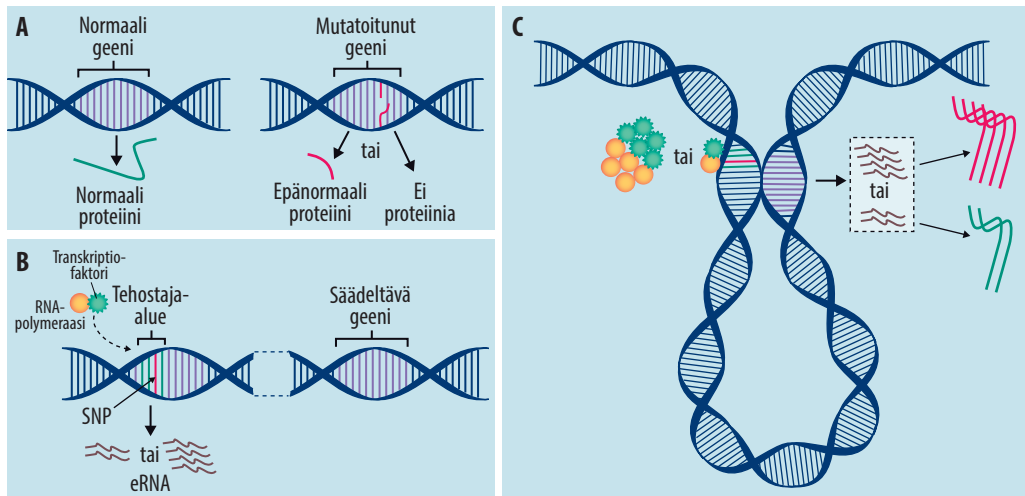
että ituradassa todettujen varianttien geneisissä *NEATC2*, *DCC*, *ASXL1*, *NCAPG*, *VAT1*, *CYP3A7*, *KRT19* ja *SLC22A1* on ehdotettu erottavan kastratioresistentin taudin muista eturauhassyövän muodoista (TAULUKKO 3). Metastaattisessa kastratioresistentissä taudissa korostuivat mutaatiot geneisissä *CTSE*, *HT-R3A*, *PTPRC*, *FOXA2*, *TLE1*, *CD44*, *HAVCR2*, *PPOSTN* ja *GSTT1*. Etenkin säätelyalueiden mutaatioiden kliinistä merkitystä tunnetaan vielä heikosti.

Geenivarianttien vaikutuksen selvittäminen

Ituratamutaatiot esiintyvät yleensä heterotsygoottisena, eli vain toinen geenialleeli on muuttunut. Niiden merkityksen täydellinen ymmärtäminen vaatii tietoa myös kasvaimen mutaatiostatuksesta, geenin ilmentymistasoista ja mahdollisesta epigeneettisestä säätelystä. Proteiinin rakennetta patologistesti muuttavat, koodaavan geenialueen mutaatiot, jotka lisäksi segregoituvat sairauden mukana perheaineistoissa, voidaan kiistatta hyväksyä tautia aiheuttaviksi. Valtaosa eturauhassyövän riskiin liitettyistä varianteista on kuitenkin koodaavan alueen ulkopuolella, ja siksi niiden roolin selvittäminen on kaikkein vaikeinta. Tällaisilla vari-

anteilla ei ole suoraa vaikutusta geenin tuotteen (proteiiniin), vaan ainoastaan välillisesti sen määrään (KUVA 2).

Toistaiseksi useimmat selityksen saaneet koodaamattomat variantit ovat liittyneet *HOXB13*-geenin säätelyyn. SNP rs339331:n kromosomialueella 6q22 osoitettiin sijaitsevan kohdassa, joka sitoo *HOXB13*-proteiinia. Riskiin liitetyn alleelin osoitettiin lisäävän *HOXB13*:n sitoutumista transkription tehostajaelementtiin, joka puolestaan vaikutti *RFX6*-geenin lisääntyneeseen ilmenemiseen. Jos *RFX6*-geeniä estettiin toimimasta, vähentyi eturauhassyöpäsolujen liikkuminen, jakautuminen ja invaasio in vitro. Jos *RFX6*-geeniä ilmennettiin normaalia enemmän, korreloi se kliinisesti progression, metastaasien ja biokemiallisen relapsin kanssa (31). Toisessa työssä analysoitiin koko genomien kattavasti eturauhassyöpäriskiin liitettyjä SNP:itä. Metodeina käytettiin kromatiini-immunopresipitaatiokokeita yhdessä syöpäsoluminjoista ja kasvaimista saadun geenitiedon kanssa. Analyseissä identifiointiin aivan uudenlaisia säätelymekanismeja, jotka koskivat eturauhassyövässä tärkeiksi todettuja transkriptiofaktoreita *AR*, *FOXA1* ja *HOXB13* (32). Kaikkiaan 35:lle riski-SNP:lle tunnistettiin geeniekspression säätelyvaikutus. SNP:t muuttivat transkriptiotekijöiden sitoutumista,



