



**TURUN  
YLIOPISTO**

# **Perinnöllisen eturauhassyövän syöpäalttiuserien kartoittaminen suomalaisilta korkean riskin suvuilta**

Anni Orava

Biologia (Fysiologia ja genetiikka)

Pro gradu -tutkielma

Laajuus: 30 op

Ohjaajat:

Johanna Schleutker

Gudrun Wahlström

Päivi Onkamo

22.5.2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Pro gradu -tutkielma

**Oppiaine:** Biologia, Fysiologia ja genetiikka

**Tekijä:** Anni Orava

**Otsikko:** Perinnöllisen eturauhassyövän syöpäalttiuserien kartoittaminen suomalaisilta korkean riskin suvulta

**Ohjaajat:** Johanna Schleutker, Gudrun Wahlström ja Päivi Onkamo

**Sivumäärä:** 108 sivua + liitteet 50 sivua

**Päivämäärä:** 22.5.2024

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpätyyppi Suomessa ja siihen sairastuu vuosittain noin 5000 miestä. Se aiheuttaa toiseksi eniten syöpäkuolemia miehillä vuosittain. Eturauhassyöpä ilmenee osalla aggressiivisena ja nopeasti leviävänä muodostaen etäpesäkkeitä, kun taas toisilla se pysyy vuosia oireettomana ja kehittyy hitaasti, jolloin sitä ei välttämättä diagnosoida. Eturauhassyövän merkittävimpiä riskitekijöitä ovat ikääntyminen, etninen tausta, ruokavalio ja elintavat sekä periytyvä alttius. Eturauhassyöpä voidaan luokitella perinnölliseksi, jos sitä esiintyy kolmessa sukupolvessa, tai suvussa ilmenee kaksi diagnosoitua eturauhassyöpätapausta alle 55-vuotiailla, tai eturauhassyöpää ilmenee kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella. Perinnölliseen eturauhassyöpään liitoksissa olevia variantteja on nykyisin tunnistettu yhteensä 451. Tämä on kuitenkin vain noin 20 % kaikista olemassa olevista varianteista. Tutkimusta syöpäalttiuserien tarviin, jotta uusia patogeenisiä variantteja voidaan paikantaa, jolloin mahdollistetaan varhainen ja oireenmukainen hoito. Tutkimuksen tavoitteena on kartoittaa perinnölliseen eturauhassyöpään linkittyviä patogeenisiä ituradan geenivariantteja suomalaisesta korkean riskin potilasaineistosta. Tarkoituksena on vertailla eturauhassyöpää sairastavien ja terveiden yksilöiden geenivariantteja ja genotyyppiä. Lisäksi tarkastellaan variantin ja kliinisen fenotyypin yhteyttä huomioiden sukulaisuussuhteet. Potentiaalisia syöpäalttiuserien pyritään paikantamaan WGS-aineiston indeksipotilaiden avulla 26 suvusta, 150 potilaalta ja 38 variantin joukosta frameshift-, stop-loss- ja inframe-mutaatiotyypeistä. Tarkasteluun valikoituivat aineistohaun avulla *PEX19*, *ATM*, *DRD4*, *SCYL1*, *GJB2*, *ARHGAP11A*, *SORD*, *DUOX2*, *BPTF*, *PDE11A*, *MSH6*, *CHEK2*, *EYS*, *IREB2* ja *SLC34A1* geenit. Tutkimuksessa hyödynnettiin PCR-reaktiota, agarosigeelielektroforeesia ja Sangerin sekvensointimenetelmää. Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden näytteet sekvensoitiin jokaisen valitun geenin osalta, jonka jälkeen asetettiin  $\geq 50$  % raja-arvo variantin esiintymiselle sairaisissa potilaissa. Tällöin terveiden jatkosekvensoinnista pudotettiin *SCYL1*, *BPTF*, *MSH6* ja *SLC34A1* geenit pois. Potentiaalisimpana eturauhassyöpää aiheuttavana kandidaattigeeninä tutkimuksessa erottuu *DUOX2*. Muita mahdollisia kandidaattivariantteja ovat *ATM*- ja *GJB2*-geenin variantit. Muiden geenien ja eturauhassyövän yhteyttä ei havaittu. Tutkimus antaa suuntaa mahdollisista eturauhassyöpää aiheuttavista geeneistä ja geenivarianteista, mutta pienen otannan vuoksi uusia syöpäalttiuserien ei voida varmuudella todeta.

**Avainsanat:** perinnöllinen eturauhassyöpä, syöpäalttiuserien, riskigeeni, geenikartoitus, frameshift-mutaatio, stop-loss-mutaatio, inframe-variantti

Master's thesis

**Subject:** Biology, Physiology and genetics

**Author:** Anni Orava

**Title:** The mapping of cancer predisposition genes for hereditary prostate cancer in Finnish high-risk families

**Supervisors:** Johanna Schleutker, Gudrun Wahlström and Päivi Onkamo

**Number of pages:** 158 pages

**Date:** 22.5.2024

Prostate cancer is the most common type of cancer in men in Finland, and about 5,000 men get diagnosed annually. It causes the second most cancer deaths in men each year. In some cases, prostate cancer is aggressive and spreads quickly, forming metastases, while in others it remains asymptomatic for years and develops slowly, so it may not be diagnosed. The most significant risk factors for prostate cancer are aging, ethnic background, diet, lifestyle, and inherited susceptibility. Prostate cancer can be classified as hereditary if it occurs in three generations, or there are two diagnosed cases of prostate cancer in the family under the age of 55, or prostate cancer occurs in three first-degree relatives. A total of 451 variants linked to hereditary prostate cancer have been identified previously. However, this is only about 20% of all existing variants. Research on cancer predisposition genes is needed so that new pathogenic variants can be located, thus enabling early and symptomatic treatment. The goal of the study is to map pathogenic germline gene variants linked to hereditary prostate cancer from Finnish high-risk patient data. The purpose of the study is to compare the gene variants and genotype of individuals with prostate cancer and healthy individuals. In addition, the connection between the variant and the clinical phenotype will be examined, considering kinship relationships. The aim is to locate potential cancer predisposition genes with the help of index patients from the WGS data from 26 families, 150 patients and 38 variants from the frameshift, stop-loss and inframe mutations. *PEX19*, *ATM*, *DRD4*, *SCYL1*, *GJB2*, *ARHGAP11A*, *SORD*, *DUOX2*, *BPTF*, *PDE11A*, *MSH6*, *CHEK2*, *EYS*, *IREB2* and *SLC34A1* genes were selected for review using the data search. The research utilized the PCR reaction, agarose gel electrophoresis and the Sanger sequencing method. Samples from patients with prostate cancer were sequenced for each selected gene, followed by a  $\geq 50\%$  cut-off for the presence of the variant in prostate cancer patients. In this case, *SCYL1*, *BPTF*, *MSH6* and *SLC34A1* genes were dropped from the further sequencing of healthy individuals. *DUOX2* stands out as the most potential prostate cancer predisposition gene in the study. Other possible candidate variants are *ATM* and *GJB2* gene variants. No association between other genes and prostate cancer was found. The study gives direction on possible prostate cancer predisposition genes and gene variants, but due to the small sample size, new cancer predisposition genes cannot be identified with certainty.

**Keywords:** hereditary prostate cancer, cancer predisposition gene, risk gene, gene mapping, frameshift mutation, stop-loss mutation, inframe variant

# Sisällysluettelo

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Johdanto</b>                                  | <b>7</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Eturauhassyöpä</b>                            | <b>8</b>  |
| 1.1.1      | Eturauhanen                                      | 8         |
| 1.1.2      | Eturauhassyöpätyypit ja eturauhassyövän luokitus | 9         |
| 1.1.3      | Epidemiologia Suomessa                           | 10        |
| 1.1.4      | Oirekuva, diagnostiikka ja hoito                 | 11        |
| 1.1.5      | Riskitekijät                                     | 13        |
| <b>1.2</b> | <b>Eturauhassyövän genetiikka</b>                | <b>14</b> |
| 1.2.1      | Eturauhassyövän periytyminen                     | 14        |
| 1.2.2      | Tunnetut syöpäalttiusgeenit                      | 15        |
| <b>1.3</b> | <b>Tutkittavat mutaatiot</b>                     | <b>16</b> |
| <b>1.4</b> | <b>Tutkittavat geenit</b>                        | <b>17</b> |
| 1.4.1      | <i>PEX19</i>                                     | 17        |
| 1.4.2      | <i>ATM</i>                                       | 17        |
| 1.4.3      | <i>DRD4</i>                                      | 18        |
| 1.4.4      | <i>SCYL1</i>                                     | 18        |
| 1.4.5      | <i>GJB2</i>                                      | 18        |
| 1.4.6      | <i>ARHGAP11A</i>                                 | 19        |
| 1.4.7      | <i>SORD</i>                                      | 19        |
| 1.4.8      | <i>DUOX2</i>                                     | 20        |
| 1.4.9      | <i>BPTF</i>                                      | 20        |
| 1.4.10     | <i>PDE11A</i>                                    | 21        |
| 1.4.11     | <i>MSH6</i>                                      | 21        |
| 1.4.12     | <i>CHEK2</i>                                     | 22        |
| 1.4.13     | <i>EYS</i>                                       | 22        |
| 1.4.14     | <i>IREB2</i>                                     | 23        |
| 1.4.15     | <i>SLC34A1</i>                                   | 23        |
| <b>1.5</b> | <b>Tutkimuksen tavoite ja tarkoitus</b>          | <b>23</b> |
| <b>2</b>   | <b>Aineisto ja menetelmät</b>                    | <b>25</b> |
| <b>2.1</b> | <b>WGS-aineisto</b>                              | <b>25</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Aineistohaku</b>                              | <b>26</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Alukkeiden suunnittelu</b>                    | <b>28</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Polymeraasiketjureaktio (PCR)</b>             | <b>30</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Agaroosigeelielektroforeesi (AGE)</b>         | <b>31</b> |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 2.6 | PCR-tuotteen puhdistus  | 32  |
| 2.7 | Sangerin sekvensointimenetelmä  | 33  |
| 2.8 | Tilastolliset testit  | 33  |
| 3   | Tulokset  | 34  |
| 3.1 | Aineistohaun tulokset   | 34  |
| 3.2 | PCR-tuotteen pituuden tarkastelu                                      | 38  |
| 3.3 | Sekvensointitulokset  | 41  |
| 3.4 | Sukupuutulokset   | 48  |
| 4   | Pohdinta  | 53  |
| 4.1 | Geenivarianttien liitos eturauhassyöpään korkean riskin suvuissa      | 56  |
| 4.2 | Geenivarianttien yhteisvaikutukset korkean riskin suvuissa            | 66  |
| 4.3 | Virhelähteet  | 69  |
| 4.4 | Tutkimuksen hyödynnettävyys ja jatkotutkimusaiheet                    | 71  |
| 4.5 | Johtopäätökset ja yhteenveto  | 72  |
|     | Kiitokset   | 75  |
|     | Lähteet   | 76  |
|     | Liitteet  | 109 |
|     | Liite 1. Sukupuut   | 109 |
|     | Liite 2. Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden sekvensointitulokset | 123 |
|     | Liite 3. Terveiden yksilöiden sekvensointitulokset                    | 142 |

## Lyhenneluettelo

|                  |   |
|------------------|---|
| AGE              | Agaroosigeelielektroforeesi                                       |
| <i>ARHGAP11A</i> | Rho GTPase activating protein 11A                                 |
| <i>ATM</i>       | ATM serine/threonine kinase                                       |
| Bp               | Emäspari (engl. Base pair)  |
| <i>BPTF</i>      | Bromodomain PHD finger transcription factor                       |
| <i>CHEK2</i>     | Checkpoint kinase 2   |
| <i>DRD4</i>      | Dopamine receptor D4  |
| <i>DUOX2</i>     | Dual oxidase 2  |
| <i>EYS</i>       | Eyes shut homolog   |
| <i>GJB2</i>      | Gap junction protein beta 2                                       |
| <i>IREB2</i>     | Iron responsive element binding protein 2                         |
| MAF              | Harvinaisen alleelin frekvenssi (engl. Minor allele frequency)    |
| mRNA             | Lähettribonukleiinihappo  |
| <i>MSH6</i>      | MutS homolog 6  |
| NFW              | Nukleaasivapaa vesi (engl. Nuclease-free water)                   |
| NMD              | Nonsense-mediated mRNA decay                                      |
| PCR              | Polymeraasiketjureaktio   |
| <i>PDE11A</i>    | Phosphodiesterase 11A   |
| <i>PEX19</i>     | Peroxisomal biogenesis factor 19                                  |
| PSA              | Prostataspesifinen antigeeni                                      |
| <i>SCYL1</i>     | SCY1 like pseudokinase 1  |
| <i>SLC34A1</i>   | Solute carrier family 34 member 1                                 |
| SNP              | Yhden emäksen polymorfismi (engl. Single nucleotide polymorphism) |
| <i>SORD</i>      | Sorbitol dehydrogenase  |
| TBE              | Tris-boraatti-EDTA-puskuri  |
| T <sub>m</sub>   | Alukkeen sulamislämpötila (engl. Primer melting temperature)      |
| VT               | Villityyppi   |
| WGS              | Koko genomin sekvensointi (engl. Whole genome sequencing)         |

# 1 Johdanto

Eturauhassyöpä on maailmanlaajuisesti toiseksi eniten diagnosoitu syöpätyyppi miehillä ja yleisin syöpään liittyvien kuolemien syy. Syöpätapauksia ilmaantuu vuosittain noin 1,6 miljoonaa ja siitä aiheutuneita kuolemia 366 000. (Vietri ym., 2021). Arvion mukaan yksi kahdeksasta miehestä sairastuu elinaikanaan eturauhassyöpään (American Cancer Society, 2023b). Sairastumisriski riippuu useista tekijöistä, kuten ikä, etnisyys ja geneettiset tekijät (Gann, 2002). Eturauhassyöpäriskistä jopa 57 % selittyy geneettisillä tekijöillä (Hjelmberg ym., 2014).

Perinnöllistä eturauhassyöpää ja geneettistä syöpäalttiutta on tutkittu vuosia muun muassa kaksostutkimusten ja epidemiologisten tutkimusten avulla, joiden avulla on todettu olemassa oleva perinnöllisen eturauhassyövän riski (Sekhoacha ym., 2022). Perinnöllinen eturauhassyöpä kehittyy ituradan mutaatioiden myötä, jolloin mutatoitunut geeni periytyy suvussa (American Cancer Society, 2023f; Z. Li ym., 2021). Usean eturauhassyöpään linkitetyn geenin tehtäviin kuuluu esimerkiksi solujen kasvun tai jakautumisen kontrollointi, DNA:n virheiden korjaus tai tuumorisuppressorina toimiminen. Geeneissä tapahtuvat mutaatiot voivat aiheuttaa geenien aktivaation, mikä johtaa onkogeenin muodostumiseen ja solujen hallitsemattomaan kasvuun. Mutaatiot voivat aiheuttaa myös geenin inaktivaation, jossa tuumorisuppressorigeeni lakkaa toimimasta ja solut kykenevät jälleen kasvamaan hallitsemattomasti. DNA:n korjausgeeneissä tapahtuva mutaatio voi aiheuttaa geenin toimimattomuuden ja nostaa DNA virheiden määrää solussa, mikä voi edelleen johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun. (American Cancer Society, 2023f).

Perinnöllisen eturauhassyövän syöpäalttiusgeeneistä tähän mennessä on kartoitettu arvioilta vain noin 20 %, joiden varianteista suurin osa aiheutuu frameshift-mutaatioista. Yleisimpiä tunnistettuja riskigeenejä ovat muun muassa *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* ja *HOXB13* (DeRycke ym., 2019). Paljon syöpäalttiusgeenejä on vielä löytämättä eturauhassyövän heterogeenisyyden vuoksi, mikä hankaloittaa diagnosointia ja hoitoa. Aggressiivinen ja korkean riskin syöpätyyppi kehittyy, kasvaa ja muodostaa etäpesäkkeitä erittäin nopeasti. Varhaisen vaiheen eturauhassyöpä voi puolestaan olla oireeton jopa vuosia. (Vietri ym., 2021). Geenikartoituksen avulla kyetään tunnistamaan korkean riskin eturauhassyöpäalttius jo ennen sen puhkeamista. Tällöin voidaan mahdollistaa potilaan yksilöllinen seuranta ja tarvittava hoito ajoissa, jolloin syöpä saadaan tehokkaasti hallintaan. Näillä keinoilla voidaan parhaassa tapauksessa ehkäistä ylihoitoa, pidentää potilaan elinikää, vähentää kuolleisuutta ja lisätä elämänlaatua.

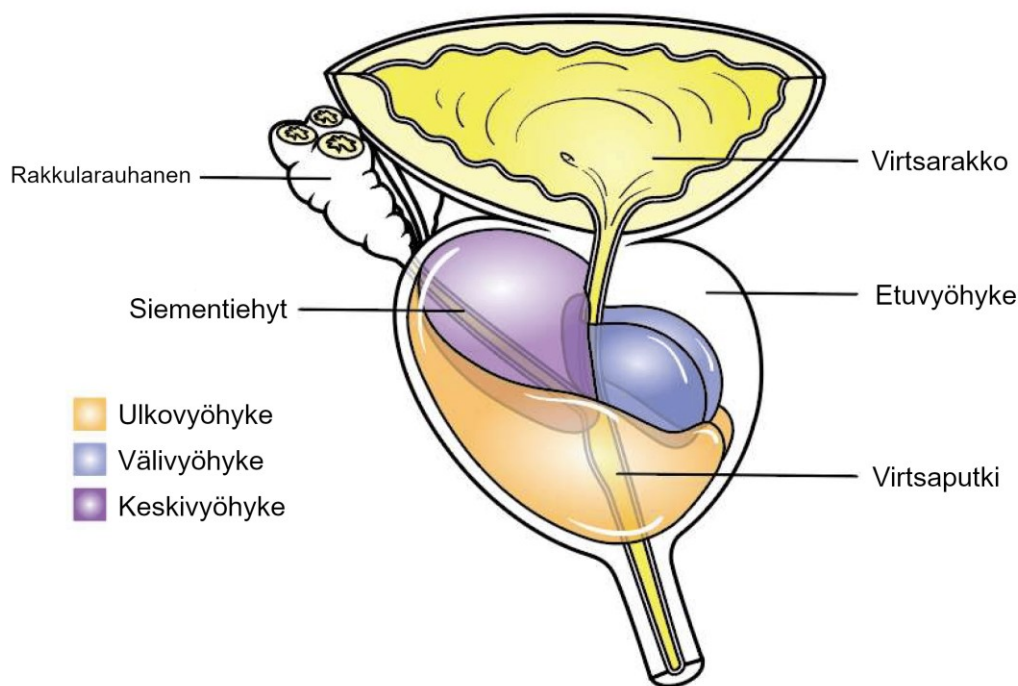
## 1.1 Eturauhassyöpä

### 1.1.1 Eturauhanen

Eturauhanen on merkittävä osa miesten lisäsukupuolirauhasia ja lisääntymiselimistöä. Se sijaitsee virtsarakon alapuolella peräsuolen edessä. (American Society of Clinical Oncology, 2022b; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011; Verze ym., 2016). Eturauhanen muistuttaa sekä kooltaan että muodoltaan saksanpähkinää ja painaa noin 30 grammaa (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011). Eturauhanen koostuu kolmesta eri epiteelisolutyypistä: basaali-, luminaali- ja neuroendokriinisoluista (Henry ym., 2018).

Eturauhasen tärkein tehtävä on tuottaa emäksistä siemennestettä suojaamaan ja kuljettamaan siittiöitä virtsaputken kautta ejakulaation yhteydessä (National Cancer Institute, 2024a; Singh & Bolla, 2023). Siemenneste takaa siittiöiden pidemmän eliniän happamissa olosuhteissa, joka edesauttaa hedelmöitystä. Neste sisältää proteiineja ja entsyymejä, jotka tarjoavat siittiöille ravinteita. Eturauhasen lihasten tehtäviin kuuluu virtsaputken sulku ejakulaation yhteydessä sekä siementiehyiden sulku virtsaamisen aikana. Hormoniaineenvaihdunta on osa eturauhasen tehtäviä, sillä testosteroni muuttuu eturauhasessa dihydrotestosteroniksi. (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011). Eturauhanen (välivyöhyke) suurenee iän myötä, mikä voi johtaa tulehdukseen ja virtsaputken tukkeutumiseen sekä eturauhassyöpäriskin kasvuun (American Society of Clinical Oncology, 2022b).

Kuvassa 1 ilmenevät eturauhasen rakenteet ja sitä ympäröivät osat. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (2011) -tietokannan ja McNealin (1981) tutkimuksen mukaan eturauhanen koostuu kolmesta eri anatomisesta rauhasvyöhykkeestä. Vyöhykkeitä ovat ulko-, väli- ja keskivyöhyke. Ulkovyöhyke on suurin vyöhyke pinta-alaltaan ja käsittää 70 % koko rauhasesta. Se ympäröi keskivyöhykettä ja distaalista osaa virtsaputkesta. Syöpäkasvain kehittyessään kasvaa usein ulkovyöhykkeeseen. Välivyöhyke on pieni osa rauhasta, joka sijaitsee virtsarakon ja virtsaputken takaosan läpän välissä ympäröiden virtsaputkea. Keskivyöhyke muodostaa siementiehyitä ympäröivän rauhasen pohjan. Etuvyöhyke koostuu suurimmaksi osaksi lihas- ja sidekudoksesta ja ympäröi kärkeä. (Ittmann, 2018). Eturauhasen ympärillä on ohut sidekudoksesta koostuva kapseli. Eturauhasen läheisyydessä on useita rakenteita, joita ovat muun muassa kaksi rakkularauhasta ja siementiehyttä, jotka yhdistyvät virtsarakosta kulkevan virtsaputken kanssa. (Singh & Bolla, 2023).