KUVA 2. A. Vasemmalla on normaali tilanne, jossa geeni koodaa oikeanlaista proteiinia. Oikealla geenikoodissa on tapahtunut mutaatio. Sen seurauksena kooditetun RNA:n emäsjärjestyksessä voi syntyä muutoksia, jotka johtavat muutoksiin transloidun proteiinin rakenteessa tai toiminnassa tai proteiinia ei transloida ollenkaan.

B. Variantti (SNP) on koodaavan alueen ulkopuolella – kaukana säädeltävän geenin promoottorialueelta – kohdassa, joka on niin sanottu tehostaja-alue ja johon transkriptiotekijät tarttuvat. Tehostaja-alue koodaa eRNA:ta (enhancer RNA). Jos SNP on tällä alueella, se voi lisätä (tai vähentää) transkriptiotekijöiden ja RNA-polymeraasin määrää ja siten eRNA:n transkriptiota.

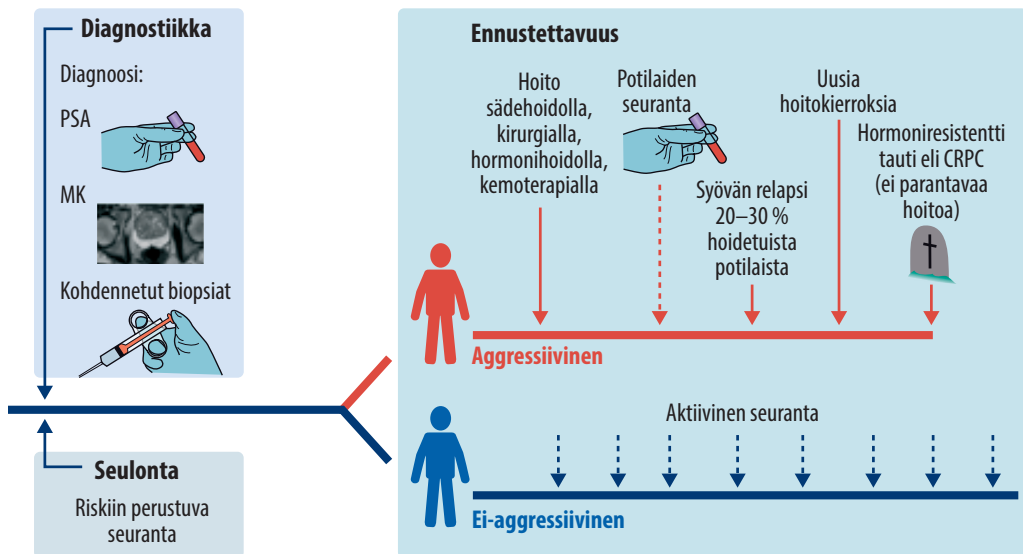
C. DNA:n konformaatiomuutoksen avulla tehostaja-alue proteiiniokseleksiin pääsee kosketuksiin kohdegeeninä promoottorialueen kanssa (ehkä eRNA:n myötävaikutuksella, kuvassa katkoviivalla rajattuna) ja säädeltävän geenin transkriptio muuttuu.

mikä puolestaan vaikutti kohdegeenien ilmene- miseen ja sitä kautta eturauhassyövän kehitty- mistä kiihdyttävästi (33). Hiljattain *HOXB13*:n ja *CIP2A*-onkogeenin varianttien rs138213197 ja rs227891 yhteisiintymisen raportoitiin kasvattavan erittäin merkittävästi (OR = 21.1, $p = 0,000024$) nimenomaan aggressiivisen eturauhassyövän riskiä ja aikaistavan taudin biokemiallista relapsia. Tutkimuksessa osoitettiin, että *HOXB13*-kromatiini on fyysisesti kosketuksessa *CIP2A*-onkogeenin SNP-kohdan kanssa ja että *HOXB13* edistää *CIP2A*-geenin transkriptiota (34). Selvitystä on saanut myös genomisen kohta 19q13, mikä useissa asso- siaatiotutkimuksissa on liitetty nimenomaan aggressiiviseen tautiin. SNP rs11672691:n riskialleelin voitiin osoittaa lisäävän kahden geenin, *PCAT19* ja *CEACAM21*, ilmentymistä. SNP:n todettiin sijaitsevan tehostajaelementtikohdassa, jossa riskiin liitetty alleeli helpotti uuden transkriptiotekijän, *HOXA2*:n sitoutumista. Tällä oli puolestaan synerginen vaikutus geenien ilmentymiseen, siten että ensin sitoutuminen kiihdytti *PCAT19*:ää, mikä puolestaan

lisäsi *CEACAM21*:n määrää. Tutkimuksen so- lulinjakokeissa kaikki viittasi aggressiiviseen so- lutyyppiin. Kun yhtälöön lisättiin vielä potilais- ta saatu kliininen data, voitiin osoittaa SNP:n genotyypin ja geenien ilmenemisen selkeästi korreloivan syövän huonon erilaistumisasteen, PSA-progression ja potilaiden huonomman eloonjäämisen kanssa (35). Lisäksi *KLK3*- eli PSA-geenissä (19q13.3) sijaitsevan SNP:n (rs61752561) on osoitettu muuttavan proteiinin stabiilisuutta (36).

Eturauhassyöpägeenien toiminnallinen luokittelu

Tutkimustiedon myötä on voitu osoittaa, että monet keskeisistä eturauhassyöpään liitetystä geneistä kuten *AR*, *FOXA1* ja *HOXB13* koo- daavat transkriptiotekijöitä. Näistä esimerkik- si *HOXB13*-geeni koodaa transkriptiotekijää, joka osallistuu embryogeneesiin ja eturauhasen organogeneesiin. Geeni ilmentyy eniten eturau- hasessa ja korreloi androgeenireseptorigeenin (*AR*) ilmentymisen kanssa. Toinen merkittävä



KUVA 3. Uusia biomarkkereita kaivataan eturauhassyövän diagnostiikassa, hoidossa ja ennusteessa tavanomaisten keinojen rinnalle. Erityisen arvokkaita olisivat geenimarkkerit, joiden avulla aggressiivinen tauti voitaisiin ennustaa tai tunnistaa jo varhaisessa vaiheessa. Tällöin kliinisesti merkityksettömät eturauhassyövät jäisivät toteamatta, eikä aktiiviseurantaakaan enää tarvittaisi.

luokka ovat DNA:n vaurioiden korjausgeenit. Näihin kuuluvat esimerkiksi edellä käsitellyt *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* ja *ATM*, jotka liittyvät paitsi toistensa, myös moniin muihin keskeisiin solun toimintareitteihin. Kolmas keskeinen luokka ovat intergeeniset, proteiinia koodaamattomat RNA-geenit, joihin kuuluu esimerkiksi *PCAT19* (37). Tällaisilla geneilla on osoitettu olevan rooli muun muassa syöpien initiaatioissa ja etenemisessä (38). Geenit ovat osallisena kromatiinia muokkaavissa komplekseissa ja osallistuvat toisten geenien säätelyyn.