**Kuva 1. Eturauhasen rakenne.** Eturauhasen läheisyydessä sijaitsevat rakkularauhanen, virtsarakko, siementiehyt ja virtsaputki. Eturauhasen rakenteista näkyvissä ovat etuvyöhyke ja kolme suurta rauhasvyöhykettä. Ulkovyöhyke merkattu oranssilla, välivyöhyke sinisellä ja keskivyöhyke violetilla. (Muokattu Figiel ym., 2023).

### 1.1.2 Eturauhassyöpätyypit ja eturauhassyövän luokitus

Eturauhassyöpätyypit jaotellaan WHO:n (World Health Organization) luokituksen mukaan epi- teelikasvaimiin, neuroendokriinisiin, mesenkymaalisiin, hematolymfoidisiin, sekalaisiin ja me- tastaattisiin kasvaimiin, mitkä sisältävät useita erityyppisiä syöpiä (Humphrey ym., 2016). Etu- rauhassyövästä lähes kaikki ovat adenokarsinomia, mutta myös harvinaisempia syöpätyyppejä voi esiintyä, kuten pieni- tai isosolusyöpää, uroteelikarsinoomaa tai sarkoomaa (American Can- cer Society, 2023g). Eturauhassyöpäkasvaimen kehittyminen on jaoteltu kolmeen eri vaihee- seen: intraepiteeliaaliseen neoplasiaan, androgeeniriippuvaiseen adenokarsinoomaan ja andro- geeniriippumattomaan tai kastroatioresistenttiin adenokarsinoomaan (Testa ym., 2019).

Eturauhassyöpä luokitellaan Gleason-luokituksella syövän erilaistumisasteen mukaan ja TNM- luokituksella syövän levinneisyyden mukaan (Duodecim, 2023; Schatten, 2018). Gleasonin pisteytyksessä huomioidaan syövän multifokaalisuus, morfologia ja histologinen heterogeenisuus (National Cancer Institute, 2023; Schatten, 2018). Pisteytyksessä tarkastetaan kudostyypistä kaksi solumallia, joista arvioidaan syövän aste yleisimmän ja toiseksi yleisimmän solutyypin mukaan. Solutyypit pisteytetään asteikolla 3–5, jossa kolme kuvaa lähes normaalia kudosta ja

viisi pahanlaatuista kudosta. Nämä kaksi arvoa lasketaan yhteen, jolloin saadaan Gleason-luokitus. Luokitus vaihtelee asteikolla 6–10. Gleason-luokka kuusi kuvaa hyvänlaatuista eturauhassyöpää, joka todennäköisesti ei ole aggressiivinen ja etenee hitaasti. Luokka seitsemän kuvaa kohtalaisesti leviävää keskikorkean riskin eturauhassyöpää ja luokat 8–10 aggressiivista nopeasti kasvavaa, leviävää ja helposti uusiutuvaa korkean riskin eturauhassyöpää. (National Cancer Institute, 2023). Gleason ja GG (Grade Grouping) -luokitus on yhdistetty, jossa Gleason-pisteet on suhteutettu GG1-GG5 pisteiden mukaisesti GG1 syöpien ollessa hyväennusteisia ja GG5 syöpien kuuluvan korkean riskin luokkaan (Erickson ym., 2018).

TNM-luokitus tulee sanoista kasvain (tumor), imusolmuke (node) ja etäpesäke (metastasis) (American Society of Clinical Oncology, 2022c). Luokituksessa tarkastellaan kasvaimen kokoa ja levinneisyyttä palpoimalla tai kuvaamalla, imusolmukelevinneisyyttä ja etäpesäkkeiden muodostumista ja sijaintia (American Society of Clinical Oncology, 2022c; Duodecim, 2023). Tutkimukset yhdistetään ja luokitellaan asteikolla I-IV, joita voidaan laajentaa myös alaluokkiin. Syöpäluokka I tarkoittaa, että syöpä ei ole levinnyt ja puolestaan luokitusasteella IV syöpä on levinnyt laajalle alueelle. (American Cancer Society, 2023d).

### 1.1.3 Epidemiologia Suomessa

Eturauhassyöpä on yleisin miesten syöpätyyppi Suomessa ja aiheuttaa toiseksi eniten syöpäkuolemia miehillä (Seppä ym., 2021). Eturauhassyöpään sairastuu vuosittain keskimäärin 5000 miestä ja vuonna 2022 uusia eturauhassyöpätapauksia diagnosoitiin 5514 (Suomen Syöpärekisteri, 2022). Suomen Syöpärekisterin (2022) mukaan eturauhassyöpä kattaa 28 % miesten kaikista uusista syövistä vuosittain. Eturauhassyövän ilmaantuvuus 60–79-vuotiaiden ikäluokassa on ollut reippaassa kasvussa 1990-luvulta lähtien. Riski sairastua ja kuolla eturauhassyöpään kasvaa logistisen mallin mukaisesti 50 ikävuoden jälkeen ja jatkaa kasvuaan 14 % sairastumistodennäköisyyteen 100 ikävuoteen mennessä. Eturauhassyövän ilmaantuvuus kasvaa iän myötä ja on korkeimmillaan 75–79-vuotiailla miehillä. Esiintyvyys ja määrälliset syöpäkuolemat ovat olleet lähes lineaarisessa nousussa vuosittain ja vuonna 2022 todettiin 920 eturauhassyövän aiheuttamaa kuolemaa. Vuonna 2022 ennuste eloon jäämisestä oli 94 % vielä viisi vuotta diagnoosin saamisen jälkeen. Seppä ym. (2021) toteavat raportissaan eturauhassyöpäpotilaiden olevan keskimäärin 71-vuotiaita diagnoosihetkellä. Syöpädiagnoosin jälkeen potilaiden arvioitiin elävän keskimäärin 13 vuotta ja menettävän elinaikaa syövän vuoksi 1,5 vuotta.

#### 1.1.4 Oirekuva, diagnostiikka ja hoito

Eturauhassyöpä on heterogeeninen syöpä, sillä osalla se kehittyy aggressiivisesti ja etenee nopeasti sekä muodostaa etäpesäkkeitä, ja toisilla eteneminen on erittäin hidasta pysyen vuosia oireettomana (American Cancer Society, 2023e; Testa ym., 2019). Osalla ihmisistä oireita ei esiinny ollenkaan tai oireet ilmaantuvat vasta kun syöpä on kehittynyt pidemmälle (National Cancer Institute, 2024b). Tavallisimpia varhaisen eturauhassyövän oireita ovat virtsaamisen häiriöt, kuten hidas tai heikko virtsasuihku ja tihentynyt virtsaamisen tarve etenkin öisin sekä veri virtsassa tai siemennesteessä (American Cancer Society, 2023e). Virtsatessa tai ejakulaation yhteydessä saattaa esiintyä kipua ja polttavaa tunnetta. Syövän edetessä kipu voi edetä selkään, lantioon ja lonkkiin. Oireena voi esiintyä myös jalkojen puutumista ja heikkoutta sekä painon laskua ja väsymystä. (National Cancer Institute, 2024b).

Prostataspesifinen antigeeni eli PSA on yleinen eturauhassyöpädiagnostiikassa ja seurannassa käytetty markkeri, sillä sen pitoisuus veressä kasvaa yleensä syövän yhteydessä jo aikaisessa vaiheessa (Tunturi, 2021). PSA on glykoproteiini, jota yksinomaan eturauhasen solut tuottavat (Michael & Barry, 2001). Proteiinia havaitaan eniten siemennesteessä, mutta pieniä pitoisuuksia esiintyy myös veressä (American Cancer Society, 2024). PSA-arvon noustessa myös syövän todennäköisyys kasvaa, mutta se ei aina kerro pahanlaatuisesta muutoksesta vaan kyseessä voi olla myös hyvänlaatuisen liikakasvu, virtsatietulehdus tai eturauhastulehdus (Dvoráček, 1998; Tunturi, 2021). PSA-arvolle ei siis voida asettaa spesifistä raja-arvoa eturauhassyövän diagnosoimiseksi (American Cancer Society, 2024). Alhainen PSA-arvo ei kuitenkaan sulje pois syövän mahdollisuutta, sillä syöpäsolut eivät aina tuota suuria määriä proteiinia vereen (Tunturi, 2021). Verestä voidaan mitata kokonais-PSA:n lisäksi vapaata PSA:ta, joka ei ole sitoutunut proteiineihin. Tätä arvoa voidaan hyödyntää muutoksen laadun määrittämisessä. (American Society of Clinical Oncology, 2022a).

PSA-arvon lisäksi eturauhassyöpädiagnostiikassa voidaan tunnustella eturauhasta peräaukon kautta, jolloin voidaan havaita eturauhasen koon muutokset (Jacobsen ym., 1998). Jos tutkimuksissa ilmenee poikkeavia löydöksiä, voidaan suorittaa eturauhasen MRI-kuvaus, jolloin löydetään kudoksen optimaalisin paikka. Magneettikuvauksella saadaan nopeasti tietoa pesäkkeiden sijainnista ja levinneisyydestä. Koepalan avulla saadaan varmistus mahdollisesta syövästä ja sen laadusta. (Bjurlin ym., 2014).

Eturauhassyöpää voidaan hoitaa esimerkiksi prostatektomialla eli eturauhasen poistoleikkauksella, sädehoidolla, kemoterapialla, hormonihoidoilla, immunoterapialla tai aktiiviseurannalla

(National Cancer Institute, 2024a). Hoitomuodon valinta riippuu syövän laadusta, erilaistumisasteesta ja levinneisyydestä sekä sivuvaikutuksista, potilaan sairauksista ja yleiskunnosta (American Society of Clinical Oncology, 2022d). Hoitojen tavoitteena on lievittää kasvaimen aiheuttamia oireita, ehkäistä syövän uusiutumista ja saada sairaus lopulta kokonaan hallintaan (American Cancer Society, 2023a).

Prostatektomia tehdään, jos syöpä ilmenee pääasiallisesti paikallisena. Leikkauksessa poistetaan koko eturauhanen ja rakkularauhanen sekä usein myös imusolmukkeita. (National Cancer Institute, 2023). Leikkauksen myötä saattaa ilmetä virtsaamisvaikeuksia ja erektiohäiriöitä (Adolfsson, 2008). Sädehoito on vakiintunut paikallisen eturauhassyövän hoitoon parantavana hoitomuotona, jossa syöpäsoluihin aiheutetaan kuolettavia DNA-vaurioita (Bagshaw ym., 1994). Hoidossa eturauhanen paikannetaan siihen implantoitujen kultajyvien avulla. Suuri sädeannos voidaan kohdistaa eturauhaseen intensiteettimuokatun tekniikan avulla, jolloin sädeannos ympäröivissä kudoksissa jää mahdollisimman pieneksi. Tällöin vältytään myös välittömiltä ja myöhäisiltä haittavaikutuksilta virtsarakon ja suoliston alueella. (Duodecim, 2023). Kemo-terapiassa käytetään lääkkeitä syöpäsolujen kasvun pysäyttämiseen, jolloin lääkkeet joko tappavat soluja tai pysäyttävät niiden jakautuminen. Solunsalpaajia voidaan ottaa suun kautta tai injektoida lihakseen tai verisuoneen, jolloin ne pääsevät verenkiertoon ja toimivat kaikkialla kehossa. (National Cancer Institute, 2023).

Hormonihoidoilla pyritään pysäyttämään syöpäsolujen kasvu poistamalla hormoneja tai estämällä niiden toimintaa. Eturauhassyövässä miesten sukupuolihormonit saattavat aiheuttaa eturauhasen liikakasvua, jolloin androgeenideprivaatiohoidolla pyritään estämään hormonien liiallinen tuotanto. (National Cancer Institute, 2023). Immunoterapiaa voidaan hyödyntää eturauhassyövän biologisena hoitomuotona, jossa käytetään potilaan omaa immuunijärjestelmää syöpää vastaan. Laboratoriossa valmistettuja potilaan kehosta saatuja immuunisoluja voidaan käyttää ohjaamaan, tehostamaan tai palauttamaan elimistön luonnollista puolustusta syöpää vastaan. Sipuleucel-T on yksi immunoterapian muodoista, jota hyödynnetään metastasoituneeseen eturauhassyöpään (National Cancer Institute, 2023).

Ylihoitoa voidaan välttää hitaasti etenevissä eturauhassyövässä aktiivisella seurannalla, jossa PSA-arvoa mitataan tietyin aikaväleihin ja koepaloja otetaan tarpeen mukaan. Osassa eturauhassyöpätapauksista hoito ja sen sivuvaikutukset aiheuttaisivat usein enemmän haittaa kuin hyötyä, jolloin päädytään seurantaan. Aktiiviseurannassa syövän eteneminen tai uusiminen tunnis-

tetaan ajoissa ja hoito voidaan aloittaa välittömästi. (Klotz, 2013). Passiivista seuranta toteutetaan aktiiviseurannan kaltaisesti, mutta huomattavasti harvemmin, eikä tavoitteena ole tällöin aloittaa parantavaa hoitoa vaan lievittää oireita. Passiivinen seuranta voidaan aloittaa esimerkiksi, jos syövän aste ei etene tai ennustettu elinaika on alle viisi vuotta. (American Society of Clinical Oncology, 2022d).

### 1.1.5 Riskitekijät

Eturauhassyövän merkittävimpiä riskitekijöitä ovat ikääntyminen, etninen tausta, periytyvä alttius, ruokavalio ja elintavat (American Cancer Society, 2023c; American Society of Clinical Oncology, 2022b; Duodecim, 2023; National Cancer Institute, 2024a). Ikä on yksi suurimmista riskitekijöistä, sillä sairastumisen todennäköisyys nousee nopeasti 50 ikävuoden jälkeen (National Cancer Institute, 2024a). Eturauhassyövästä noin 60 % diagnosoidaan yli 65-vuotiailta miehiltä (American Society of Clinical Oncology, 2022b) ja keskimääräinen diagnoosi-ikä on 66 vuotta (Gerhauser ym., 2018). Aikaisen vaiheen eturauhassyöpä voi puhjeta  $\leq 55$ -vuotiaana ja on usein aggressiivinen, nopeasti leviävä ja saattaa johtaa kuolemaan (Salinas ym., 2014).

Eturauhassyöpää esiintyy yleisesti afrikkalaisamerikkalaisessa ja karibialaisessa väestössä enemmän kuin muilla etnisillä ryhmillä (Chang ym., 2010; Sung ym., 2021). Eturauhassyöpää esiintyy vähemmän aasialaisamerikkalaisilla, latinalaisamerikkalaisilla ja latinalaismiehillä (American Cancer Society, 2023c). Eturauhassyöpätapauksia esiintyy runsaasti Pohjois-Amerikassa ja Pohjois-Euroopassa sekä nykyisin enemmän myös aasialaisilla kaupunkiympäristöissä elävillä ihmisillä (American Society of Clinical Oncology, 2022b).

Suvussa esiintyvä eturauhassyöpä nostaa sairastumisriskiä runsaasti. Etenkin ensimmäisen asteen sukulaisen, kuten isän tai veljen syöpädiagnoosi ennen 65-ikävuotta kasvattaa riskiä entisestään. (Carter ym., 1992; Saarimäki ym., 2015). Perinnöllinen eturauhassyöpä puolestaan on harvinaisempi, mutta ensimmäisen asteen sukulaisen syövän periytymisriski on jopa kolminkertainen ja nousee yhä uusien syöpätapausten myötä (American Society of Clinical Oncology, 2022b). Perinnöllisen eturauhassyövän sairastumisriskiin voidaan liittää geneettisiä tekijöitä, kuten patogeenisia ituradan variantteja, joihin kuuluvat muun muassa yhden nukleotidin SNP-mutaatiot (Seibert ym., 2023). Perinnöllisen eturauhassyövän ohella suvussa esiintyvät perinnölliset rinta- ja munasarjasyövät (*BRCA1* ja *BRCA2* mutaatiot), haimasyöpä ja Lynchin oireyhtymä lisäävät riskiä (National Cancer Institute, 2024a).

Ruokavalio ja elintavat vaikuttavat osaltaan suurentuneeseen eturauhassyöpäriskiä (American Cancer Society, 2023c). Ylipaino on liitetty aggressiivisen eturauhassyövän kehittymiseen, mutta sen ohella myös pituus ja ylipaino yhdessä aiheuttavat lisääntyneitä syöpäkuolleisuutta (Davies ym., 2015; Vidal ym., 2014). Maitotuotteiden ja kalsiumin liiallisella kulutuksella sekä tupakoinnilla ja kemikaalialtistuksella on havaittu yhteys suurentuneeseen eturauhassyöpäriskiä (American Cancer Society, 2023c).

## 1.2 Eturauhassyövän genetiikka

### 1.2.1 Eturauhassyövän periytyminen

Carter ym. (1993) kuvasivat eturauhassyövän ilmenevän perinnöllisenä (engl. hereditary), perheittäin esiintyvänä (engl. familial) ja satunnaisena (engl. sporadic) tyyppinä. Eturauhassyöpä voidaan luokitella perinnölliseksi, jos ainakin yksi seuraavista kriteereistä täyttyy: eturauhassyöpää esiintyy kolmessa sukupolvessa, kaksi diagnosoitua eturauhassyöpätapausta alle 55-vuotiailla tai eturauhassyöpädiagnoosi ilmenee kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella (Raghallaigh & Eeles, 2022).

Eturauhassyöpä voidaan luokitella perheittäin esiintyväksi, jos perheessä havaitaan kaksi ensimmäisen asteen sukulaista, jolle on diagnosoitu eturauhassyöpä missä tahansa iässä. Se voidaan luokitella perheittäin esiintyväksi myös, jos yhdelle ensimmäisen asteen sukulaiselle ja kahdelle tai useammalle toisen asteen sukulaiselle on diagnosoitu eturauhassyöpä missä tahansa iässä. Tiukempaa määritelmää on käytetty perheissä, joilla on vahva eturauhassyövän historia. Perheissä tulee olla tällöin vähintään kolme eturauhassyöpää sairastavaa ensimmäisen asteen sukulaista, tai eturauhassyöpää on diagnosoitu kolmessa peräkkäisessä sukupolvessa, tai kahdelle ensimmäisen asteen sukulaiselle on diagnosoitu eturauhassyöpä  $\leq 55$ -vuotiaana. (Giri & Beebe-Dimmer, 2016). Perheittäin esiintyvä eturauhassyöpä nostaa kuolemaan johtavan syövän sairastumisriskiä 60 %, mutta myös yksittäisen sukulaisen ennen 65 vuoden ikää todettu syöpä nostaa riskiä. Riski kasvaa entisestään uusien suvussa esiintyvien eturauhassyöpätapausten myötä. (Raghallaigh & Eeles, 2022).

Satunnainen syöpä ei välttämättä aina johdu geneettisistä tekijöistä vaan ilmenee esimerkiksi yhden perheenjäsenen eturauhassyöpänä korkeammassa iässä. Tällöin myös sukulaisilla on kohtalaisesti lisääntynyt riski sairastua eturauhassyöpään. (Comprehensive Cancer Center, 2024). Perinnöllistä eturauhassyöpää esiintyy 3–5 % sairastuneista, perheittäin esiintyvää 10–15 % ja satunnaisesti puhkeavaa 85 % sairastuneista. (Carter ym., 1993; Raghallaigh & Eeles,

2022). Pohjoismaalaisessa kaksostutkimuksessa Hjelmberg ym. (2014) havaitsivat eturauhassyövän riskistä 57 % selittyvän geneettisillä tekijöillä (Mucci ym., 2016).

## 1.2.2 Tunnetut syöpäalttiusgeenit

Wang ym. (2023) tunnistivat genomien laajuudessa assosiaatiotutkimuksessa (GWAS) 187 uutta geenivarianttia, jotka ovat liitoksissa perinnölliseen eturauhassyöpään. Nykyisin tunnistettuja variantteja on yhteensä 451. Tämä on kuitenkin pieni osa olemassa olevista varianteista, sillä arvion mukaan kaikista eturauhassyöpään liitoksissa olevista varianteista tunnistamattomia on vielä noin 80 %. Yleisien tunnistettujen riskigeenien varianteista suurin osa aiheutuu frameshift-mutaatioista (31–83 %) ja toiseksi eniten missense-mutaatioista (31–63 %) ja kolmanneksi splice-mutaatioista (5–25 %). (Vietri ym., 2021). Eturauhassyöpään liitetyt geenit voidaan luokitella niiden toiminnallisuuden mukaan transkriptiotekijöitä koodaaviin, DNA-vaurioiden korjausgeeneihin ja proteiinia koodaamattomiin RNA-geeneihin (Derycke ym., 2019).

Eurooppalaisessa väestössä on tunnistettu yli 170 riskilokusta, jotka ovat liitoksissa eturauhassyöpään (Raghallaigh & Eeles, 2022). Kytöntäanalyysin avulla aggressiiviseen syöpään on toistuvasti liitetty alueet 5q, 7q, 19q ja 22q (Isaacs, 2012). Assosiaatioanalyysin perusteella aggressiivisia variantteja on löydetty alueilta 3q26, 5q14, 10q26, 15q21 ja 19q13 (Akamatsu ym., 2012; Olama ym., 2014; Schumacher ym., 2018). Muita tunnistettuja kohtia sijaitsee muun muassa kromosomeissa 6, 11 ja 17 (Eeles ym., 2008; Gudmundsson ym., 2007). Lisäksi myös useita kromosomin 1 lokuksia, lokus 8q24 ja X-kromosomin lokus q27-28 on liitetty eturauhassyöpään (Karayi ym., 2000; Xu ym., 1998; Yeager ym., 2007).

Leongamornlert ym. (2014) osoittivat tutkimuksessaan yleisten haitallisten ituradan mutaatioiden ilmenevän muun muassa *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* ja *BRIP1* DNA-vaurioiden korjausgeeneissä. *BRCA1* ja *BRCA2* ovat eturauhassyövän lisäksi liitetty myös rinta- ja munasarjasyöprien syntyyn. *BRCA2* on yleisin geeni, jonka variantti löytyy alle 65-vuotialta eturauhassyöpädiagnoosin saajalta. Geenimutaatio aiheuttaa usein vaikea-asteisen syövän lyhentäen elinikää. (Junejo & AlKhateeb, 2020). Toiseksi yleisimpiä ovat *CHEK2* ja *ATM*-geenivariantit, jotka voidaan linkittää huonoennusteiseen eturauhassyöpään (Mondschein ym., 2022).