Geenitieto ja eturauhassyövän hoitokäytännöt

Eturauhassyövän hoidossa geneettiset biomarkkerit voisivat toimia perinteisten menetelmien rinnalla (KUVA 3). Perifeerisen veren DNA-näytteestä määritettävät ituradan geenimuutokset ovat helppoja analysoida, ja siksi niihin kohdistuu suuri kiinnostus, myös lääkehityksen kohteena (39). Geenimuutos voi auttaa hoitolinjan valinnassa diagnoosihetkellä tai toimia huomioitavana lisätelijänä levinneen eturauhassyövän hoitopäätöksessä. Tällaiseen

rooliin on alustavissa tutkimuksissa ehdotettu muun muassa SNP-varianttia rs77559646, jonka perinnöllisen muutoksen ja kemoterapiahoitovasteen välillä nähtiin yhteys kastaatioresistentissä eturauhassyövässä (18). DNA:n korjausgeenien muutokset voivat suoraan toimia lääkehoidon perusteena. Näistä ovat esimerkkinä alun perin rintasyövän hoidossa käyttöön otetut PARP-inhibiittorit, joiden on osoitettu toimivan myös eturauhassyövässä (niin sanottu BRCAness). Näyttöä on esimerkiksi *CHEK2*-ituratamutaatiota kantavista potilaista, joilla on nähty hyvä vaste olaparibille tilanteessa, jossa syöpä ei reagoi enää standardihoitoihin (23). Yhdysvalloissa PARP-inhibiittorit on hyväksytty eturauhassyövän lääkehoidoksi ja parhaillaan on meneillään useita toisen vaiheen kliinisiä tutkimuksia DNA:n korjausgeenien mutaatioita ja kastaatioresistenttiä tautia koskien. Suomessa korvausjärjestelmän vuoksi PARP-inhibiittorien käyttö eturauhassyövässä ei ole vielä mahdollista, mutta epäiltäessä perinnöllistä alttiutta tilattavissa on 21 riskigeenin geenipaneelitutkimus (TAULUKKO 2). Pienen riskin riskivariantteja on ehdotettu käytettävän riskiprofiloinnissa. Sitä olisi mahdollista hyö-

Ydinasiat

- ▶ Eturauhassyövässä geneettisten riskitekijöiden osuus on suurin verrattuna muihin yleisiin syöpiin kuten rinta- ja suolistosyöpiin.
- ▶ Eturauhassyövän geneettinen tausta on hyvin heterogeeninen.
- ▶ Ituratamutaatiot etenkin DNA-korjausgeeneissä liittyvät suureen sairastuvuus-riskiin ja aggressiiviseen tautiin.
- ▶ Mekanistisia selityksiä on viimein saatu myös genomien koodaamattoman osan DNA:n varianteille.
- ▶ Geenitieto voi hyödyttää diagnostiikkaa, ennustetta ja hoitoa.

JOHANNA SCHLEUTKER, lääketieteellisen genetiikan professori, yligeneetikko
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
Lääketieteellinen genetiikka, Genomiikka,
Laboratoriotuotantoyksikkö, Tyks

dyntää ylidiagnostiikan vähentämisessä seuloittaessa miehiä, joilla on suurentunut riski etenkin aggressiiviseen tautiin (40). Riskiprofilointia voisi hyödyntää arvioitaessa PSA-tutkimusten ajankohtaa (esimerkiksi 50-vuotiaana alkava seuranta) ja frekvenssiä (39). Menetelmä on vielä tutkimusasteella, koska riskivariantit ovat kytköksissä etniseen taustaan.

Lopuksi

Eturauhassyövän geneettiset syntymekanismit ovat hyvin heterogeenisiä, ja siksi tauti on molekyyllitasolla todennäköisesti joukko varsin eri tavalla alkavia ja käyttäytyviä syöpiä. Tutkimustulosten myötä on oletettavaa, että genetiikkaa aletaan huomioida yhä enemmän myös tämän syöpätaudin hoidossa. ■