Leongamornlert ym. (2014) tutkimuksen tulosta tukee myös Nicolosi ym. (2019) tekemät löydökset, joiden lisäksi havaittiin yhteys eturauhassyövän ja *MSH6*-geenin välille sekä transkrip-

tiofaktori ja kasvunrajoitegeeni *HOXB13* välille. *HOXB13* osallistuu alkionkehitykseen ja ekspressoituu eturauhasessa etenkin sen kehittyessä. Transkriptiotekijöitä koodaavista geeneistä myös *FOXAI* ja *AR* on linkitetty eturauhassyöpään (Dong ym., 2023; Montgomery ym., 2001). *FOXAI* aktivoi maksaspesifisiä tuotteita, kuten albumiinia ja transtyreteeniä (National Library of Medicine, 2024j). *AR* eli androgeenireseptorigeeni stimuloi androgeeniresponsivisten geenien transkriptiota ja ilmenee *HOXB13* kanssa, jotka osallistuvat yhdessä eturauhasen kehitykseen (National Library of Medicine, 2024b; Norris ym., 2009). *ANO7*-geeni (2q37.2) koodaa solukalvon ja membraanin proteiinia sekä on liitetty aggressiiviseen eturauhassyöpään (Kaikkonen ym., 2018; National Library of Medicine, 2024a).

### 1.3 Tutkittavat mutaatiot

Frameshift-mutaatiot, stop-loss-mutaatiot, ja inframe-variantit voivat aiheuttaa iturataan pysyviä muutoksia, jotka periytyvät seuraaville sukupolville aiheuttaen syöpää (Huang ym., 2018; Khan & Cheng, 2022; Xu ym., 2023). Frameshift-mutaatio eli lukukehyksen vaihtava mutaatio syntyy insertin tai deleetin seurauksena, joka ei ole kolmella kerrannainen. Normaali geenisekvenssi luetaan väärin, joka johtaa väärin aminohappojen syntyyn ja usein myös ennenaikaisen lopetuskodonin muodostumiseen, jolloin translaatio loppuu ja transkripti saattaa tuhoutua Nonsense-mediated mRNA decay (NMD)-systeemin avulla. (Lejeune, 2022; National Human Genome Research Institute, 2024). NMD-mekanismi havaitsee ennenaikaisen lopetuskodonin ensimmäisellä translaatiokierroksella, mikä johtaa mutatoitunutta mRNA:ta hajottavien ekso- ja endonukleolyyttisten reittien aktivoitumiseen. Lopetuskodonin tulee sijaita yli 50–55 nukleotidia geenin ylävirtaan eksoniliitoksesta, jotta se tunnistetaan. (Lejeune, 2022).

Stop-loss-mutaatio eli nonstop-mutaatio on lopetuskodonin SNP eli pistemutaatio, jossa yksittäisen emäksen vaihtuminen aiheuttaa kodonin toimimattomuuden. Tällöin translaatio jatkuu ja proteiini rakentuu suunniteltua pidemmäksi. (Hamby ym., 2011). Inframe-mutaatio voi olla esimerkiksi kolmen emäksen insertio tai deleetio, joka säilyttää lukukehyksen samana ja proteiinin translaatio jatkuu tällöin normaalina. Kuitenkin aminohappoja voi puuttua kokonaan keskeltä proteiinia tai vääriä aminohappoja saattaa syntyä (Baeissa & Pearl, 2020).

## 1.4 Tutkittavat geenit

### 1.4.1 *PEX19*

*PEX19*-geeni koodaa peroxisomal biogenesis factor 19-proteiinia, joka sisältää kahdeksan eksonia ja sijaitsee sytogeneettiseltä sijainniltaan kohdassa 1q23.2. Geeni on välttämätön varhaisen peroksisomaalisen biogeneesin toiminnalle. Sen tehtäviin kuuluu proteiinien laskostaminen sytoplasmassa ja peroksisomaalisten kalvoproteiinien tuontireseptorina toimiminen. Peroksisomien rakentamiselle oleellisia proteiineja ovat peroksiinit, jolloin peroksisomien geneettisistä toiminnan häiriöistä johtuen saattaa ilmetä ryhmä erilaisia peroksisomaalisia biogeneesihäiriöitä. Häiriöt ovat heterogeenisiä autosomaalisia resessiivisiä sairauksia, jotka johtavat kuolemaan. Kaikille häiriötä sairastaville potilaille on ominaista virhe, joka estää peroksisomaalisten matriisiproteiinien kuljetuksen soluelimeen. (National Library of Medicine, 2024o). *PEX19*-geenin virheet aiheuttavat muun muassa Zellwegerin syndrooman (Matsuzono ym., 1999). Lisäksi geenin virheellinen toiminta johtaa p53-proteiinin hajoamiseen (UniProt Consortium, 2024c).

### 1.4.2 *ATM*

*ATM*-geeni on ATM serine/threonine kinase-proteiinia koodaava geeni, joka sijaitsee kohdassa 11q22.3 ja sisältää 67 eksonia (National Library of Medicine, 2024d). National Library of Medicine (2024d) –tietokannan mukaan geenin koodaama proteiini kuuluu PI3/PI4-kinaasiperheeseen ja on tärkeä solusyklin tarkistuspisteenä toimiva kinaasi. Kinaasi fosforyloitu ja säätelee muun muassa TP53 ja BRCA1 tuumorisuppressori-proteiinien toimintaa sekä checkpoint kinaasien CHK2, checkpoint proteiinien RAD17 ja RAD9 ja DNA-korjausproteiinin NBS1 toimintaa. Proteiinin toiminta on kriittistä DNA-vaurioiden korjaamiseksi ja genomisen tasapainon säilyttämiseksi.

Geenin mutaatioita on linkitetty resessiivisesti periytyvään ataksia-telangiektasiaan ja muihin autosomaalisiin resessiivisiin sairauksiin (Rothblum-Oviatt ym., 2016; Thompson ym., 2005). Variantit altistavat useimmiten hematologiselle syövälle, haimasyövälle, perinnölliselle rintasyövälle tai muulle perinnölliseen syöpään altistavalle oireyhtymälle (GeneCards, 2024b; UniProt Consortium, 2024f). Geenin variantit saattavat altistaa myös maha-, virtsarakko-, keuhkotai munasarjasyövälle (MedlinePlus, 2022). *ATM*-variantin kantajilla on todettu suurentunut riski sairastua eturauhassyöpään normaalia nuorempana (Karlsson ym., 2021a).

### 1.4.3 *DRD4*

National Library of Medicine (2024g) -tietokannan mukaan *DRD4*-geeni eli dopamine receptor D4 on dopamiinireseptorin D4-alatyypin koodaava geeni, jonka sytogeneettinen sijainti on kohdassa 11p15.5 ja se sisältää neljä eksonia sekä polymorfisia toistojaksoja. D4-alatyypin on G-proteiiniin kytketty reseptori, joka inhiboi adenyylaattisyklaasia. Dopamiinireseptori vastaa hermosolujen signaloinnista aivojen mesolimbisessä järjestelmässä, joka säätelee tunteita ja käyttäytymistä (UniProt Consortium, 2024b). Geenimutaatiot liitetään useisiin käyttäytymisfenotyyppeihin muun muassa autonomisen hermoston häiriöihin, tarkkaavaisuus- ja hyperaktiivisuushäiriöihin ja uutuutta tavoittelevaan persoonallisuuspiirteeseen (National Library of Medicine, 2024g).

### 1.4.4 *SCYL1*

*SCYL1*-geeni on SCY1 like pseudokinase 1 transkription säätelijäproteiinia koodaava geeni, joka sisältää 18 eksonia ja sijaitsee kohdassa 11q13.1 (National Library of Medicine, 2024p). Geeni säätelee COPI-välitteistä retrogradista proteiiniliikettä Golgin laitteen ja endoplasmakalvoston välillä (Burman ym., 2008). *SCYL1* osallistuu myös Golgin laitteen morfologian ylläpitoon (Schmidt ym., 2015). National Library of Medicine (2024p) -tietokannan mukaan proteiinilla on katalyyttisesti inaktiivinen N-terminaalinen kinaasidomeeni, ja se kykenee sitomaan spesifisiä DNA-sekvenssejä C-terminaalisen domeenin kautta. Tämä aiheuttaa telomeraasin käänteiskopioijaentsyymien aktivoitumisen ja DNA-polymeraasi beeta -geenien transkription. Proteiini on lokalisoitunut tumaan ja mitoosein aikana sytoplasmaan ja sentrosomeihin. Geenille on löydetty useita eri transkriptiomuunnelmia, jotka koodaavat eri isoformeja.

Schmidt ym. (2015) totesivat tutkimuksessaan spinoserebellaarisen ataksian johtuvan *SCYL1*-geenin mutaatioista. Kyseessä oleva ataksia on heterogeeninen ryhmä pikkuaivosairauksia, jotka aiheuttavat pikkuaivojen, aivorungon ja selkäytimen rappeutumista. Lisäksi potilailla tavataan maksan vajaatoimintaa, maksafibroosia ja perifeeristä neuropatiaa.

### 1.4.5 *GJB2*

*GJB2*-geeni on gap junction protein beta 2-proteiinia koodaava geeni, joka sijaitsee kromosomin kohdassa 13q12.11 ja sisältää kaksi eksonia. Proteiini kuuluu aukkoliitosproteiinien (engl. gap junction protein) ryhmään, jotka helpottavat ionien ja pienten molekyylien liikettä

solujen välillä. Aukkoliitosproteiinit jaetaan alfa- ja beetaluokkiin nukleotidi- ja aminohappotason sekvenssien samankaltaisuuden mukaan. (National Library of Medicine, 2024k).

Geenimutaatiot tässä geenissä aiheuttavat noin 50 % resessiivisistä prelinguaalisista kuulonalenemista ja -menetyksistä (Bicego ym., 2006; Choi ym., 2009). Kuulosairauksien lisäksi mutaatiot aiheuttavat erilaisia vallitsevasti periytyviä ihosairauksia, sillä geenin tuottama proteiini osallistuu orvaskeden kasvuun ja erilaistumisen säätelyyn (Iossa ym., 2011).

#### 1.4.6 *ARHGAP11A*

*ARHGAP11A* on Rho GTPase activating protein 11A-proteiinia koodaava geeni, joka sisältää 13 eksonia ja sijaitsee kohdassa 15q13.3 (National Library of Medicine, 2024c). Geeni koodaa Rho-GTPaasia aktivoivan proteiiniperheen jäsentä, jossa proteiini aiheuttaa inaktiivisen GDP-muodon (Florio ym., 2016). DNA-vaurio johtaa solusyklin pysähtymiseen ja apoptoosiin, sillä proteiini on vuorovaikutuksessa p53 tuumorisuppressorin kanssa stimuloiden sen tetramerisäätöä (National Library of Medicine, 2024c).

Geeni on yhdistetty kromosomin deleetioon kohdasta 15q13.3 sekä hyvänlaatuisen keuhkopussin mesotelioomaan (GeneCards, 2024a). National Library of Medicine (2024c) -tietokannan mukaan kromosomaalinen deleetio on yksi Prader-Willin oireyhtymän aiheuttajista. Intromin variantti saattaa myös olla liitoksissa unen kestoon lapsilla. Geenin ekspressio on korkea paksusuolensyövissä ja basaalisen rintasyövän solulinjassa. *ARHGAP11A*-geenin kanssa samankaltainen geeni on *ARHGAP11B*, joka syntyi *ARHGAP11A*-geenin osittaisessa duplikaatioissa. (Florio ym., 2015; GeneCards, 2024a).

#### 1.4.7 *SORD*

*SORD* on sorbitol dehydrogenase-proteiinia koodaava geeni, joka sijaitsee kohdassa 15q21.1 ja sisältää yhdeksän eksonia (Iwata ym., 1995). Carr ja Markham (1995) totesivat tutkimuksessaan proteiinin katalysoivan reaktiota, jossa polyolireitti muuttaa glukoosin sorbitoliksi ja sorbitolin fruktoosiksi aldoosireduktaasi- ja sorbitolidehydrogenaasientsyymien avulla. Reaktio tapahtuu erityisesti hyperglykemisissä tiloissa ja on tärkeä vaihtoehtoinen metaboliareitti. Se voidaan liittää diabeteksen komplikaatioiden, kuten mikrovaskulaaristen ongelmien kehittymiseen sorbitolin liiallisen kertymisen ja toksisuuden vuoksi. Polyolireitti voidaan liittää myös



Geenin haploinsuffiensi aiheuttaa neurokehityshäiriön, johon sisältyy kehitys- ja puhevii-veitä, mikrokefaliaa ja dysmorfisia piirteitä (Stankiewicz ym., 2017). Geenimutaatio voidaan yhdistää myös autismiin (GeneCards, 2024c).

#### 1.4.10 *PDE11A*

*PDE11A* eli phosphodiesterase 11A -geeni on dual 3',5'-cyclic-AMP ja -GMP phosphodiesterase 11A -proteiinia koodaava geeni, joka sisältää 24 eksonia ja sijaitsee kohdassa 2q31.2 (National Library of Medicine, 2024n). cAMP ja cGMP toimivat toissijaisina lähetteinä useissa eri signaalien siirtoreiteissä, joiden solunsisäistä konsentraatiota geeni kykenee säätelemään (Fawcett ym., 2000; Yuasa ym., 2000). 3',5'-sykliset nukleotidi fosfodiesterasit eli PDE:t katalysoivat cAMP:n ja cGMP:n hydrolyysiä 5'-monofosfaateiksi, jolloin cAMP ja cGMP-signaali vähenee. (Fawcett ym., 2000).

Mutaatiot *PDE11A*-geenissä aiheuttavat Cushingin oireyhtymää ja lisämunaiskuoren liikakasvua. Geeniä ekspressoituu eniten eturauhasessa verrattuna muihin kudoksiin, mutta sitä tapahtuu myös rasvakudoksessa, maksassa, kiveksissä ja kilpirauhasessa. (National Library of Medicine, 2024n).

#### 1.4.11 *MSH6*

*MSH6* eli mutS homolog 6 on DNA:n kahdentumisvirheiden korjausproteiinia koodaava geeni, jonka sytogeneettinen sijainti on kohdassa 2p16.3 ja sisältää 19 eksonia (National Library of Medicine, 2024m; UniProt Consortium, 2024d). MutS-proteiinin on havaittu tunnistavan Dametyloitua DNA:ta kahdentumisvirheiden korjausprosessissa *Escherichia coli* -bakteerimalleilla (Gradia ym., 1997; National Library of Medicine, 2024m). Gradia ym. (1997) totesivat tutkimuksessaan MutS-proteiinien sisältävän noin 150 nukleotidin ATPaasi-aktiivisen Walker-A-jakson, joka sisältää helix-kääntö-helix-domeenin (HTH), adeniini-nukleotideja ja magnesiumia sitovan rakenteen. ATPaasi-aktiivisuus ja adeniini-nukleotideja sitova domeeni toimivat yhdessä katkaisijana, joka säätelee kahdentumisvirheiden sitoutumista. MSH2-MSH6 kompleksit sitoo yhteensopimattomia nukleotideja ADP-muodossaan ja ATP-muodossaan kompleksit ei sido nukleotideja. (Gradia ym., 1997; National Library of Medicine, 2024m). ATP:n hydrolyysi palauttaa sitoutumiskyvyn ja ADP:n muuttuminen ATP:ksi johtaa sitoutumiskyvyttömyyteen (Gradia ym., 1997).

Geenin mutaatiot saattavat aiheuttaa perinnöllistä ei-polypoottista kolorektaalisyöpää, Lynchin oireyhtymää, suolistosyöpää, kohdunrunгон syöpää ja kahdentumisvirheistä johtuvaa syöpää (MMRCS3) sekä useita muita perinnöllisiä syöpiä (GeneCards, 2024e; National Library of Medicine, 2024m). Useat DNA:n kahdentumisvirheiden korjausgeenit, kuten myös *MSH6* on liitetty eturauhassyövän syntyyn (Grindedal ym., 2009).

#### 1.4.12 *CHEK2*

*CHEK2* eli checkpoint kinase 2 on seriini/treoniini-proteiinikinaasi Chk2 koodaava geeni, joka sisältää 21 eksonia ja sijaitsee kohdassa 22q12.1 (National Library of Medicine, 2024f; UniProt Consortium, 2024a). Geenin koodaama proteiini toimii solusyklin tarkastuspisteen säätelijänä ja kasvun rajoittajana (National Library of Medicine, 2024f). Proteiinikinaasi aktivoituu DNA-vaurion seurauksena ja osallistuu solusyklin pysäyttämiseen (Online Mendelian Inheritance in Man, 2024). Proteiini sisältää ”haarukkapäärakenteen”, joka on välttämätön DNA-vaurioon reagoitaessa, jolloin ilmenee nopea fosforylaatio (Matsuoka ym., 1998; National Library of Medicine, 2024f). Aktivoituessaan proteiini inhiboi CDC25A-, CDC25B- ja CDC25C-fosfataaseja, jolloin mitosi estyy ja stabiloi tuumorisuppressori p53-proteiinin, joka johtaa solusyklin pysähtymisen G1-vaiheeseen. (National Library of Medicine, 2024f; UniProt Consortium, 2024a). Proteiini fosforyloi BRCA1-proteiinin, joka johtaa BRCA1:n palautumiseen DNA-vaurion jälkeen (National Library of Medicine, 2024f).

Geenin mutaatioita on yhdistetty Li-Fraumenin oireyhtymään, joka on perinnöllinen syöpätyyppi ja on usein yhdistetty myös perittyihin mutaatioihin *TP53*-geenissä (Bell ym., 1999). Mutaatioita on yhdistetty myös kasvaneeseen sarkooma-, rintasyöpä- ja aivokasvainriskiin (National Library of Medicine, 2024f). Geeni on liitetty myös kolorektaali-, eturauhas- ja rintasyöpään (Dong ym., 2003; Online Mendelian Inheritance in Man, 2024).

#### 1.4.13 *EYS*

*EYS* on eyes shut homolog -proteiinia koodaava geeni, jonka sytogeneettinen sijainti on kohdassa 6q12 ja se sisältää 46 eksonia (Abd El-Aziz ym., 2008; National Library of Medicine, 2024i). Proteiini on välttämätön fotoreseptorisolujen toiminnan ja morfologian ylläpitämiseksi, sillä geenin tuote sisältää useita EGF:n kaltaisia rakenteita N-pääteasemassa ja viisi C-terminaalista Lam-G-rakennetta, joiden välissä on EGF-toistoja. (Abd El-Aziz ym., 2008; National Library of Medicine, 2024i). Proteiinia ekspressoituu eniten verkkokalvon fotoreseptorikalvolla (National Library of Medicine, 2024i). Geeniin on liitetty autosomaalinen resessiivinen

verkkokalvon rappeumasairaus (Collin ym., 2008; MalaCards, 2024b; National Library of Medicine, 2024i).

#### 1.4.14 *IREB2*

*IREB2* on iron responsive element binding protein 2 koodaava geeni, joka sijaitsee kohdassa 15q25.1 ja sisältää 24 eksonia (National Library of Medicine, 2024l). RNA:ta sitova proteiini säätelee rautatasapainoa ja raudan aineenvaihdunnan proteiini-ekspressiota sitoutumalla rautaan reagoiviin elementteihin (IRE), kuten transferrini-reseptoreihin tai ferritiiniketjuihin (Costain ym., 2019). Proteiinin sitouduttua alhaisen raudan määrän vuoksi ferritiinin IRE-elementtiin mRNA-translaatio heikkenee, kun taas transferrini-reseptoriin sitoutuminen inhiboi mRNA:n hajoamista. Proteiini hajoaa, kun rautaa esiintyy solussa riittävästi. (National Library of Medicine, 2024l; Samaniegos ym., 1994).

Geenivariantteja on yhdistetty keuhkosityöpään ja krooniseen keuhkohtaumatautiin (National Library of Medicine, 2024l). Lisäksi geeniin on yhdistetty varhainen neurodegeneraatio tahdosta riippumattomilla liikkeillä ja mikrosyyttinen anemia (GeneCards, 2024d).

#### 1.4.15 *SLC34A1*

*SLC34A1* eli solute carrier family 34 member 1 koodaa sodium-dependent phosphate transport 2A -proteiinia. Geeni sijaitsee kohdassa 5q35.3 ja sisältää 14 eksonia (National Library of Medicine, 2024q). Proteiini toimii natriumin ja fosfaatin kaksoiskuljettajana (Schlingmann ym., 2016). Lisäksi se on osana fosfaatti-ionitasapainon säätelyä ja kuljetusta sekä lyijyionien vastaanottoa. Proteiinia esiintyy useissa solun rakenneosissa, kuten apikaalisessa solukalvossa, sukkularihmastossa ja tumatäplissä. (National Library of Medicine, 2024q). Geeni on liitetty Fanconin syndroomaan, krooniseen munuaistautiin, hyperkalsiuriseen hypofosfatemiseen riisitautiin, hypofosfatemiseen munuaiskivitautiin/osteoporoosiin ja hyperkalsemiaan (MalaCards, 2024a; National Library of Medicine, 2024q).

### 1.5 Tutkimuksen tavoite ja tarkoitus

Tutkimuksen tavoitteena on kartoittaa uusia perinnölliseen eturauhassyöpään linkittyviä ituradan geenivariantteja suomalaisesta korkean riskin potilasaineistosta. Tarkoituksena on vertailla eturauhassyöpää sairastavien potilaiden ja terveiden yksilöiden variantteja sekä genotyyppiä huomioiden sukulaisuussuhteet. Lisäksi tarkastellaan kliinisen fenotyypin ja variantin yhteyttä

sairastuneiden ja terveiden välillä. Syöpäalttiusgeenejä pyritään paikantamaan WGS-aineistosta tieteellisten julkaisujen avulla sekä potilasnäytteitä sekvensoimalla.

Hypoteesina on, että tutkimuksessa löytyy todennäköisesti mahdollisia uusia syöpäalttiusgeenejä, jotka voidaan ainakin välillisesti liittää perinnöllisen eturauhassyövän sairastumisriskiin tai sen ilmaantuvuuteen. Todennäköisesti aineistosta voidaan myös löytää riskigeenejä, joilla on jo aiemmin todettu yhteys eturauhassyöpään. Suvuissa, joissa mahdollinen alttiusgeeni esiintyy, tavataan todennäköisesti normaalia enemmän aggressiivista eturauhassyöpää jo tavallista nuoremmalla iällä. Suurin osa varianteista luultavimmin ilmenee syöpään sairastuneilla potilailla, jolloin terveillä yksilöillä variantteja ei havaita yhtä paljon. On kuitenkin todennäköistä, että nuoremmilla varianttia kantavilla terveillä yksilöillä on korkeampi riski sairastua eturauhassyöpään jossain elämänvaiheessa.

## 2 Aineisto ja menetelmät

### 2.1 WGS-aineisto

Perinnöllistä eturauhassyöpää aiheuttavien riskigeenien tutkimuksessa hyödynnettiin suomalaista 71 potilaan aineistoa, joille on suoritettu koko genomin sekvensointi (engl. whole-genome sequencing, WGS). WGS-aineiston indeksipotilaat eivät olleet sukua keskenään, mutta heille kaikille on diagnosoitu korkean riskin eturauhassyöpä. WGS-aineiston potilaiden lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin indeksipotilaiden eturauhassyöpää sairastavia sekä terveitä sukulaisia, joista osa on luovuttanut näytteensä tutkimustarkoitukseen. Tutkimuksessa hyödynnettiin kokoverestä eristettyä DNA:ta. Verinäytteitä on kerätty koko Suomen alueelta 1980-luvun alusta lähtien. Eristettyjä DNA-näytteitä on säilytetty  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  lämpötilassa. Näytteet on numeroitu kuusinumeroisella perhe- ja yksilönumeroyhdistelmällä, joista potilaat eivät ole tunnistettavissa. Keskenään sukua olevat potilaat voidaan erottaa samasta perhenumeroista, jotka ovat kolme ensimmäistä numeroa. Väliviivalla erotetut kolme viimeisintä numeroa ovat liukuvia yksilönumeroita.

WGS-aineisto oli käsitelty ja rajattu bioinformaatikon toimesta Excel-aineistoksi. Mutaation vaikutus variantissa oli määritelty korkeaksi Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) –työkalun mukaan, jolloin variantin tuli vaikuttaa proteiinin rakenteeseen. Harvinaisen alleelin frekvenssin (MAF) (engl. minor allele frequency) arvon tuli olla alle 0,05. REVEL-pisteiden tuli olla yli 0,6 tai CADD-pisteiden yli 20 tai variantin tuli olla todennäköisesti patogeeninen tai patogeeninen ClinVar (National Library of Medicine) –tietokannan mukaan. WGS-aineistossa esiintyi seitsemää eri mutaatiotyyppiä: frameshift-mutaatioita, splice-site-variantteja, stop-gained-mutaatioita, stop-loss-mutaatioita, start-loss-mutaatioita, inframe-variantteja ja missense-mutaatioita. Tarkempaan käsittelyyn valikoituivat frameshift-mutaatiot, stop-loss-mutaatiot ja inframe-variantit.

WGS-aineistosta hyödynnettiin useita tietoja, kuten geenin lyhennettä ja variantin genotyyppiä, joka varmennettiin Sangerin sekvensointimenetelmällä. Lisäksi käytettiin tunnistetun variantin rs-numeroa, kromosomisijaintia, referenssi- ja vaihtoehtoista sekvenssiä sekä mutaation vaikutustasoa (engl. impact). Stop-loss-mutaatioista tarkasteltiin CADD- ja REVEL-pisteitä, mutta frameshift-mutaatioiden ja inframe-varianttien pisteitä ei voitu analysoida, sillä niitä ei ilmoitettu aineistossa. Aineistosta tarkasteltiin jokaisen indeksipotilaan genotyyppi valikoitujen geenien suhteen sekä variantin aiheuttama mutaatiotyyppi (engl. variant class).

WGS-aineistosta geenejä rajattiin aluksi tarkastamalla variantin mutaatiotyypin, jolloin tarkasteluun valikoituivat frameshift-mutaation aiheuttamat variantit, joita aineistossa esiintyi yhteensä 30 ja geenejä 29, stop-loss-mutaatioiden aiheuttamat variantit ja geenit, joita ilmeni viisi ja inframe-variantit ja geenit, joita havaittiin kolme.

## 2.2 Aineistohaku

Potentiaalisten perinnöllistä eturauhassyöpää aiheuttavien riskigeenien valinnassa käytettiin apuna tieteellisiä julkaisuja, joita etsittiin PubMed (National Library of Medicine, 2023), ScienceDirect (Elsevier, 2023), Scopus (Elsevier, 2023) ja Web of Science (Clarivate Plc, 2023) -viitetietokannoista. Taulukkoon 1 on koottu artikkelihaussa hyödynnetyt tietokannat ja esimerkkihakutermit. Jokaisen geenin kohdalla haku suoritettiin vastaavalla tavalla, jossa hakutermit ”prostate” ja ”cancer” olivat aina mukana. Hakuyhdistelmään lisättiin geenin lyhenne ja vaihtoehtoiset lyhenteet (taulukko 6), jotka riippuivat kulloinkin kyseessä olevasta geenistä. Boolean operaattoreita käytettiin jokaisella hakukerralla taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Perustiedot, kuten geenin lyhenne, kokonimi, geenin koodaama proteiini ja tiivistelmä geenin toiminnasta saatiin National Center for Biotechnology Information (NCBI) (National Library of Medicine, 2023) –tietokannasta. Geneistä käytetään virallisen nimen lisäksi myös useita muita lyhenteitä, joita etsittiin NCBI-tietokannasta. Geenien toiminnasta saatiin lisätietoa UniProt (UniProt Consortium, 2023), GeneCards (Weizmann Institute of Science, 2023) ja OMIM (Johns Hopkins University, 2023) –tietokannoista.

**Taulukko 1. Tietokannat ja esimerkkihakutermit.** Hakutermeinä käytettiin NCBI-tietokannasta saatua geenin lyhennettä ja vaihtoehtoisia lyhenteitä. Esimerkkinä *PEX19*-geeni, jossa ”prostate” ja ”cancer” yhdistettiin AND-operaattorilla toisiinsa ja geenin lyhenteeseen. Lyhenteet yhdistettiin toisiinsa OR-operaattorilla.

\*Tietokannassa samanaikaisten Boolean-operaattorien määrä oli rajoitettu kahdeksaan, jolloin termeille tehtiin useita yhdistelmiä.

| Tietokannat    | Hakutermit  |
|----------------|---|
| PubMed         | (((((prostate) AND (cancer)) AND (PEX19)) OR (D1S2223E)) OR (HK33)) OR (PBD12A)) OR (PMP1)) OR (PMPI)) OR (PXF)) OR (PXMP1) |
| ScienceDirect* | prostate AND cancer AND PEX19 OR D1S2223E OR HK33 OR PBD12A OR PMP1 OR PMPI OR PXF OR PXMP1                                 |
| Scopus         | prostate AND cancer AND PEX19 OR D1S2223E OR HK33 OR PBD12A OR PMP1 OR PMPI OR PXF OR PXMP1                                 |
| Web of Science | (((((ALL=(prostate)) AND ALL=(cancer)) AND ALL=(PEX19)) OR ALL=(D1S2223E)) OR   |

| Tietokannat | Hakutermit  |
|-------------|---|
|             | ALL=(HK33)) OR ALL=(PBD12A)) OR ALL=(PMP1)) OR ALL=(PMPI)) OR ALL=(PXF)) OR ALL=(PXMP1) |

Aineistoa rajattiin sisäänotto- ja poissulkukriteerien avulla, joita käytettiin tietokantojen asetusten sallimissa rajoissa. Tieteellisten julkaisujen valintaan vaikuttivat sisäänottokriteerit, jotka asetettiin kuvaamaan tutkimuskysymystä ja tavoitetta mahdollisimman tarkasti. Julkaisun otsikossa, tiivistelmässä tai tekstissä tuli olla maininta geenistä, sen lyhenteestä tai vaihtoehtoisesta lyhenteestä ja eturauhassyövästä. Julkaisun tuli olla vertaisarvioitu. Tuloksia haettiin englannin kielellä, eikä julkaisuvuotta rajattu. Poissulkukriteerien avulla tuloksia pyrittiin suodattamaan ja rajaamaan. Haun ulkopuolelle rajattiin kirjallisuuskatsaukset. Lisäksi hausta rajattiin julkaisut, joiden kokoteksti ei ollut saatavilla.

Variantin rs-numerolla tarkastettiin kohdan mutaatio ja siitä aiheutuva kliininen fenotyyppi UniProt (UniProt Consortium, 2023) –tietokannan Variant viewer-toiminnolla. Kliinistä fenotyyppiä eli tässä tapauksessa varianttiin liitettyä perinnöllistä syöpää tai sairautta käytettiin artikkelahaun ohella indikoimaan mahdollista perinnöllisen eturauhassyövän ja geenivariantin liitosta. Kudoskohtaista geeniekspressiota käytettiin tukemaan julkaisulähdettä, mutta pelkästään alhaisen ekspresion tai ekspresion puutteen avulla geenejä ei valikoitu tarkastelun ulkopuolelle. Normaalia kudosekspressiota ja ekspresiota eturauhassyövässä tutkittiin National Center for Biotechnology Information (National Library of Medicine, 2023), Protein Atlas (The Human Protein Atlas project, 2023) ja GTEx Portal (Broad Institute of MIT and Harvard, 2023) -tietokantojen avulla. Potilaista saatiin kliinistä tietoa Tampereen ja Turun eturauhassyöpätutkijoiden omasta BC-platforms (2024) -tietokannasta, josta löytyy muun muassa potilaan ikä diagnoosihetkellä, ikä terveeksi todettaessa, kuolinikä, muut syövät ja taudit.

IGV-työkalulla (Integrative Genomics Viewer version 2.16.1, 2023) (ihmisgenomiversio GRCh38/hg38) tarkastettiin mutaation sijainti eksonissa kaikissa eri transkriptivarianteissa. Lisäksi työkalulla tarkastettiin frameshift-mutaatioiden lopetuskodonien määrät ja sijainnit eri lukuraamivaihtoehdoissa laskemalla nukleotidit lopetuskodonista viimeiseen eksoni-eksoni liitokseen, jotta saadaan selville transkriptin tuhoutumisen mahdollisuus.

Aineistohaun avulla geenit rajautuivat frameshift-mutaatioissa 13 tarkasteltavaan geeniin ja varianttiin (*PEX19*, *ATM*, *DRD4*, *SCYL1*, *GJB2*, *ARHGAP11A*, *SORD*, *DUOX2*, *BPTF*, *PDE11A*,

*MSH6*, *CHEK2* ja *EYS*), stop-loss-mutaatioissa yhteen geeniin ja varianttiin (*IREB2*) ja inframe-varianteissa yhteen geeniin ja varianttiin (*SLC34A1*) (aineistohaun tulokset taulukossa 6). Useamman kuin kolmen yksilön kantaessa samaa varianttia geeni valittiin tarkasteluun aineistohaun tuella. Tällöin perheitä, joissa indeksipotilaiden epäiltiin WGS-analyysin perusteella kantavan geenivariantteja, ilmeni yhteensä 26. Tutkimukseen sisällytettiin siten yhteensä 150 potilasta, jotka olivat luovuttaneet näytteen tutkimustarkoitukseen.

### 2.3 Alukkeiden suunnittelu

Alukkeet suunniteltiin NCBI-tietokannan Primer Basic Local Alignment Search Tool –työkalulla (Primer-BLAST) (National Library of Medicine, 2023b). Alukkeiden suunnittelua varten geenien referenssisekvenssit haettiin tekstimuodossa Genome Data Viewer -työkalulla (National Library of Medicine, 2023a) (ihmisgenomiversio GRCh38/hg38). Jokaisen geenin variantin paikkanumerosta (engl. position) vähennettiin 500 nukleotidia, jolloin saatiin uusi paikkanumero, josta alkaen sekvenssit tallennettiin ja syötettiin alukkeiden suunnitteluohjelmaan. Tekniikalla mahdollistettiin forward-alukkeen suunnittelu sekä mutaatiokohdan helppo paikantaminen. Alukkeet valittiin siten, että ne olivat ainakin 100 bp (emäspari, engl. base pair) päässä variantista. Primer-BLAST -ohjelmassa PCR-tuotteen koon rajaksi asetettiin 500–700 bp (poikkeustapauksissa 500–1000 bp, jos spesifistä aluketta ei ollut saatavilla). Tarvittaessa säädettiin myös alukkeen sulamislämpötilaa ( $T_m$ ) (engl. primer melting temperature).

Primer-BLAST-työkalun suunnittelemista alukkeista valikoituivat sopivimmat Eurofins Genomics (2024) –yrityksen ohjetta mukaillen. Tällöin otettiin huomioon optimaalinen alukkeen pituus 16–25 bp,  $T_m$  50–62 °C, GC-pitoisuus 35–60 %, 3’-päässä G tai C (enintään kaksi samaa emästä peräkkäin) ja lisäksi pyrittiin välttämään yli kolmea samaa emästä peräkkäin. Kaikki alukkeet eivät aina täyttäneet kaikkia ehtoja, jolloin valittiin alue, joka oli lähimpänä optimaalisia olosuhteita.

Alukkeiden suunnittelun yhteydessä käytettiin BioMart data mining tool –työkalua (Ensembl, 2023) havaitsemaan mahdolliset SNP:t alukkeiden toiminta-alueilla. Harvinaisen alleelin frekvenssin (MAF) (engl. minor allele frequency) rajaksi asetettiin  $MAF < 0,01$  maailmanlaajuisessa populaatiossa. Arvon ylittyessä tarkastettiin suomalaisen populaation arvo ja sen ollessa  $<0,01$  alue suunniteltiin kyseiseen kohtaan. MAF-arvon ylittyttyä suunniteltiin uusi spesifinen alue.

Alukkeet valmisti Metabion International (2023), jotka ovat listattuna taulukkoon 2. Alukkeet valmistettiin synteasiasteikkolla (engl. synthesis scale) 0.02  $\mu\text{mol}$  ja ne olivat valmiiksi liuotettuja (100  $\mu\text{M}$ ). Alukkeet laimennettiin PCR-reaktiota varten 10  $\mu\text{M}$ . Alukkeiden sulamislämpötilat määritettiin kahdella eri  $T_m$  Calculator –laskimella riippuen käytetystä PCR-Master Mixistä (New England Biolabs, 2024b; Thermo Fisher Scientific, 2023).

**Taulukko 2. PCR-protokollassa käytetyt alukkeet.** Geenin lyhenne ja sen koodaama proteiini, alukkeiden sitoutumislämpötila (engl. annealing) (AmpliTaq Gold- / OneTaq-PCR protokollassa käytetty lämpötila), alukkeiden forward- ja reverse-sekvenssit (5'-3') ja PCR-tuotteen odotettu pituus (bp).

| Geenin lyhenne ja sen koodaama proteiini                  | Sitoutumislämpötila ( $^{\circ}\text{C}$ ) | Forward- ja reverse-sekvenssit (5'-3')                       | Tuotteen pituus (bp) |
|---|--|--|----------------------|
| <i>PEX19</i> , peroxisomal biogenesis factor 19           | 61   | F = AAACAACAGAGGATCCAGAAGAGG<br>R = AGGTGATCTGGTTGGAGTCAG    | 522                  |
| <i>ATM</i> , ATM serine/threonine kinase                  | 59   | F = GTCCTTAAGATAGTCCCTGACAAGT<br>R = TCATTTCCACATACCTTTCTTGA | 585                  |
| <i>DRD4</i> , dopamine receptor D4                        | 62   | F = CGACCCGGCGTTGTCC<br>R = TGGAGGTGAAATCCAGCTACG            | 671                  |
| <i>SCYL1</i> , SCY1 like pseudokinase 1                   | 60   | F = AGACAGAAAAATGCCTCCACG<br>R = TTCAGAATCACCCAACCCCGA       | 644                  |
| <i>GJB2</i> , gap junction protein beta 2                 | 58   | F = CTTCGAAGATGACCCGGAAG<br>R = GAGTTGGTGTGTTGCTCAGGAAG      | 580                  |
| <i>ARHGAP11A</i> , Rho GTPase activating protein 11A      | 58   | F = AACACCACACTGGTAAAGGTGA<br>R = TGTATCACCAAGACTCGCCA       | 623                  |
| <i>SORD</i> , sorbitol dehydrogenase                      | 53   | F = CTGTCTGCTACCCGATTG<br>R = GTACAGTCTCCGCACT               | 650                  |
| <i>DUOX2</i> , dual oxidase 2                             | 59   | F = TTGCCAAACCTCTTCTTCAGT<br>R = GTGCTTAGTCTAGGGAATGAGGG     | 661                  |
| <i>BPTF</i> , bromodomain PHD finger transcription factor | 62   | F = GTCACCGAGCGAGAGGGAAGAA<br>R = CTGGAGTGCTGCTGTAGGTACT     | 834                  |
| <i>PDE11A</i> , phosphodiesterase 11A                     | 58/50                                      | F = GGCAAAAACCTATGCCATACAAGA<br>R = TAGCAGTTTCTGAAGTAGCTATGG | 656                  |
| <i>MSH6</i> , mutS homolog 6                              | 60   | F = GGTCCAGATGTTAGAGGGTAAGT<br>R = CAAAGGGCCTCATGACCTGAAT    | 680                  |
| <i>CHEK2</i> , checkpoint kinase 2                        | 59/52                                      | F = GCAGTCCACAGCACGGTTAT<br>R = ATGAGTAATCATGCGCTGC          | 634                  |
| <i>EYS</i> , eyes shut homolog                            | 58/49                                      | F = TAGTGAACCTGGAGGTTTCTCATT<br>R = ACAACCTTGCGACAGAACTAT    | 660                  |
| <i>IREB2</i> , iron responsive element binding protein 2  | 58/49                                      | F = ACGCAGTTGAATACTGCCATTTG<br>R = CCTCTTTTACAACACTGATCACAA  | 611                  |

| Geenin lyhenne ja sen koodaama proteiini           | Sitoutumislämpötila (°C) | Forward- ja reverse-sekvenssit (5'-3')                 | Tuotteen pituus (bp) |
|--|--------------------------|--|----------------------|
| <i>SLC34A1</i> , solute carrier family 34 member 1 | 62                       | F = CCTCCCTAGTCCTACACAGGAT<br>R = CTTACTGGGGTCACGCTCCC | 678                  |

## 2.4 Polymeraasiketjureaktio (PCR)

PCR-reaktioseoksen ja -ohjelman suunnittelussa mukailtiin New England Biolabs- ja Applied Biosystems-PCR-protokollaohjeita (Applied Biosystems, 2010; New England Biolabs, 2024a). Taulukoon 3 on koottu PCR-reaktioseoksen pipetointitilavuudet. Templaattina käytettiin kokoverestä eristettyä DNA:ta 50 ng, Nuclease-Free Water (not DEPC-Treated) (Thermo Fisher Scientific, Ref. AM9938) –nukleasivapaata vettä (NFW), Master Mixinä käytettiin AmpliTaq Gold® 360 Master Mix (Applied Biosystems, Ref. 4398881) tai OneTaq® Hot Start 2X Master Mix with Standard Buffer (New England Biolabs, Cat. M0484S) -Master Mixiä. Alukkeina käytettiin kullekin geenille suunniteltuja forward- ja reverse-alukkeita 0,2 µM (taulukko 2). Yksittäisen reaktion lopputilavuudeksi tuli 25 µl. Negatiivinen kontrolli lisättiin jokaiseen PCR-ajoon, jossa templaatti korvattiin NFW:llä. 360 GC Enhancer (Applied Biosystems, Ref. 4398799) -liuosta lisättiin 2,5 µl tarvittaessa vähentäen NFW:n tilavuudesta, jos alukkeen GC-pitoisuus ylitti 65 %. AmpliTaq Gold -Master Mixiä käytettäessä hyödynnettiin taulukon 4 PCR-ohjelmaa ja OneTaq Hot Start -Master Mixiä käytettäessä taulukon 5 ohjelmaa.

**Taulukko 3. PCR-reaktioseos.** PCR-reaktiossa hyödynnettiin kahta eri Master Mixiä, nukleasivapaata vettä, forward- ja reverse-alukkeita ja templaatti-DNA:ta.

| Komponentti  | 25 µl reaktio |
|--|---------------|
| AmpliTaq Gold® 360 Master Mix / OneTaq® Hot Start 2X Master Mix with Standard Buffer | 12,5 µl       |
| NFW  | 11 µl         |
| 10 µM Forward-aluke (lopullinen konsentraatio 0,2 µM)                                | 0,5 µl        |
| 10 µM Reverse-aluke (lopullinen konsentraatio 0,2 µM)                                | 0,5 µl        |
| 100 ng/µl Templaatti-DNA (50 ng/reaktio)   | 0,5 µl        |

**Taulukko 4. AmpliTaq Gold® 360 Master Mix PCR-ohjelma.** Alukkeiden sitoutumislämpötila (engl. annealing) määräytyy taulukon 2 mukaisesti.

| Toistomäärä | Vaihe            | Lämpötila      | Aika   |
|-------------|------------------|----------------|--------|
| 1x          | Alkudenaturaatio | 95 °C          | 10 min |
| 35x         | Denaturaatio     | 95 °C          | 30 s   |
|             | Annealing        | ks. taulukko 2 | 30 s   |

| Toistomäärä | Vaihe          | Lämpötila | Aika  |
|-------------|----------------|-----------|-------|
|             | Ekstensio      | 72 °C     | 60 s  |
| 1x          | Loppuekstensio | 72 °C     | 7 min |
| 1x          | Jäähdytys      | 4 °C      | ∞     |

**Taulukko 5. OneTaq® Hot Start 2X Master Mix with Standard Buffer PCR-ohjelma.** Alukkeiden sitoutumislämpötila määräytyy taulukon 2 mukaisesti.

| Toistomäärä | Vaihe            | Lämpötila      | Aika  |
|-------------|------------------|----------------|-------|
| 1x          | Alkudenaturaatio | 94 °C          | 30 s  |
| 30x         | Denaturaatio     | 94 °C          | 30 s  |
|             | Annealing        | ks. taulukko 2 | 30 s  |
|             | Ekstensio        | 68 °C          | 60 s  |
| 1x          | Loppuekstensio   | 68 °C          | 5 min |
| 1x          | Jäähdytys        | 4 °C           | ∞     |

## 2.5 Agarosigeelielektroforeesi (AGE)

Agarosigeelielektroforeesia (AGE) (Tiselius, 1937) hyödyntäen tutkittiin PCR-reaktiossa monistetun tuotteen laatua. Menetelmän avulla monistettu tuote varmistettiin spesifiksi sen emäsparipituuden perusteella (taulukko 2). Geeliajoa varten valmistettiin 10 x Tris-boraatti-EDTA-puskuria (TBE) (89 mM Tris, 89 mM boorihappo, 2 mM EDTA, pH 8), josta laimentamalla (10 x TBE 100 ml, mQ-vesi 900 ml) saatiin 1 x TBE-ajopuskuri. Ajoliuokset varastoitettiin huoneenlämpöön.