SIDONNAISUUDET

Johanna Schleutker: Luentopalkkio (Astellas Pharma, Suomen lastenlääkäriyhdistys, Lab Quality)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
2. Morganti G, Gianferrari L, Gresseri A, et al. Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet Stat Med* 1956;6:304–5.
3. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960;13:739–44.
4. Lichtenstein p, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78–85.
5. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Nordic twin study of cancer (NorTwinCan) collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
6. Carter BS, Beaty Th, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367–71.
7. Isaacs WB. Inherited susceptibility for aggressive prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14:415–8.
8. Walsh PC. The search for the missing heritability of prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72:657–9.
9. Lange EM, Gillanders EM, Davis CC, et al. Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes using families from the University of Michigan prostate cancer genetics project finds evidence for linkage on chromosome 17 near BRCA1. *Prostate* 2003;57:326–34.
10. Cropp CD, Simpson CL, Wahlfors T, et al. Genome-wide linkage scan for prostate cancer susceptibility in Finland: evidence for a novel locus on 2q37.3 and confirmation of signal on 17q21-q22. *Int J Cancer* 2011;129:2400–7.
11. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366:141–9.
12. Huang H, Cai B. G84E mutation in HOXB13 is firmly associated with prostate cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:1177–82.
13. Chen Z, Greenwood C, Isaacs WB, et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013;34:1260–4.
14. Laitinen VH, Wahlfors T, Saaristo L, et al. HOXB13 G84E mutation in Finland: population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:452–60.
15. Zhang J, Xiao L, Qin Z, et al. Association between germline homeobox B13 (HOXB13) G84E allele and prostate cancer susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2016;7:667101–10.
16. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46:1103–9.
17. Dadaev T, Saunders EJ, Newcombe PJ, et al. Fine-mapping of prostate cancer susceptibility loci in a large meta-analysis identifies candidate causal variants. *Nat Commun* 2018;9:2256.
18. Kaikkonen E, Ettala O, Nikulainen I, et al. ANO7 rs77559646 is associated with first-line docetaxel treatment response in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Anticancer Res* 2019;39:5353–9.
19. GWAS catalog. The NHGRI-EBI catalog of human genome-wide association studies. European Molecular Biology Laboratory. <https://ebi.ac.uk/gwas/>.
20. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018;50:928–36.
21. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;162:454.
22. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697–708.
23. Hart SN, Ellingson MS, Schahl K, et al. Determining the frequency of pathogenic germline variants from exome sequencing in patients with castrate-resistant prostate cancer. *BMJ Open* 2016;6:e010332.
24. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443–53.
25. Modena A, Iacovelli R, Scarpa A, et al. Investigating BRCA mutations: a breakthrough in precision medicine of castration-resistant prostate cancer. *Target Oncol* 2016;11:569–77.
26. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun* 2017;8:13671.
27. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71:740–7.
28. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Eur Urol* 2020;77:24–35.
29. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71:740–7.
30. Mayrhofer M, De Laere B, Whittington T, et al. Cell-free DNA profiling of metastatic prostate cancer reveals microsatellite instability, structural rearrangements and clonal hematopoiesis. *Genome Med* 2018;10:85.
31. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523–8.
32. Huang Q, Whittington T, Gao P, et al. A prostate cancer susceptibility allele qt 6q22 increases RFX6 expression by modulating HOXB13 chromatin binding. *Nat Genet* 2014;46:126–35.
33. Pomerantz MM, Li F, Takeda DY, et al. The androgen receptor cistrome is extensively reprogrammed in human prostate tumorigenesis. *Nat Genet* 2015;47:1346–51.
34. Whittington T, Gao P, Song W, et al. Gene regulatory mechanisms underpinning prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2016;48:387–97.
35. Sipeky C, Gao P, Zhang Q, et al. Synergistic interaction of HOXB13 and CIP2A predisposes to aggressive prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:6265–76.
36. Gao P, Xia JH, Sipeky C, et al. Biology and clinical implications of the 19q13 aggressive prostate cancer susceptibility locus. *Cell* 2018;174:576–89.
37. Srinivasan S, Stephens C, Wilson E, et al. Practical consortium. Prostate cancer risk-associated single-nucleotide polymorphism affects prostate-specific antigen glycosylation and its function. *Clin Chem* 2019;65:E1–9.
38. Gao P, Wei GH. Genomic insight into the role of lncRNA in cancer susceptibility. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1239.
39. Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell* 2018;172:393–407.
40. Fantus RJ, Helfand BT. Germline genetics of prostate cancer: time to incorporate genetics into early detection tools. *Clin Chem* 2019;65:74–9.
41. Seibert MS, Chyn CF, Yunpeng W, et al. Polygenic hazard score to guide screening for aggressive prostate cancer: development and validation in large scale cohorts. *BMJ* 2018;360:j5757.
42. Alanazi IO, Shehri Z, Ebrahimie E, et al. Non-coding and coding genomic variants distinguish prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, familial prostate cancer, and metastatic castration-resistant prostate cancer from each other. *Mol Carcinog* 2019;58:862–74.