1,2 % agarosigeelin valmistuksessa käytettiin SeaKem® LE Agarose (Lonza Bioscience) – agarosia, joka liuotettiin 50 ml 1 x TBE-puskuria mikrossa lämmittäen. Geelin jäähtyttyä lisättiin 5 µl (1:10 000) Midori Green Advance -väriainetta (Nippon Genetics Europe, Cat. MG04). Molekyylipainomarkkerina käytettiin Quick-Load® 100 bp DNA Ladder (New England Biolabs, Cat. N0467S) ja Quick-Load® Purple 1 kb Plus DNA Ladder (New England Biolabs, Cat. N0550S) sekä latauspuskurina Gel Loading Dye Purple (6X) (New England Biolabs, Cat. B7024S). Geelille pipetoitiin 5 µl näytettä sekoitettuna 1 µl latauspuskuria. Geeliajo suoritettiin Hoefer™ HE 33 Mini Submarine Electrophoresis Unit –ajokelkalla (Hoefer) 45–60 minuuttia 100V / 100 mA –teholla. Geeli kuvattiin ChemiDoc MP Imaging System -kuvauslaitteella (Bio-Rad Laboratories) käyttäen Blot/UV/Stain-Free Tray -kuvausalustaa. Agarosigeelikuvien muokkaus suoritettiin GIMP 2.10.36 -kuvankäsittelyohjelmalla.

Tarvittaessa DNA-fragmentti leikattiin suoraan agarosigeeliltä, jotta näytteestä voitiin erottaa epäspesifiset PCR-tuotteet. Leikkaus suoritettiin Benchtop UV Transilluminator (Daigger Scientific) –UV-leikkausalustaa käyttäen, jolloin agarosigeeli asetettiin alustalle ja haluttu fragmentti leikattiin geeliltä skalpellilla.

## **2.6 PCR-tuotteen puhdistus**

PCR-tuotteet ja agarosigeeliltä leikatut näytteet puhdistettiin valmistajien ohjeita soveltaen NucleoSpin Gel and PCR Clean-up (Macherey-Nagel, Ref. 740609.250) tai GeneJET Gel Extraction and DNA Cleanup Micro Kit (Thermo Fisher Scientific, Cat. K0831) -puhdistuskiteillä. NucleoSpin –puhdistuskittiä käytettäessä agarosigeelistä leikattu fragmentti punnittiin, jolloin jokaista 100 mg kohden lisättiin 200 µl Buffer NTI –puskuria. Näytettä inkuboitii 50 °C vesihauteessa 10 minuutin ajan, kunnes se oli liuennut. PCR-tuotteeseen (20 µl) lisättiin 50 µl Nuclease-Free Water (not DEPC-Treated) (Thermo Fisher Scientific, Ref. AM9938) -vettä ja kaksinkertainen tilavuus (140 µl) Buffer NTI –puskuria.

Näytteet siirrettiin NucleoSpin Gel and PCR Clean-up Column –pylväisiin ja DNA sidottiin pylvään silica-kalvolle sentrifugoimalla 11 000 g, 30 s. Pesu suoritettiin kahdesti pipetoimalla pylvääseen 700 µl Buffer NT3 –pesupuskuria ja sentrifugoimalla 11 000 g, 30 s. Pylvään kalvo kuivatettiin sentrifugoimalla 11 000 g, 1 min. DNA eluointiin lisäämällä Buffer NE -eluointipuskuria 15–30 µl riippuen PCR-tuotteen intensiteetistä. Näytettä inkuboitii huoneenlämmössä 1 min ja sentrifugoitiin 11 000 g, 1 min.

GeneJET –puhdistuskitin avulla puhdistettiin osa näytteistä, jolloin PCR-tuotteen tilavuus (20 µl) säädettiin 200 µl lisäämällä Nuclease-Free Water (not DEPC-Treated) (Thermo Fisher Scientific, Ref. AM9938) –vettä. Näytteeseen lisättiin 100 µl Binding Buffer –puskuria ja 300 µl Etax Aa 99,5 % etanolia (Anora Industrial). Näytteet siirrettiin DNA Purification Micro Column –pylväisiin ja sentrifugoitiin 14 000 g, 30 s. Pesu suoritettiin kahdesti lisäämällä 700 µl Wash Buffer –puskuria ja sentrifugoimalla 14 000 g, 30 s. Pylväs kuivatettiin sentrifugoimalla 14 000 g, 1 min. Eluointia varten pylväs siirrettiin keräysputkeen ja lisättiin 10 µl Elution Buffer –puskuria ja sentrifugoitiin 14 000 g, 1 min. DNA-konsentraation mittaukseen käytettiin NanoDrop One -spektrofotometriä (Thermo Fisher Scientific).

## 2.7 Sangerin sekvensointimenetelmä

Puhdistetut PCR-näytteet lähetettiin sekvensoitavaksi Eurofins Genomicsin LightRun Tube Service- tai Macrogen Europe EZ-Seq-sekvensointipalveluihin Sangerin sekvensointimenetelmällä. Lähetyksessä huomioitiin yritysten pipetointiohjeet. Sekvensointiin lähetettäväksi alukkeeksi valikoitui joko forward- tai reverse-aluke riippuen alukkeen GC-pitoisuudesta, mahdollisesta G tai C emäksestä 3'-päässä ja sekvenssin toistojaksoista.

Lähetystä varten näytteet pipetoitiin DNA LoBind Tube 1,5 ml (Eppendorf, Cat. 0030108051) -eppendorf-putkiin. Näytteen pipetointitulavuus laskettiin konsentraation perusteella (Eurofins 25 ng/μl ja Macrogen 20 ng/μl). Aluketta pipetoitiin jokaiseen reaktioon 25 pmol. Lopputilavuus täytettiin 10 μl käyttäen Nuclease-Free Water (not DEPC-Treated) (Thermo Fisher Scientific, Ref. AM9938) -vettä. (Eurofins Genomics, 2024; Macrogen Europe, 2024).

Sekvenssejä tarkasteltiin SnapGene Viewer-ohjelmalla (SnapGene version 7.1.1, 2024) (ihmisgenomiversio GRCh38/hg38). Frameshift-mutaatiosta voitiin varmistua tarkastamalla koko sekvenssi mutaatiokohdasta eteenpäin, jolloin tuplasekvenssin havaittiin jatkuvan mutaation jälkeen. Inframe-variantista voitiin varmistua sen säilyttäessä lukekehysten suurimmaksi osaksi, mutta vielä mutaationkin jälkeen on havaittavissa toisinaan esiintyviä tuplasekvenssi-kohtia. Stop-loss-mutaatiosta eli tässä tapauksessa SNP variantista voitiin varmistua, sillä nähtävillä on selkeästi yhden emäksen muutos eikä tuplasekvenssiä mutaation jälkeen havaita. Mutaatiokohdat tarkistettiin nukleotiditarkkuudella yli 30 nukleotidin pituudelta, jotta voitiin huomioida myös muut mahdolliset mutaatiot tai sekvensointivirheet. Sekvenssejä verrattiin referenssi- ja alternative-sekvenssiin, joiden avulla voitiin varmistua variantin tyyppistä. Sukupuut laadittiin sekvensointitulosten, aiempien sukupuiden ja uusien kliinisten tietojen perusteella Pedigree Chart Designer -ohjelmalla (CeGaT, 2022).

## 2.8 Tilastolliset testit

Tilastolliset testit tehtiin GraphPad Prism (GraphPad Software version 10.2.3) -ohjelmalla. Studentin t-testillä tarkasteltiin eturauhassyöpää sairastavien potilaiden ja terveiden välisten varianttien tilastollista eroa. Tuloksista tehtiin kaksisuuntainen parittomien otosten t-testi jokaiselle geenille mutaatiofrekvenssin selvittämiseksi. Lisäksi tehtiin geenikohtainen Fisherin tarkka testi, jossa tutkittiin tilastollista terveiden ja sairaiden yksilöiden varianttien välistä assosiaatiota. Nollahypoteesina voidaan olettaa, että terveiden ja sairaiden varianttien ilmaantuvuuden välillä ei ole tilastollista eroa. Tilastollisen merkittävyyden rajana on p-arvo 0,05.

### 3 Tulokset

#### 3.1 Aineistohaun tulokset

Aineistohaun tuloksena WGS-aineistosta valikoituivat kaikki potentiaaliset syöpäalttiusgeenit, jotka ovat kirjallisuudessa liitetty eturauhassyövän ilmaantuvuuteen jollain tavalla. Myös kaikki geenit, joilla on mahdollisia liitoksia rintasyöpään, valikoituivat mukaan tutkimukseen. Valitut geenit perusteineen esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Aineistohaun tulokset.** Geenin lyhenne, haussa käytetyt vaihtoehdot lyhenteet ja valintaperusteet, joita hyödynnettiin syöpäalttiusgeenien valinnassa sekä kudskohtainen geeniekspressio eturauhasessa ja ekspresio syövän yhteydessä.

| Geenin lyhenne, sen koodaama proteiini ja vaihtoehdot lyhenteet  | Valintaperusteet   |
|--|--|
| <i>PEX19</i> , peroxisomal biogenesis factor 19, <i>D1S2223E</i> , <i>HK33</i> , <i>PBD12A</i> , <i>PMP1</i> , <i>PMPI</i> , <i>PXF</i> , <i>PXMP1</i> | <p><i>MCT2</i>-geeni on yhdistetty glukoosin aineenvaihduntaan ja yliekspressioon syövässä lokalisoituen muun muassa eturauhassyöpäsolujen peroksisomeihin. <i>PEX19</i>-geeniä hyödynnetään eturauhassyöpäsoluissa peroksisomaalisena kuljettajana <i>MCT2</i> tuottaman proteiiniin targetoinnissa, jolloin voidaan taata tasapaino oksidatiivisen stressin aikana. (Valença ym., 2020). <i>MCT2</i> toimii vuorovaihtokutuksessa <i>PEX19</i> kanssa myös eturauhassyövän yhteydessä nostaten <i>MCT2</i> kudosekspressiota (Valença ym., 2015).</p> <p>Lipidien aineenvaihdunnan häiriöt ovat suoraan yhteydessä pahanlaatuisten kasvaimien syntyyn ja kehitykseen. Rasvahappojen kulkeutuminen syöpäsoluihin, verenkierrossa esiintyvien lipidien lisääntyminen, rasvahapposynteesi ja niiden hapettuminen ovat osana useita syöpiä, kuten eturauhassyöpää. Lipidit ovat eturauhassyöpäsolujen tärkein energianlähde, jolloin solut kuluttavat normaalia vähemmän glukoosia. (Valença ym., 2020).</p> <p><i>PEX</i>-geeni on yhdistetty peroksisomaalisen biogeneesin oireyhtymään (UniProt Consortium, 2024c). Eturauhassyövässä RNA-ekspression mediaani on 20 FPKM (fragments per kilobase million) ja keskiarvo eturauhasessa 19 RPKM (reads per kilobase million) (National Library of Medicine, 2024o; The Human Protein Atlas, 2024l).</p> |
| <i>ATM</i> , ATM serine/threonine kinase, <i>AT1</i> , <i>ATA</i> , <i>ATC</i> , <i>ATD</i> , <i>ATDC</i> , <i>ATE</i> , <i>TEL1</i> , <i>TELO1</i>    | <p><i>ATM</i>-geenin vajeus on liitetty rintasyöpään, sillä se muokkaa fosforylaation avulla <i>BRCA1</i>-geenin välitteistä DNA-korjausgeeni <i>CADD45</i> vaurioastetta (S. Li ym., 2000). Kaur ym. (2020) ovat liittäneet tutkimuksessaan <i>ATM</i>-geenin mentyksen korkean riskin eturauhassyöpään. Cendón Flórez ym. (2017) havaitsivat <i>ATM</i>-geenin poikkeavuuden edistävän eturauhassyövän metastaattista etenemistä. Useita eri <i>ATM</i>-geenin ituradan variantteja on liitetty eturauhassyövän kehittymiseen, varhaisen vaiheen eturauhassyövän puhkeamiseen ja aggressiivisuuteen sekä kuolemaan johtavaan eturauhassyöpään (Angèle ym., 2004; Grochot ym., 2023; Karlsson ym., 2021b; Wokolorczyk ym., 2020).</p> <p>Geeni on yhdistetty perinnöllisen rintasyövän lisäksi myös Ataksia telangiektasiaan (UniProt Consortium, 2024f). <i>ATM</i>-geenin RNA-ekspresio eturauhassyövän yhteydessä 2 FPKM ja terveessä kudoksessa 3 RPKM (National Library of Medicine, 2024d; The Human Protein Atlas, 2024b).</p>   |
| <i>DRD4</i> , dopamine receptor D4, <i>D4DR</i>  | Akbarian ym. (2019) havaitsivat <i>COMT</i> - ja <i>IL6</i> -geenien korreloivan käänteisesti <i>DRD1</i> - ja <i>DRD2</i> -geenien ilmentymisen kanssa eturauhassyövän erilaistuksessa hyvänlaatuisesta eturauhassyövän liikakasvusta. PSA-arvojen todettiin korreloivan <i>DRD1</i> geeniekspression kanssa eturauhasen liikakasvun yhteydessä sekä  |

| Geenin lyhenne, sen koodaama proteiini ja vaihtoehdot lyhenteet   | Valintaperusteet  |
|---|---|
|   | <p><i>DRD1</i>, <i>DRD4</i>, <i>DRD5</i>, ja <i>IL6</i> geeniekspression kanssa eturauhassyöpätapauksissa. Dopamiinireseptorit ja <i>IL6</i> sytokiinit todennäköisesti ovat yhteydessä toisiinsa signaalintireittien kautta eturauhassyövässä. Zharinov ym. (2021) tutkivat eturauhassyövän ennusteen korrelaatiota, josta selvisi <i>SLC6A4</i>- ja <i>DRD4</i>-geenien polymorfisten varianttien dopamiinin ja serotoniinin signaalintireittien vaikutus ennusteeseen. Heterotsygoottisten varianttien huomattiin korreloivan huonompaan syöpäennusteeseen.</p> <p><i>DRD4</i> RNA-ekspressio eturauhassyövässä on 0,3 FPKM ja terveessä eturauhaskudoksessa 0,09 RPKM (National Library of Medicine, 2024g; The Human Protein Atlas, 2024e).</p>                        |
| <p><i>SCYL1</i>, <i>SCY1</i> like pseudokinaase 1, <i>GKLP</i>, <i>HT019</i>, <i>NKTL</i>, <i>NTKL</i>, <i>P105</i>, <i>SCAR21</i>, <i>TAPK</i>, <i>TEIF</i>, <i>TRAP</i></p>         | <p><i>SCYL1</i>-geenin yliekspressoituminen on liitetty Sun ym. (2022) tekemän tutkimuksen mukaan huonoennusteiseen rintasyöpään ja sen kehittymiseen. <i>SCYL1</i> ekspressio on lisääntynyt myös useissa syövässä kuten eturauhasen adenokarsinoomassa.</p> <p><i>SCYL1</i> on liitetty perinnöllisiin geneettisiin sairauksiin, kuten Spinoserebellaariseen ataksiaan (UniProt Consortium, 2024e). Terveen eturauhaskudoksen RNA-ekspression keskiarvo on 18 RPKM ja eturauhassyövässä mediaaniekspressio on 32 FPKM (National Library of Medicine, 2024p; The Human Protein Atlas, 2024m).</p>  |
| <p><i>GJB2</i>, gap junction protein beta 2, <i>BAPS</i>, <i>CX26</i>, <i>DFNA3</i>, <i>DFNA3A</i>, <i>DFNB1</i>, <i>DFNB1A</i>, <i>HID</i>, <i>KID</i>, <i>NSRD1</i>, <i>PPK</i></p> | <p><i>GJB2</i>-geenin ituradan variantteja on yhdistetty aikaisen vaiheen eturauhassyöpään Tang ym. (2022) tekemässä tutkimuksessa. <i>GJB2</i> ekspressoituu metastaatissa tuumorikudoksissa enemmän kuin alkuperäisessä tuumorissa, jolloin se on todennäköisesti osatekijä eturauhassyövän leviämisessä, eikä toimi välttämättä toimi tuumorisuppressorina kuten on oletettu. <i>GJB2</i> mutaatioita esiintyy eturauhassyöpää sairastavilla potilailla noin 21 % enemmän kuin terveellä väestöllä. Lisääntynyt proteiiniekspressio eturauhassyövässä on osana soluadheesiota FAK interaktion myötä.</p> <p>Eturauhaskudoksen RNA-ekspressio on 0 RPKM ja ekspressio eturauhassyövässä 2 FPKM (National Library of Medicine, 2024k; The Human Protein Atlas, 2024h).</p> |
| <p><i>ARHGAP11A</i>, Rho GTPase activating protein 11A, <i>GAP</i> (1-12)</p>   | <p><i>ARHGAP11A</i>-geenin tuottama proteiini osallistuu Lawson ym. (2016) tutkimuksen mukaan basaalimaisten rintasyöpäsolujen solusyklin etenemiseen. Proteiini on yksi rintasyöpäsolujen kasvun kriittisistä tekijöistä, jonka vuoksi on ehdotettu RhoGap-proteiinien toimivan onkogeeneinä syövässä. Lisäksi <i>ARHGAP11A</i> säätelee paksusolusyöpäsolujen invaasiota. Geeni saattaa olla merkittävä immuunijärjestelmään tunkeutumisen säätelijä ja mahasyövän prognostinen markkeri (Fan ym., 2021).</p> <p>Geenin mediaani RNA-ekspressio eturauhassyövässä on 0,6 FPKM ja terveessä eturauhaskudoksessa ekspression keskiarvo on 0,3 RPKM (National Library of Medicine, 2024c; The Human Protein Atlas, 2024a).</p>   |
| <p><i>SORD</i>, sorbitol dehydrogenase, <i>HEL-S-95n</i>, <i>RDH</i>, <i>SDH</i>, <i>SORD1</i>, <i>SORDD</i>, <i>XDH</i></p>  | <p><i>SORD</i>-geenin korkea ekspressio on Szabó ym. (2010) mukaan liitoksissa eturauhassyöpään, sillä korkea geeniekspressio korreloi Gleason-pisteiden ja PSA-arvojen nousun kanssa. <i>SORD</i> ekspressoituu eturauhasessa lokalisoituen epiteelisoluihin hyvänlaatuisessa sekä pahanlaatuisessa solukossa. <i>SORD</i> on liitetty androgeenireseptorien toimintaan, jolloin myös ekspressio vaihtelee kudoksesta riippuen (Capaia ym., 2018).</p> <p>Terveessä eturauhaskudoksessa RNA-ekspressio on noin 152 RPKM ja eturauhassyöpäkudoksessa ekspressio on noin 66 FPKM (National Library of Medicine, 2024r; The Human Protein Atlas, 2024o).</p>  |
| <p><i>DUOX2</i>, dual oxidase 2, <i>LNOX2</i>, <i>NOXEF2</i>, <i>P138</i></p>   | <p>Pettigrew ym. (2012) havaitsivat eturauhassyöpäsolujen <i>DUOX</i>-entsyymien tuottavan ROS-yhdisteitä, jotka inaktivoivat fosfataaseja ja ylläpitävät näin AKT-fosforylaatiota. Reaktio vähentää solujen päätymistä apoptoosiin huomattavasti.</p>  |

| Geenin lyhenne, sen koodaama proteiini ja vaihtoehtoiset lyhenteet             | Valintaperusteet   |
|--|--|
| TOX, TDH6, THOX2   | <p>Tutkimuksessa havaittiin <i>DUOX1</i>- ja <i>DUOX2</i>-geenien olevan aktiivisia eturauhassyöpäsoluissa vaikuttaen niiden hapetustasapainoon. Duox2 ekspressoituu kohonneena useissa syövässä kuten, eturauhas-, rinta-, paksusuoli-, maksa- ja keuhkosyövässä (Wu ym., 2013; Zhang ym., 2021).</p> <p>Eturauhassyövässä RNA-ekspression mediaani on 0,2 FPKM ja terveessä eturauhaskudoksessa noin 0 RPKM (National Library of Medicine, 2024h; The Human Protein Atlas, 2024f).</p>   |
| BPTF, bromodomain PHD finger transcription factor, FAC1, FALZ, NEDDFL, NURF301 | <p>Richart ym. (2016) tutkimuksen mukaan <i>BPTF</i>-geeni voidaan liittää c-MYC-onkogeenin aktiivisuuteen. c-MYC ekspressio korreloi BPTF ekspressiotason kanssa eturauhas-, haima- ja paksusuolisyövässä sekä Burkittin lymfoomassa. Wang ym. (2020) mukaan <i>BPTF</i>-geeniin assosioitu proteiini BAP18 osallistuu androgeenireseptoritoiminnan muokkaukseen eturauhassyövässä.</p> <p>Eturauhaskudoksessa ekspression keskiarvo on 5,1 RPKM ja eturauhassyövän yhteydessä mediaani on 5,3 FPKM (National Library of Medicine, 2024e; The Human Protein Atlas, 2024c).</p>  |
| PDE11A, phosphodiesterase 11A, PPNAD2  | <p>Faucz ym. (2011) havaitsivat <i>PDE11A</i>-geenivarianttien inaktivaation linkittyvän eturauhassyöpäalttiuteen. Geenin inaktivaatiota esiintyy myös sukusoluissa ja lisämunuaiskuorella. Tutkimuksessa todettiin <i>PDE11A</i>:n koodausmuutoksia esiintyvän eturauhassyöpäpotilailla 30 % enemmän kuin terveillä kontrolleilla. Syövän yhteydessä <i>PDE11A</i>-geeniä ekspressoituu vähemmän kuin normaalissa eturauhasessa. Tietoa tukee myös De Alexandre ym. (2015) tekemä tutkimus, jossa <i>PDE11A</i>-geeniä inaktivoivat mutaatiot on yhdistetty eturauhassyövän alttiuteen sekä munuais-, ja kivessyöpään.</p> <p>Normaalissa kudoksessa ekspressio noin 3,1 RPKM ja eturauhassyövässä kudosekspressio on noin 0,9 FPKM (National Library of Medicine, 2024n; The Human Protein Atlas, 2024k).</p>  |
| MSH6, mutS homolog 6, GTBP, GTMBP, HNPCC5, HSAP, LYNCH5, MMRC53, MSH-6, p160   | <p>Bancroft ym. (2021) havaitsivat tutkimuksessaan <i>MSH2</i> ja <i>MSH6</i> varianttien kantajilla suuremman eturauhassyövän ilmaantuvuuden kuin samanikäisillä terveillä kontrolleilla. Sedhom &amp; Antonarakis (2019) ovat todenneet DNA-virheen korjausgeeneistä <i>MSH2</i> ja <i>MSH6</i> varianttien ilmaantuvan melko säännöllisesti eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Havaintoa tukee myös Sharma ym. (2020) tutkimus, jossa vaurioiden korjausgeeni oli viallinen <i>MSH6</i>-variantin vuoksi 17 % eturauhassyöpätapauksista. Muita samankaltaisia havaintoja ovat tehneet muun muassa Dominguez-Valentin ym. (2016) ja (Vietri ym., 2021). <i>MSH6</i>-geenivariantteja on liitetty perinnöllisen eturauhassyöpäalttiuden lisäksi muun muassa rinta-, munasarja-, kohdunlimakalvon- ja paksusuolen syöpien syntyyn (UniProt Consortium, 2024d).</p> <p>Terveessä kudoksessa geenin RNA-ekspressio on keskiarvoltaan 4,8 RPKM ja eturauhassyöpäkudoksessa mediaaniekspressio on 4,4 FPKM (National Library of Medicine, 2024m; The Human Protein Atlas, 2024j).</p> |
| CHEK2, checkpoint kinase 2, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1     | <p><i>CHEK2</i>-geenivariantteja on yhdistetty jo varhain perinnölliseen eturauhassyöpään. Seppälä ym. (2003) havaitsivat tutkimuksessaan matalan penetraatiokyvyn eturauhassyöpäalttiussalleleja, jotka edistävät suvussa esiintyvän eturauhassyövän ryhmittymistä populaatiotasolla. Dong ym. (2003), Wang ym. (2015) ja Wu ym. (2006) havaitsivat lisää <i>CHEK2</i>-variantteja, jotka voidaan liittää korkeaan perheittäin esiintyvän eturauhassyövän riskiin. Metastaattiseen eturauhassyöpään <i>CHEK2</i>-geenin yhdistivät Yadav ym. (2019). <i>CHEK2</i> on liitetty myös perinnölliseen rinta- ja paksusuolisyöpään (UniProt Consortium, 2024a).</p> <p>Terveessä eturauhaskudoksessa RNA-ekspressio on noin 0,9 RPKM ja eturauhassyöpäkudoksessa noin 1,3 FPKM (National Library of Medicine, 2024f; The Human Protein Atlas, 2024d).</p>  |

| Geenin lyhenne, sen koodaama proteiini ja vaihtoehtoiset lyhenteet  | Valintaperusteet  |
|---|---|
| <p><i>EYS</i>, eyes shut homolog, <i>C6orf178</i>, <i>C6orf179</i>, <i>C6orf180</i>, <i>EGFL10</i>, <i>EGFL11</i>, <i>RP25</i>, <i>SPAM</i>, <i>bA166P24.2</i>, <i>bA307F22.3</i>, <i>bA74E24.1</i>, <i>dJ1018A4.2</i>, <i>dJ22117.2</i>, <i>dJ303F19.1</i></p> | <p>Petrovics ym. (2015) paikansivat kaksi erillistä <i>EYS</i>-geenivarianttia kahdelta eri potilaalta, jotka voitiin liittää eturauhassyöpään. Myöhemmin myös Gong ym. (2022) havaitsivat <i>EYS</i>-geenin olevan potentiaalinen kuljettajageeni, joka saattaa toimia myös onkogeeninä eturauhassyövässä.</p> <p><i>EYS</i>-geenin RNA-ekspressio terveessä eturauhaskudoksessa on noin 0,05 RPKM ja eturauhassyövän yhteydessä noin 0 FPKM (National Library of Medicine, 2024i; The Human Protein Atlas, 2024g).</p>  |
| <p><i>IREB2</i>, iron responsive element binding protein 2, <i>ACO3</i>, <i>IRE-BP 2</i>, <i>IRE-BP2</i>, <i>IRP2</i>, <i>IRP2AD</i>, <i>NDCAMA</i></p>   | <p>Zhu ym. (2022) mukaan useat tutkimukset ovat todenneet <i>IREB2</i> ekspressoituvan muun muassa eturauhas-, rinta- ja keuhkosityövissä. Tutkimuksessa havaittiin myös <i>IREB2</i> vähentymisen munuaissyövässä korreloivan syövän aggressiivisuuden, raudan solutasapainon, sytotoksisen immuunisolujen suodatuksen ja potilaan selviytymisen kanssa. Deng ym. (2017) havaitsivat <i>IREB2</i>-geenin suuromman määrän aiheuttavan lisääntyntä tuumorikasvua eturauhassyövässä. Geenin todettiin myös vaikuttavan eturauhassyöpäsolujen kasvun säätelyyn. Rychtarcikova ym. (2017) havaitsivat eturauhas- ja rintasyöpäkasvaimissa muutoksia raudan aineenvaihduntaan liittyvien geenien ekspressiossa.</p> <p>Terveessä kudoksessa RNA-ekspression keskiarvo on 5,2 RPKM ja eturauhassyöpäkudoksessa ekspressiomedianaani on 5,1 FPKM (National Library of Medicine, 2024i; The Human Protein Atlas, 2024i). WGS-aineiston CADD-pisteet 24,5 ja REVEL-pisteet 0,2.</p>   |
| <p><i>SLC34A1</i>, solute carrier family 34 member 1, <i>FRTS2</i>, <i>HCINF2</i>, <i>NAPI-3</i>, <i>NPHLOP1</i>, <i>NPT2</i>, <i>NPTIIa</i>, <i>SLC11</i>, <i>SLC17A2</i></p>  | <p>Kang ym. (2020) tutkimuksen mukaan <i>SLC34A</i>-geeniperhettä voidaan hyödyntää diagnostisina ja prognostisina markkereina munuaissyövässä. <i>SLC39A1</i>-geeni säätelee eturauhassyöpäsolujen laatua pahanlaatuisiksi inhiboimalla NF-KB signalointireittiä. Geeni saattaa toimia tuumorisuppressorina eturauhassyövässä. Qiu ym. (2023) mukaan <i>SLC34A1</i>-geenin alhainen ekspressio on yhteydessä huonolaatuisen munuaissyövän ennusteeseen. <i>SLC4A4</i>-geeni puolestaan edistää eturauhassyövän leviämistä AKT-signalointireitin kautta (Liu ym., 2022). Eturauhassyövän lääkeresistenssiin, huonoon ennusteeseen ja aggressiiviseen syöpätyyppiin voidaan liittää <i>SLC6A1</i>-geenin yliekspressio. <i>SLC17A2</i>-geenin hypometyloitu muoto voidaan liittää aggressiiviseen eturauhassyöpään (Ruiz-Deya ym., 2021).</p> <p>Terveen eturauhaskudoksen ekspressio on noin 0 RPKM ja eturauhassyövässä kudoksen ekspressio noin 0,01 (National Library of Medicine, 2024q; The Human Protein Atlas, 2024n).</p> |

Frameshift-geenivarianttien lopetuskodonin paikat tarkistettiin NMD-prosessin havaitsemiseksi. *PEX19*, *ATM*, *DRD4*, *SCYL1*, *GJB2*, *ARHGAP11A*, *SORD*, *DUOX2*, *BPTF*, *PDE11A*, *MSH6*, *CHEK2* ja *EYS* geneissä lopetuskodonin paikka sijaitsee yli 50 nukleotidin päässä viimeisestä eksoni-eksoniliitoksesta. *PDE11A*-geenin variantti sijaitsee 21 nukleotidin päässä geenin alusta, jonka jälkeen ilmenee välittömästi useita lopetuskodoneja sekä uusi aloituskodoni, mikä voi mahdollistaa u-ORF-ilmion. *ATM*, *SCYL1*, *GJB2*, *SORD*, *DUOX2*, *BPTF*, *MSH6* ja *CHEK2* geneillä esiintyi useita lopetuskodoneja kaikissa vaihtoehtoisissa lukuraamissa.

*ARHGAP11A* ja *EYS* geneillä havaitaan useita lopetuskodoneja kahdessa lukuraamivaihtoehdossa, mikä viittaa transkriptin tuhoutumiseen. *DRD4*-geenissä havaitaan kaksi lopetuskodonia yhdessä lukuraamissa. Transkriptin todetaan tuhoutuvan tästä huolimatta, sillä variantin aiheuttamassa lukuraamissa esiintyy lopetuskodoni. *PEX19*-geenillä havaitaan useampi lopetuskodoni yhdessä lukuraamissa.

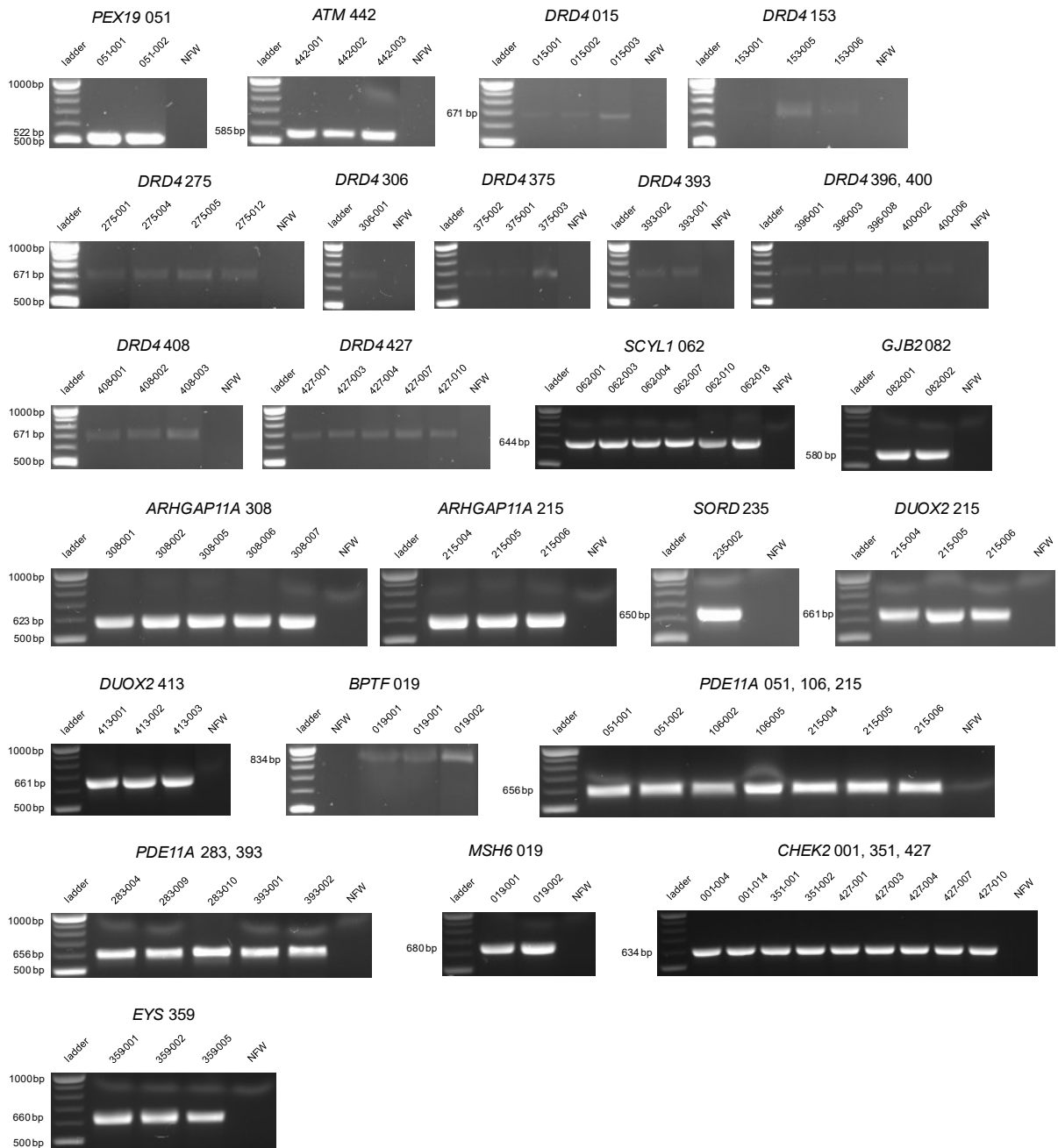
### 3.2 PCR-tuotteen pituuden tarkastelu

Agaroosigeelielektroforeesin avulla selvitettiin PCR-tuotteen spesifinen koko, jota voitiin verrata odotettuun tuotteen pituuteen ja varmistua näin halutusta tuotteesta. Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden ja terveiden yksilöiden geelijaioissa alukkeet todettiin toimiviksi kullekin geenille ja geenien havaitaan amplifioituvan odotetulla tavalla (kuvat 2 ja 3). Negatiivisissa kontrolleissa (NFW) ei havaittu geenin kokoista monistunutta tuotetta.

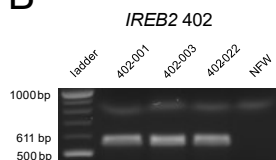
Kuvista 2A ja 3A voidaan havaita frameshift-mutaation sisältävien monistettujen geenien pituudet. *PEX19*-geenin odotettu pituus 522 bp vastaa amplikonin pituutta sairaiden ja terveiden yksilöiden kohdalla. *ATM* vastaa 585 bp kokoa ja *DRD4* sijoittuu odotetun 671 bp pituusalueelle. *SCYL1* sijoittuu 644 bp kokoalueelle, *GJB2* 580 bp, *ARHGAP11A* 623 bp, *SORD* 650 bp, *DUOX2* 661 bp, *BPTF* 834 bp, *PDE11A* 656 bp, *MSH6* 680 bp, *CHEK2* 634 bp ja *EYS* 660 bp kokoalueelle. Kuvista 2B ja 3B ilmenee stop-loss-mutaation sisältävän *IREB2*-geenin vastaa van sen 611 bp odotettua pituutta. Kuvasta 2C nähdään inframe-variantin sisältävä *SLC34A1*-geeni, joka vastaa 678 bp kokoa.

PCR-tuotteen intensiteetti on korkea suurimmassa osassa näytteistä, mutta *DRD4*-geenin kohdalla intensiteetti on hieman heikompi jokaisen näytteen kohdalla, mikä ei kuitenkaan haitannut sekvensointia, sillä konsentraatiot mitattaessa olivat riittävät. *PDE11A*-geenin sairaiden 051, 106, 215 PCR-tuotteessa voidaan havaita haalea kiteytyneestä TBE-puskurista johtuva juova, joka kulkee näytteiden läpi NFW:hen saakka, mikä havaitaan erityisesti kaivossa 106-005 näytteen yläpuolella. Näytteissä *ATM* 442-003 ja 442-004 näkyy odotetun tuotteen lisäksi latauspuskurista peräisin oleva haalean intensiteetin tuote, joka on noin 800 bp pituinen. Samanpituisen tuote näkyy myös *DRD4* 400-011, 408-012, 408-014 ja 427-026 näytteissä sekä *SCYL1* 062 ja *GJB2* 082 perheen näytteissä. Tuote ilmenee myös *ARHGAP11A* 308 ja 215, *SORD* 235 ja *DUOX2* 215 perheissä. Se voidaan havaita myös *PDE11A* 051-008, 106-007, 283 ja 393 näytteissä sekä sairaiden *EYS* 359 ja *IREB2* 402 perheissä. Odotetun näytteen intensiteetin voimakkuuden vuoksi haaleaa tuotetta ei pidetty merkittävänä haittana sekvensoinnin kannalta.

A



B

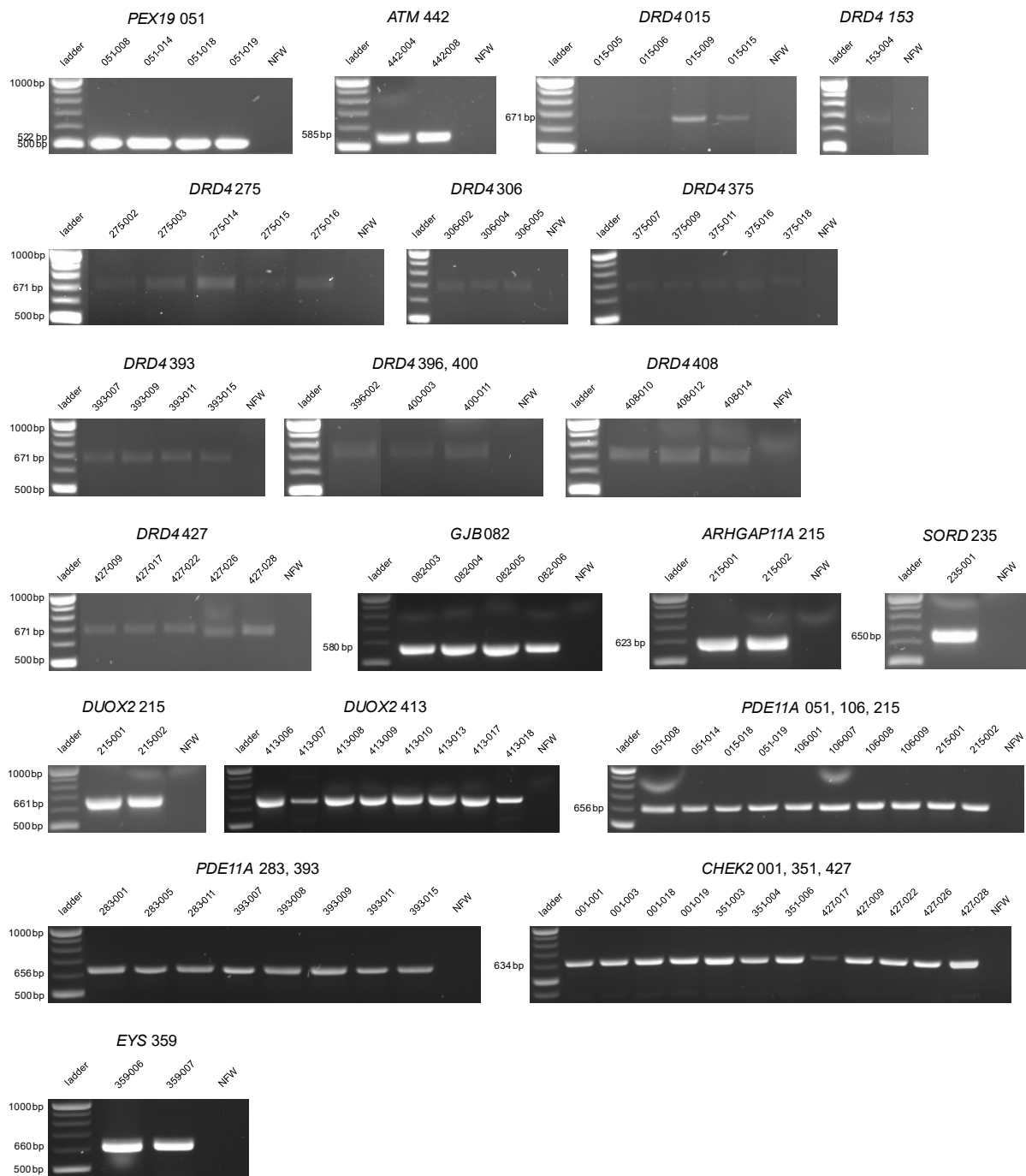


C

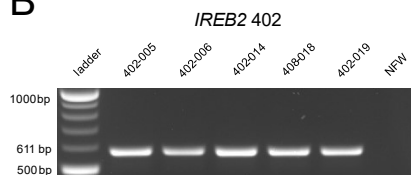


**Kuva 2. Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden PCR-tuotteiden koon tarkastelu agarosigeelielektroforesin avulla. Kuvaan nimetty geeni, perhenumero ja jokaiselle näytteelle potilasnumero. Molekyyli­markkerin koko (100 bp tai 1 kb ladder) ja geenikohtainen PCR-tuotteen koko merkattu kuvaan. (A) Frameshift-mutaation sisältävät geenit. (B) Stop-loss-mutaation sisältävä geeni. (C) Inframe-varian­tin sisältävä geeni.**

**A**



**B**



**Kuva 3. Terveiden yksilöiden PCR-tuotteiden koon tarkastelu agaroosigelelektroforeesin avulla.** Kuvaan nimetty geeni, perhenumero ja jokaiselle näytteelle potilasnumero. Molekyyli­markkerin koko (100 bp tai 1 kb ladder) ja geenikohtainen PCR-tuotteen koko merkattu kuvaan. (A) Frameshift-mutaation sisältävät geenit. (B) Stop-loss-mutaation sisältävä geeni.

### 3.3 Sekvensointitulokset

Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden sekvensointitulokset kokonaisuudessaan esitettynä liitteessä 2 ja terveiden yksilöiden sekvensointitulokset liitteessä 3. Liitteistä nähdään tarkasteltu geeni, rs-numero, variantin positio, mutaatiotyyppi, referenssi- ja alternative-sekvenssi, sekvensoinnissa käytetty alue, näytenumero, sekvenssikuva ja genotyyppi.

Aluksi 15 geenin joukosta sekvensoitiin kaikki eturauhassyöpää sairastavien potilaiden näytteet, jonka jälkeen geenikohtaiseksi variantin kantajien raja-arvoksi asetettiin 50 %. Tällöin kunkin geenin sairailla yksilöillä  $\geq 50\%$  tuli olla variantti, jotta myös näytteenoton hetkellä terveet yksilöt sekvensoitiin. Analysoitujen 15 geenin joukosta valittiin tämän perusteella terveiden jatkosekvensointiin 11 geeniä (taulukko 8).

Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden sekvensointitulokset geneittain jaoteltuna esitetään tiivistetyssä muodossa taulukossa 7. Terveiden yksilöiden sekvensointitulokset esitetään taulukossa 8. *PEX19*-geenistä paikannettiin frameshift-mutaatio tyypiltään heterotsygootti A>AT insertio, joita havaittiin kahdella eturauhassyöpää sairastavalla potilaalla kahdesta ja kahdella terveellä yksilöllä neljästä. *ATM*-geenistä havaittiin heterotsygootti frameshift insertio C>CA kolmella sairaalla potilaalla kolmesta ja yhdellä terveellä potilaalla kahdesta. *DRD4*-geenistä 18 sairaalla potilaalla 29 potilaasta ilmenee heterotsygootti frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G. Variantti havaittiin 15 terveellä heterotsygoottisena ja kahdella homotsygoottisena 33 terveestä yksilöstä. *GJB2*-geenistä havaittiin heterotsygootti frameshift deleetio AC>A kahdella sairaalla kahdesta ja yhdellä terveellä potilaalla neljästä. (Taulukko 9).

*ARHGAP11A*-geenistä paikannettiin neljä sairasta kahdeksasta ja yksi terve yksilö kahdesta, joilla on heterotsygootti frameshift deleetio CAT>C. *SORD*-geenistä havaittiin heterotsygootti frameshift deleetio CG>C yhdellä sairaalla yhdestä ja yhdellä terveellä yksilöllä yhdestä. *DUOX2*-geenistä havaittiin kaikilla kuudella sairaalla heterotsygootti frameshift deleetio TGAAC>T. Variantti havaittiin myös kuudella kymmenestä terveestä. Heterotsygoottia *PDE11A* frameshift deleetiota GTC>G ilmenee seitsemällä sairaalla 12 potilaasta ja viidellä terveellä 18 potilaasta. *CHEK2*-geenissä heterotsygoottia frameshift deleetio AG>A havaittiin kuudella sairaalla yhdeksästä ja kuudella terveellä 12 potilaasta. *EYS*-geenissä havaittiin heterotsygootti frameshift deleetio TTCTGCATG>T kahdella sairaalla kolmesta ja kahdella terveellä yksilöllä kahdesta. Heterotsygootti stop-loss SNP A>T havaittiin *IREB2*-geenissä kahdella sairaalla potilaalla kolmesta ja kahdella terveellä viidestä. (Taulukot 7, 8 ja 9).

*BPTF*- ja *MSH6*-geenien varianttia ei havaittu indeksipotilaalla tai sairaalla potilaalla, jolloin myöskään terveitä potilaita ei sekvensoitu mutaatioprosentin ollessa alle 50 (*BPTF* ja *MSH6* mutaatio-%: 0). *SLC34A1*-geenissä kahdella sairaalla potilaalla viidestä ilmeni heterotsygootti inframe-variantti GGTCCCCAAGCTGCGCCAGGCT>G eikä terveitä sekvensoitu (mutaatio-%: 40). *SCYL1*-geenin heterotsygoottia frameshift deleetiota AC>A esiintyi kahdella kuudesta sairaasta potilaasta, jolloin terveitä ei myöskään sekvensoitu (*SCYL1* mutaatio-%: 33). (Taulukot 7, 8 ja 9).

**Taulukko 7. Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden sekvensointitulokset.** Geenin lyhenne, näytenumero (indeksipotilas lihavoitu), geenin mutaatio tai villityyppi (VT), ja genotyyppi (0/0 homotsygootti referenssi, 0/1 heterotsygootti, 1/1 homotsygootti alternative).

| Geenin lyhenne | Näytenu-<br>mero                     | Mutaatio                             | Geno-<br>tyyppi |
|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| <i>PEX19</i>   | <b>051-001</b>                       | frameshift insertio A>AT             | 0/1             |
|                | 051-002                              | frameshift insertio A>AT             | 0/1             |
| <i>ATM</i>     | <b>442-001</b>                       | frameshift insertio C>CA             | 0/1             |
|                | 442-002                              | frameshift insertio C>CA             | 0/1             |
|                | 442-003                              | frameshift insertio C>CA             | 0/1             |
| <i>DRD4</i>    | <b>015-001</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 015-002                              | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 015-003                              | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 153-001                              | VT                                   | 0/0             |
|                | <b>153-005</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 153-006                              | VT                                   | 0/0             |
|                | <b>275-001</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 275-004                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 275-005                              | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 275-012                              | VT                                   | 0/0             |
|                | <b>306-001</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | <b>375-001</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 375-002                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 375-003                              | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | <b>393-001</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 393-002                              | VT                                   | 0/0             |
|                | <b>396-001</b>                       | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 396-003                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 396-008                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 400-002                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 400-006                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 408-001                              | VT                                   | 0/0             |
|                | 408-002                              | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
| <b>408-003</b> | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1                                  |                 |
| <b>427-001</b> | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1                                  |                 |
| 427-003        | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1                                  |                 |
| 427-004        | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1                                  |                 |

| Geenin lyhenne   | Näytenu-<br>mero | Mutaatio                             | Geno-<br>tyyppi |
|------------------|------------------|--------------------------------------|-----------------|
|                  | 427-007          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 427-010          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
| <i>SCYL1</i>     | <b>062-001</b>   | frameshift deleetio AC>A             | 0/1             |
|                  | 062-003          | frameshift deleetio AC>A             | 0/1             |
|                  | 062-004          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 062-007          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 062-010          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 062-018          | VT                                   | 0/0             |
| <i>GJB2</i>      | 082-001          | frameshift deleetio AC>A             | 0/1             |
|                  | <b>082-002</b>   | frameshift deleetio AC>A             | 0/1             |
| <i>ARHGAP11A</i> | <b>308-001</b>   | frameshift deleetio CAT>C            | 0/1             |
|                  | 308-002          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 308-005          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 308-006          | frameshift deleetio CAT>C            | 0/1             |
|                  | 308-007          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 215-004          | frameshift deleetio CAT>C            | 0/1             |
|                  | <b>215-005</b>   | frameshift deleetio CAT>C            | 0/1             |
|                  | 215-006          | VT                                   | 0/0             |
| <i>SORD</i>      | <b>235-002</b>   | frameshift deleetio CG>C             | 0/1             |
| <i>DUOX2</i>     | 215-004          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | <b>215-005</b>   | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 215-006          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | <b>413-001</b>   | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-002          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-003          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
| <i>BPTF</i>      | <b>019-001</b>   | VT                                   | 0/0             |
|                  | 019-002          | VT                                   | 0/0             |
| <i>PDE11A</i>    | <b>051-001</b>   | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 051-002          | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | <b>106-002</b>   | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 106-005          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 215-004          | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | <b>215-005</b>   | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 215-006          | VT                                   | 0/0             |
|                  | <b>283-004</b>   | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 283-009          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 283-010          | VT                                   | 0/0             |
|                  | <b>393-001</b>   | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 393-002          | VT                                   | 0/0             |
| <i>MSH6</i>      | <b>019-001</b>   | VT                                   | 0/0             |
|                  | 019-002          | VT                                   | 0/0             |
| <i>CHEK2</i>     | 001-004          | frameshift deleetio AG>A             | 0/1             |
|                  | 001-014          | VT                                   | 0/0             |

| Geenin lyhenne | Näytenu-<br>mero | Mutaatio                                  | Geno-<br>tyyppi |
|----------------|------------------|---|-----------------|
|                | <b>351-001</b>   | frameshift deleetio AG>A                  | 0/1             |
|                | 351-002          | frameshift deleetio AG>A                  | 0/1             |
|                | <b>427-001</b>   | frameshift deleetio AG>A                  | 0/1             |
|                | 427-003          | VT  | 0/0             |
|                | 427-004          | VT  | 0/0             |
|                | 427-007          | frameshift deleetio AG>A                  | 0/1             |
|                | 427-010          | frameshift deleetio AG>A                  | 0/1             |
| <i>EYS</i>     | <b>359-001</b>   | frameshift deleetio TTCTGCATG>T           | 0/1             |
|                | 359-002          | frameshift deleetio TTCTGCATG>T           | 0/1             |
|                | 359-005          | VT  | 0/0             |
| <i>IREB2</i>   | 402-001          | stop-loss SNP A>T                         | 0/1             |
|                | 402-003          | stop-loss SNP A>T                         | 0/1             |
|                | 402-022          | VT  | 0/0             |
| <i>SLC34A1</i> | <b>106-002</b>   | inframe-variantti GTCCCCAAGCTGCGCCAGGCT>G | 0/1             |
|                | 106-005          | VT  | 0/0             |
|                | <b>421-001</b>   | inframe-variantti GTCCCCAAGCTGCGCCAGGCT>G | 0/1             |
|                | 421-002          | VT  | 0/0             |
|                | 421-003          | VT  | 0/0             |

**Taulukko 8. Terveiden yksilöiden sekvensointitulokset.** Geenin lyhenne, potilaskohtainen näytenu-  
numero, geenin mutaatio tai villityyppi (VT), ja genotyyppi (0/0 homotsygootti referenssi, 0/1 hete-  
rotsygootti, 1/1 homotsygootti alternative).

| Geenin lyhenne | Näytenu-<br>mero | Mutaatio                             | Geno-<br>tyyppi |
|----------------|------------------|--------------------------------------|-----------------|
| <i>PEX19</i>   | 051-008          | VT                                   | 0/0             |
|                | 051-014          | frameshift insertio A>AT             | 0/1             |
|                | 051-018          | VT                                   | 0/0             |
|                | 051-019          | frameshift insertio A>AT             | 0/1             |
| <i>ATM</i>     | 442-004          | frameshift insertio C>CA             | 0/1             |
|                | 442-008          | VT                                   | 0/0             |
| <i>DRD4</i>    | 015-005          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 1/1             |
|                | 015-006          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 1/1             |
|                | 015-009          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 015-015          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 153-004          | VT                                   | 0/0             |
|                | 275-002          | VT                                   | 0/0             |
|                | 275-003          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 275-014          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 275-015          | VT                                   | 0/0             |
|                | 275-016          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 306-002          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 306-004          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                | 306-005          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |

| Geenin lyhenne   | Näytenu-<br>mero | Mutaatio                             | Geno-<br>tyyppi |
|------------------|------------------|--------------------------------------|-----------------|
|                  | 375-007          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 375-009          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 375-011          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 375-016          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 375-018          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 393-007          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 393-009          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 393-011          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 393-015          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 396-002          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 400-003          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 400-011          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 408-010          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 408-012          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 408-014          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 427-009          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 427-017          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 427-022          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 427-026          | frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G | 0/1             |
|                  | 427-028          | VT                                   | 0/0             |
| <i>GJB2</i>      | 082-003          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 082-004          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 082-005          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 082-006          | frameshift deleetio AC>A             | 0/1             |
| <i>ARHGAP11A</i> | 215-001          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 215-002          | frameshift deleetio CAT>C            | 0/1             |
| <i>SORD</i>      | 235-001          | frameshift deleetio CG>C             | 0/1             |
| <i>DUOX2</i>     | 215-001          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 215-002          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-006          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-007          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-008          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 413-009          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 413-010          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-013          | frameshift deleetio TGAAC>T          | 0/1             |
|                  | 413-017          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 413-018          | VT                                   | 0/0             |
| <i>PDE11A</i>    | 051-008          | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 051-014          | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 051-018          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 051-019          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 106-001          | frameshift deleetio GTC>G            | 0/1             |
|                  | 106-007          | VT                                   | 0/0             |
|                  | 106-008          | VT                                   | 0/0             |

| Geenin lyhenne | Näytenu-<br>mero | Mutaatio                        | Geno-<br>tyyppi |
|----------------|------------------|---------------------------------|-----------------|
|                | 106-009          | VT                              | 0/0             |
|                | 215-001          | VT                              | 0/0             |
|                | 215-002          | frameshift deleetio GTC>G       | 0/1             |
|                | 283-001          | VT                              | 0/0             |
|                | 283-005          | VT                              | 0/0             |
|                | 283-011          | VT                              | 0/0             |
|                | 393-007          | VT                              | 0/0             |
|                | 393-008          | frameshift deleetio GTC>G       | 0/1             |
|                | 393-009          | VT                              | 0/0             |
|                | 393-011          | VT                              | 0/0             |
|                | 393-015          | VT                              | 0/0             |
| <i>CHEK2</i>   | 001-001          | VT                              | 0/0             |
|                | 001-003          | VT                              | 0/0             |
|                | 001-018          | frameshift deleetio AG>A        | 0/1             |
|                | 001-019          | VT                              | 0/0             |
|                | 351-003          | frameshift deleetio AG>A        | 0/1             |
|                | 351-004          | frameshift deleetio AG>A        | 0/1             |
|                | 351-006          | frameshift deleetio AG>A        | 0/1             |
|                | 427-009          | VT                              | 0/0             |
|                | 427-017          | VT                              | 0/0             |
|                | 427-022          | frameshift deleetio AG>A        | 0/1             |
|                | 427-026          | frameshift deleetio AG>A        | 0/1             |
|                | 427-028          | VT                              | 0/0             |
| <i>EYS</i>     | 359-006          | frameshift deleetio TTCTGCATG>T | 0/1             |
|                | 359-007          | frameshift deleetio TTCTGCATG>T | 0/1             |
| <i>IREB2</i>   | 402-005          | stop-loss SNP A>T               | 0/1             |
|                | 402-006          | stop-loss SNP A>T               | 0/1             |
|                | 402-014          | VT                              | 0/0             |
|                | 402-018          | VT                              | 0/0             |
|                | 402-019          | VT                              | 0/0             |

Tarkastelluista eturauhassyöpää sairastavista potilaista 100 % ilmeni geenivariantti geeneissä *PEX19*, *ATM*, *GJB2*, *SORD* tai *DUOX2*. Sairaista potilaista 67 % ilmeni geenien *CHEK2*, *EYS* tai *IREB2* variantti. *DRD4*-geenin variantti ilmeni 62 %, *PDE11A* 58 %, *ARHGAP11A* 50 %, *SLC34A1* 40 % ja *SCYL1* 33 % sairaista potilaista. Terveillä yksilöillä 100 % ilmeni *SORD*- tai *EYS*-geenin variantti. Terveistä 60 % havaittiin *DUOX2*-geenin variantti ja 52 % *DRD4*-geenin variantti. 50 % terveistä esiintyy *PEX19*-, *ATM*-, *ARHGAP11A*- tai *CHEK2*-geenin variantti. *IREB2* variantti ilmeni 40 % terveistä, *PDE11A* 28 % ja *GJB2* 25 %. Yhteensä terveistä ja sairaista 100 % sekvensoiduista potilaista kantaa *SORD*-geenin varianttia, 80 % *ATM* tai *EYS* varianttia, 75 % *DUOX2* varianttia, 67 % *PEX19* varianttia, 57 % *CHEK2* varianttia, 56 %

*DRD4* varianttia, 50 % *GJB2*, *ARHGAP11A* tai *IREB2* varianttia, 40 % *PDE11A* varianttia ja 33 % *SCYL1* varianttia. Sekvensoiduilla potilailla ei ilmennyt *BPTF*- tai *MSH6*-geenin variantteja. Studentin t-testistä ja Fisherin tarkasta testistä ei havaittu tilastollista merkittävyyttä minäkään geenin kohdalla, sillä kaikkien p-arvot olivat yli 0,05. Fisherin testiä ja t-testiä ei voitu tehdä geeneille, joiden terveitä yksilöitä ei sekvensoitu. (Taulukko 9).

**Taulukko 9. Yhteenveto sekvensointituloksista numeroarvoin.** Geenin lyhenne, eturauhassyöpää sairastavien potilaiden ja terveiden villityypin (VT) ja mutanttien lukumäärä sekä sairaiden ja terveiden mutaatioprosentti. Villintyyppin ja mutanttien yhteislukumäärä ja mutanttien kokonaisprosenttiosuus sekä p-arvot t-testistä ja Fisherin testistä.

| Geeni                 | Sai-<br>raat<br>VT | Sai-<br>raat<br>mu-<br>tantit | Sairaat<br>mutant-<br>tien %-<br>osuus | Ter-<br>veet<br>VT | Ter-<br>veet<br>mu-<br>tantit | Terveet<br>mutant-<br>tien %-<br>osuus | Yht.<br>VT | Yht.<br>mu-<br>tantit | Yht.<br>mu-<br>tant-<br>tien %-<br>osuus | t-testi<br>p-arvo | Fishe-<br>rin<br>testi<br>p-<br>arvo |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------|--|--------------------|-------------------------------|--|------------|-----------------------|--|-------------------|--------------------------------------|
| <i>PEX19</i>          | 0                  | 2                             | 100                                    | 2                  | 2                             | 50                                     | 2          | 4                     | 67                                       | 0,31              | 0,47                                 |
| <i>ATM</i>            | 0                  | 3                             | 100                                    | 1                  | 1                             | 50                                     | 1          | 4                     | 80                                       | 0,27              | 0,40                                 |
| <i>DRD4</i>           | 11                 | 18                            | 62                                     | 16                 | 17                            | 52                                     | 27         | 35                    | 56                                       | 0,75              | 0,45                                 |
| <i>SCYL1</i>          | 4                  | 2                             | 33                                     | -                  | -                             | -                                      | 4          | 2                     | 33                                       | -                 | -                                    |
| <i>GJB2</i>           | 0                  | 2                             | 100                                    | 3                  | 1                             | 25                                     | 3          | 3                     | 50                                       | 0,12              | 0,40                                 |
| <i>ARHG<br/>AP11A</i> | 4                  | 4                             | 50                                     | 1                  | 1                             | 50                                     | 5          | 5                     | 50                                       | 1                 | 1                                    |
| <i>SORD</i>           | 0                  | 1                             | 100                                    | 0                  | 1                             | 100                                    | 0          | 2                     | 100                                      | -                 | 1                                    |
| <i>DUOX<br/>2</i>     | 0                  | 6                             | 100                                    | 4                  | 6                             | 60                                     | 4          | 12                    | 75                                       | 0,08              | 0,23                                 |
| <i>BPTF</i>           | 2                  | 0                             | 0                                      | -                  | -                             | -                                      | 2          | 0                     | 0  | -                 | -                                    |
| <i>PDE11<br/>A</i>    | 5                  | 7                             | 58                                     | 13                 | 5                             | 28                                     | 18         | 12                    | 40                                       | 0,10              | 0,14                                 |
| <i>MSH6</i>           | 2                  | 0                             | 0                                      | -                  | -                             | -                                      | 2          | 0                     | 0  | -                 | -                                    |
| <i>CHEK<br/>2</i>     | 3                  | 6                             | 67                                     | 6                  | 6                             | 50                                     | 9          | 12                    | 57                                       | 0,47              | 0,66                                 |
| <i>EYS</i>            | 1                  | 2                             | 67                                     | 0                  | 2                             | 100                                    | 1          | 4                     | 80                                       | 0,50              | 1                                    |
| <i>IREB2</i>          | 1                  | 2                             | 67                                     | 3                  | 2                             | 40                                     | 4          | 4                     | 50                                       | 0,54              | 1                                    |
| <i>SLC34<br/>A1</i>   | 3                  | 2                             | 40                                     | -                  | -                             | -                                      | 3          | 2                     | 40                                       | -                 | -                                    |

### 3.4 Sukupuutulokset

Sukupuut esitetään liitteessä 1 selitteineen. Sukupuista ilmenevät eturauhassyöpään sairastuneet sekä muut tiedossa olevat syövät, mahdolliset geenivariantit, kuolemansyy ja iät diagnosihetkellä, terveeksi todettaessa ja kuollessa. Jokaiselle näytenumerolla varustetulle potilaalle on suoritettu sekvensointi variantin tunnistamiseksi, ellei siitä erikseen mainita. Sukulaisiin, joista näytettä ei ole saatavilla viitataan tarpeen vaatiessa sukupolvinumeron ja liukuvannumeron yhdistelmällä. Yhteenveto sukupuutuloksista esitetään taulukossa 10. Taulukosta havaitaan sekvensoitujen potilaiden mahdollinen geenivariantti ja genotyyppi, eturauhassyöpää sairastavien potilaiden diagnoosi-ikä, terveiden yksilöiden ikä näytteenottohetkellä terveeksi todettaessa, mahdollinen kuolinikä ja kuolemansyy (lyhenteiden selitteet liitteessä 1.).

**Taulukko 10. Yhteenveto sukupuutuloksista.** Näyttenumero (indeksipotilas lihavoitu), mahdollinen geenivariantti ja genotyyppi, diagnoosi-ikä, ikä terveeksi todettaessa, kuolinikä ja kuolemansyy.

| Näyttenumero   | Geenivariantti ja genotyyppi           | Diagnoosi-ikä | Ikä terveeksi todettaessa | Kuolinikä ja kuolemansyy |
|----------------|--|---------------|---------------------------|--------------------------|
| 001-001        | -                                      | -             | 76                        | -                        |
| 001-003        | -                                      | -             | 64                        | 78                       |
| 001-004        | <i>CHEK2</i> 0/1                       | 66            | -                         | 72                       |
| 001-014        | -                                      | 60            | -                         | -                        |
| 001-018        | <i>CHEK2</i> 0/1                       | -             | 40                        | -                        |
| 001-019        | -                                      | -             | 37                        | -                        |
| <b>015-001</b> | <i>DRD4</i> 0/1                        | 53            | -                         | -                        |
| 015-002        | <i>DRD4</i> 0/1                        | 60            | -                         | 66, I21                  |
| 015-003        | <i>DRD4</i> 0/1                        | 79            | -                         | 81                       |
| 015-005        | <i>DRD4</i> 1/1                        | -             | 75                        | -                        |
| 015-006        | <i>DRD4</i> 1/1                        | -             | 69                        | 85                       |
| 015-009        | <i>DRD4</i> 0/1                        | -             | 45                        | 54, C80                  |
| 015-015        | <i>DRD4</i> 0/1                        | -             | 37                        | -                        |
| <b>019-001</b> | -                                      | 80            | -                         | 84, C61                  |
| 019-002        | -                                      | 61            | -                         | 76, C61                  |
| <b>051-001</b> | <i>PEX19</i> 0/1,<br><i>PDE11A</i> 0/1 | 65            | -                         | -                        |
| 051-002        | <i>PEX19</i> 0/1,<br><i>PDE11A</i> 0/1 | 68            | -                         | -                        |
| 051-008        | <i>PDE11A</i> 0/1                      | -             | 48                        | -                        |
| 051-014        | <i>PEX19</i> 0/1,<br><i>PDE11A</i> 0/1 | -             | 40                        | -                        |
| 051-018        | -                                      | -             | 44                        | -                        |

| Näyttenumero   | Geenivariantti ja genotyyppi                                    | Diagnoosi-ikä | Ikä terveeksi to-<br>dettaessa | Kuolinikä ja<br>kuolemansyy |
|----------------|---|---------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 051-019        | <i>PEX19</i> 0/1  | -             | 39                             | -                           |
| <b>062-001</b> | <i>SCYL1</i> 0/1  | 68            | -                              | 93                          |
| 062-003        | <i>SCYL1</i> 0/1  | 69            | -                              | 73, C61                     |
| 062-004        | -   | 68            | -                              | 75, I21                     |
| 062-007        | -   | 73            | -                              | -                           |
| 062-010        | -   | 56            | -                              | 71                          |
| 062-018        | -   | 58            | -                              | -                           |
| 082-001        | <i>GJB2</i> 0/1   | 61            | -                              | 65, C61                     |
| <b>082-002</b> | <i>GJB2</i> 0/1   | 66            | -                              | 86, C61                     |
| 082-003        | -   | -             | 34                             | -                           |
| 082-004        | -   | -             | 38                             | -                           |
| 082-005        | -   | -             | ei tiedossa                    | -                           |
| 082-006        | <i>GJB2</i> 0/1   | -             | 44                             | -                           |
| 106-001        | <i>PDE11A</i> 0/1   | -             | 46                             | -                           |
| <b>106-002</b> | <i>PDE11A</i> 0/1,<br><i>SLC34A1</i> 0/1                        | 71            | -                              | 80, C61                     |
| 106-005        | -   | 74            | -                              | 81, C61                     |
| 106-007        | -   | -             | 38                             | -                           |
| 106-008        | -   | -             | 31                             | -                           |
| 106-009        | -   | -             | 46                             | -                           |
| 153-001        | -   | 60            | -                              | -                           |
| 153-004        | -   | -             | 49                             | -                           |
| <b>153-005</b> | <i>DRD4</i> 0/1   | 73            | -                              | 73, C61                     |
| 153-006        | -   | 62            | -                              | -                           |
| 215-001        | <i>DUOX2</i> 0/1  | -             | 48                             | 69                          |
| 215-002        | <i>ARHGAP11A</i><br>0/1, <i>DUOX2</i> 0/1,<br><i>PDE11A</i> 0/1 | -             | 61                             | -                           |
| 215-004        | <i>ARHGAP11A</i><br>0/1, <i>DUOX2</i> 0/1,<br><i>PDE11A</i> 0/1 | 75            | -                              | 80, G20                     |
| <b>215-005</b> | <i>ARHGAP11A</i><br>0/1, <i>DUOX2</i> 0/1,<br><i>PDE11A</i> 0/1 | 70            | -                              | 71, C61                     |
| 215-006        | <i>DUOX2</i> 0/1  | 64            | -                              | 77, C61                     |
| 235-001        | <i>SORD1</i> 0/1  | -             | 37                             | -                           |
| <b>235-002</b> | <i>SORD1</i> 0/1  | 59            | -                              | 68, C61                     |
| <b>275-001</b> | <i>DRD4</i> 0/1   | 65            | -                              | -                           |
| 275-002        | -   | -             | 41                             | -                           |

| Näyttenumero   | Geenivariantti ja genotyyppi | Diagnoosi-ikä | Ikä terveeksi todettaessa | Kuolinikä ja kuolemansyy |
|----------------|------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|
| 275-003        | <i>DRD4</i> 0/1              | -             | 45                        | 61                       |
| 275-004        | -                            | 76            | -                         | 90, I25                  |
| 275-005        | <i>DRD4</i> 0/1              | 74            | -                         | 94                       |
| 275-012        | -                            | 68            | -                         | 77, C61                  |
| 275-014        | <i>DRD4</i> 0/1              | -             | 59                        | -                        |
| 275-015        | -                            | -             | 84                        | 98                       |
| 275-016        | <i>DRD4</i> 0/1              | -             | 81                        | -                        |
| 283-001        | -                            | -             | 59                        | -                        |
| <b>283-004</b> | <i>PDE11A</i> 0/1            | 70            | -                         | 84, C64                  |
| 283-005        | -                            | -             | 71                        | 84                       |
| 283-009        | -                            | 69            | -                         | 93                       |
| 283-010        | -                            | 73            | -                         | 74, I25                  |
| 283-011        | -                            | -             | ei tiedossa               | 85                       |
| <b>306-001</b> | <i>DRD4</i> 0/1              | 71            | -                         | 90                       |
| 306-002        | <i>DRD4</i> 0/1              | -             | 76                        | 85                       |
| 306-004        | <i>DRD4</i> 0/1              | -             | ei tiedossa               | -                        |
| 306-005        | <i>DRD4</i> 0/1              | -             | 64                        | 72                       |
| <b>308-001</b> | <i>ARHGAP11A</i> 0/1         | 63            | -                         | -                        |
| 308-002        | -                            | 75            | -                         | 85                       |
| 308-005        | -                            | 53            | -                         | -                        |
| 308-006        | <i>ARHGAP11A</i> 0/1         | 56            | -                         | -                        |
| 308-007        | -                            | 61            | -                         | -                        |
| <b>351-001</b> | <i>CHEK2</i> 0/1             | 50            | -                         | -                        |
| 351-002        | <i>CHEK2</i> 0/1             | 69            | -                         | -                        |
| 351-003        | <i>CHEK2</i> 0/1             | -             | 48                        | -                        |
| 351-004        | <i>CHEK2</i> 0/1             | -             | 47                        | -                        |
| 351-006        | <i>CHEK2</i> 0/1             | -             | 69                        | 90                       |
| <b>359-001</b> | <i>EYS</i> 0/1               | 70            | -                         | 78, C61                  |
| 359-002        | <i>EYS</i> 0/1               | 71            | -                         | 72, C61                  |
| 359-005        | -                            | 81            | -                         | 82                       |
| 359-006        | <i>EYS</i> 0/1               | -             | 45                        | -                        |
| 359-007        | <i>EYS</i> 0/1               | -             | 43                        | -                        |
| <b>375-001</b> | <i>DRD4</i> 0/1              | 46            | -                         | -                        |
| 375-002        | -                            | 52            | -                         | -                        |
| 375-003        | <i>DRD4</i> 0/1              | 60            | -                         | -                        |
| 375-007        | -                            | -             | 27                        | -                        |
| 375-009        | -                            | -             | 22                        | -                        |

| Näyttenumero   | Geenivariantti ja genotyyppi    | Diagnoosi-ikä | Ikä terveeksi to-<br>dettaessa | Kuolinikä ja<br>kuolemansyy |
|----------------|---------------------------------|---------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 375-011        | -                               | -             | ei tiedossa                    | -                           |
| 375-016        | -                               | -             | 63                             | -                           |
| 375-018        | -                               | -             | 41                             | -                           |
| <b>393-001</b> | <i>DRD4 0/1,<br/>PDE11A 0/1</i> | 60            | -                              | -                           |
| 393-002        | -                               | 67            | -                              | -                           |
| 393-007        | -                               | -             | 32                             | -                           |
| 393-008        | <i>PDE11A 0/1</i>               | -             | 28                             | -                           |
| 393-009        | <i>DRD4 0/1</i>                 | -             | 25                             | -                           |
| 393-011        | -                               | -             | 42                             | -                           |
| 393-015        | -                               | -             | 84                             | 85                          |
| <b>396-001</b> | <i>DRD4 0/1</i>                 | 63            | -                              | -                           |
| 396-002        | <i>DRD4 0/1</i>                 | -             | 60                             | -                           |
| 396-003        | -                               | 64            | -                              | 81                          |
| 396-008        | -                               | 65            | -                              | 84                          |
| 400-002        | -                               | 56            | -                              | -                           |
| 400-003        | -                               | -             | ei tiedossa                    | -                           |
| 400-006        | -                               | 56            | -                              | ei tiedossa                 |
| 400-011        | -                               | -             | 16                             | -                           |
| 402-001        | <i>IREB2 0/1</i>                | 68            | -                              | 82                          |
| 402-003        | <i>IREB2 0/1</i>                | 67            | -                              | 84                          |
| 402-005        | <i>IREB2 0/1</i>                | -             | 59                             | -                           |
| 402-006        | <i>IREB2 0/1</i>                | -             | 56                             | -                           |
| 402-014        | -                               | -             | 31                             | -                           |
| 402-018        | -                               | -             | 44                             | -                           |
| 402-019        | -                               | -             | 43                             | -                           |
| 402-022        | -                               | 66            | -                              | 87                          |
| 408-001        | -                               | 70            | -                              | 74, C61                     |
| 408-002        | <i>DRD4 0/1</i>                 | 67            | -                              | -                           |
| <b>408-003</b> | <i>DRD4 0/1</i>                 | 74            | -                              | 95                          |
| 408-010        | -                               | -             | 44                             | -                           |
| 408-012        | <i>DRD4 0/1</i>                 | -             | ei tiedossa                    | 85                          |
| 408-014        | <i>DRD4 0/1</i>                 | -             | 45                             | -                           |
| <b>413-001</b> | <i>DUOX2 0/1</i>                | 61            | -                              | -                           |
| 413-002        | <i>DUOX2 0/1</i>                | 74            | -                              | 85, C61                     |
| 413-003        | <i>DUOX2 0/1</i>                | 55            | -                              | -                           |
| 413-006        | <i>DUOX2 0/1</i>                | -             | 27                             | -                           |

| Näyttenumero   | Geenivariantti ja genotyyppi         | Diagnoosi-ikä | Ikä terveeksi todettaessa | Kuolinikä ja kuolemansyy |
|----------------|--------------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|
| 413-007        | <i>DUOX2</i> 0/1                     | -             | 54                        | -                        |
| 413-008        | -                                    | -             | 53                        | 63, C65                  |
| 413-009        | -                                    | -             | 51                        | -                        |
| 413-010        | <i>DUOX2</i> 0/1                     | -             | 49                        | -                        |
| 413-013        | <i>DUOX2</i> 0/1                     | -             | 71                        | -                        |
| 413-017        | -                                    | -             | 49                        | -                        |
| 413-018        | -                                    | -             | ei tiedossa               | -                        |
| <b>421-001</b> | <i>SLC34A1</i> 0/1                   | 59            | -                         | 80                       |
| 421-002        | -                                    | 55            | -                         | -                        |
| 421-003        | -                                    | 55            | -                         | -                        |
| <b>427-001</b> | <i>CHEK2</i> 0/1,<br><i>DRD4</i> 0/1 | 76            | -                         | 80, C61                  |
| 427-003        | <i>DRD4</i> 0/1                      | 75            | -                         | -                        |
| 427-004        | <i>DRD4</i> 0/1                      | 73            | -                         | 80                       |
| 427-007        | <i>CHEK2</i> 0/1,<br><i>DRD4</i> 0/1 | 64            | -                         | -                        |
| 427-009        | <i>DRD4</i> 0/1                      | -             | 64                        | 68                       |
| 427-010        | <i>CHEK2</i> 0/1,<br><i>DRD4</i> 0/1 | 61            | -                         | -                        |
| 427-017        | <i>DRD4</i> 0/1                      | -             | 44                        | -                        |
| 427-022        | <i>CHEK2</i> 0/1                     | -             | 30                        | -                        |
| 427-026        | <i>CHEK2</i> 0/1,<br><i>DRD4</i> 0/1 | -             | 42                        | -                        |
| 427-028        | -                                    | -             | 73                        | 76                       |
| <b>442-001</b> | <i>ATM</i> 0/1                       | 76            | -                         | 87                       |
| 442-002        | <i>ATM</i> 0/1                       | 63            | -                         | -                        |
| 442-003        | <i>ATM</i> 0/1                       | 60            | -                         | -                        |
| 442-004        | <i>ATM</i> 0/1                       | -             | 69                        | -                        |
| 442-008        | -                                    | -             | 41                        | -                        |

## 4 Pohdinta

Perinnölliseen eturauhassyöpään on yhdistetty lukuisia ituradan geenivariantteja, mutta kaikkia syöpäalttiusgeenejä ei ole vielä paikannettu (Penney ym., 2015; Vietri ym., 2021). Tämä tutkimus tarjoaa uusinta tietoa potentiaalisista eturauhassyöpään linkittyvistä kandidaattigeeneistä, joiden avulla voidaan mahdollisesti selittää perinnöllinen korkean riskin syöpätyyppi suomalaisissa suvuissa. Tutkielma tarjoaa uutta tietoa varianttien ja eturauhassyövän liitoksesta sekä uusia näkökulmia syövän aggressiivisuudesta ja periytyvyydestä.

Tutkimusta voidaan hyödyntää diagnostiikassa ja hoidossa, muun muassa riskisukujen ennaltaehkäisevissä seulonnoissa, syövän varhaisen vaiheen paikantamisessa tai riskipotilaiden hoidon suunnittelussa. Geneettisten menetelmien avulla voidaan parhaassa tapauksessa ennaltaehkäistä syövän leviäminen ja tunnistaa syöpäriski jo ennen sen puhkeamista, jolloin seuranta ja hoito voidaan aloittaa tarpeen vaatiessa vähentäen kuolleisuutta ja pidentäen elinajanodotetta.

Tutkimuksessa käsitellään frameshift-, stop-loss- ja inframe-variantteja. Pääosin tutkimus keskittyy frameshift-mutaatioihin, sillä mutaatiotyyppejä on havaittu ilmenevän eturauhassyövän yhteydessä eniten kaikista mutaatiotyypeistä (Vietri ym., 2021). Mukaan valikoituivat myös stop-loss- ja inframe-variantit, sillä WGS-aineistossa niitä ilmenee huomattavasti vähäisemmällä määrällä indeksipotilaista kuin frameshift-mutaatioita. Näiden mutaatiotyyppeiden potentiaalinen riskigeenimahdollisuus haluttiin tarkastaa niiden harvinaisuuden vuoksi. Geenien rajaus aineistohaussa perustuu niiden välilliseen tai välittömään yhteyteen eturauhassyövässä tai geeniekspression vaihteluissa. Geenin tulee olla yhteydessä eturauhassyöpään tai rintasyöpään, sillä samoja riskigeenejä on havaittu molempien syöpätyyppien yhteydessä (Vietri ym., 2021).

Pienen otannan vuoksi on lähes mahdotonta varmistua geenivariantin todellisesta yhteydestä eturauhassyöpään, sillä sattuma on suuri lopputulosta muokkaava tekijä. Sattuma voidaan minimoida suuremmalla otoksella, jolloin varianttien ilmaantuvuudelle saataisiin suuntaa antava keskiarvo. Tutkimuksessa esiintyviä geenivariantteja kantavia potilaita olisi kuitenkin todella haastavaa löytää Suomesta lisää, sillä bioinformaatikon rajaaman WGS-aineiston mukaan variantit ovat harvinaisia ja näytteitä on lisäksi kerätty koko Suomen alueelta.

Tulkinnan haastetta lisää terveiden yksilöiden sairastumisriski myöhemmässä elämän vaiheessa, jota ei voida ennustaa. Sukujen terveitä miehiä etenkin nuoria ei voida varmuudella pitää terveinä, jolloin variantin yhteys eturauhassyöpään voi jäädä huomiotta. Syöpäriski kasvaa logistisen mallin mukaan 100-vuotiaaksi saakka (Suomen Syöpärekisteri, 2022), jolloin

ennen potilaan menehtymistä eturauhassyövän mahdollisuutta ei voida poissulkea. Eturauhassyöpä voi pysyä oireettomana vuosia (Testa ym., 2019), jolloin se on saattanut jäädä jopa kokonaan diagnosoimatta potilaan elinaikana. Sukupuissa terveeksi todetuille yksilöille on merkattu näytteenottoikä, mikä ei kuitenkaan tarkoita sitä, etteikö terve henkilö sairastuisi myöhemmin eturauhassyöpään tai olisi jo sairastunut, mutta niin lievään tautimuotoon että sitä ei ole havaittu. Suvuissa ilmenee myös useita eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joita ei tutkimuksessa sekvensoitu, sillä näytteitä ei luovutettu tutkimuskäyttöön. Näiden näytteiden sekvensointi olisi merkittävää, sillä se voisi vahvistaa saatuja tuloksia tai kumota riskigeenin merkityksen. Ilman jokaisen eturauhassyöpää sairastavan sukulaisen varianttianalyysiä ei voida tehdä varmoja päätelmiä variantin ja eturauhassyövän liitoksesta.

Keskimääräinen eturauhassyöpäpotilaan diagnosointi-ikä maailmanlaajuisesti on 66-vuotta (Gerhauser ym., 2018) ja Suomessa 71-vuotta (Seppä ym., 2021), mikä näkyy tutkituissa suvuissa, sillä suuri osa potilaista on diagnosoitu lähellä keskimääräistä ikää. Aikaisessa vaiheessa eli  $\leq 55$ -vuotiaana puhkeavaa eturauhassyöpää esiintyy monissa suvuista, mikä viittaa perinnöllisen eturauhassyövän lisäksi aggressiiviseen syöpätyyppiin, etäpesäkkeiden leviämiseen ja mahdolliseen varhaiseen kuolemaan (Salinas ym., 2014; Vietri ym., 2021).

Tulkintaan vaikuttaa myös mahdolliset sporadisesti muodostuneet eturauhassyövät, joita suvuissa voi ilmetä perinnöllisen eturauhassyövän ohella. Tällöin variantteja kantavien potilaiden lisäksi eturauhassyöpä voi ilmetä potilailla, jotka eivät kannata varianttia, mikä ilmenee osassa suvuista. Tämä voi johtaa väärään tulkintaan, jolloin kyseinen variantti ei olisi liitoksissa eturauhassyöpään. Sporadisen syövän mahdollisuus on siis aina olemassa ja se tulee ottaa huomioon tuloksissa. Osassa suvuista ilmenee myös useampia variantteja, joiden yhteisvaikutus voi olla yksittäistä geeniä suurempi. Geenivariantit saattavat olla myös perittyjä pienen riskin geenivirheitä, jotka aiheuttavat matalan syöpäriskin (Forrest ym., 2022). Ympäristötekijät ja pienen riskin virheet voivat olla osana eturauhassyövän synnyssä, jolloin kyseessä ei ole perinnöllinen syöpä. Tulkintaa vaikeuttaa myös se, että pienen riskin variantteja on haastava paikantaa pienen aineistokoon vuoksi. WGS-aineisto on rajattu CADD- ja REVEL-pisteillä, jolloin pienen riskin variantteja aineistossa ei välttämättä esiinny.

Ennen aikaisten lopetuskodonien on havaittu aiheuttavan suuren osan perinnöllisistä sairauksista (Lindeboom ym., 2016). Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) -systeemin avulla voidaan hajottaa geenin transkripti, jos lopetuskodoni esiintyy vaihtoehtoisessa lukuraamissa yli 50–55 nukleotidia ylävirtaan viimeisestä eksoni-eksoniliitoksesta (Lejeune, 2022). Systemi

suojelee solua vähentämällä haitallisten normaalia lyhyempien proteiinien tuotantoa, joka voi johtaa geenin haploinsuffiensiin, täydelliseen inaktivaation tai inaktiivisen proteiinin muodostumiseen. (Lindeboom ym., 2016). Tutkimuksessa suurin osa mutaatioista on heterotsygotisia, jolloin geenin toinen kopio todennäköisesti toimii normaalisti. Muutokset DNA:n kopioluvussa ovat suurimmaksi osaksi tuhoisia ja aiheuttavat haitallisia fenotyyppijä, mutta muutokset voivat toisinaan olla hyödyllisiä lisäten selviytymistä selektiivisen paineen alaisena (Tang & Amon, 2013). NMD-ilmiön tapahtuessa geenin toinen kopio menetetään, jolloin esimerkiksi DNA-virheiden korjausgeenissä, kuten *CHEK2*, *ATM* ja *MSH6*-geeneissä virheiden korjauskyky heikentyy. Tällöin transkriptin kopiovirheitä syntyy normaalia enemmän, jolloin kehittyä proto-onkogenejä, mikä johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun. (Bateman, 2021). Tutkituista geeneistä *PEX19*, *ATM*, *CHEK2* ja *ARHGAP11A* ovat liitoksissa tuumorisuppressori p53-proteiinin toimintaan (National Library of Medicine, 2024d, 2024f, 2024c; UniProt Consortium, 2024c). Tällöin mutaation seurauksena geenin transkripti tuhoutuu, mikä saattaa johtaa kasvunrajoitegeenin heikentyneeseen toimintaan ja siten solujen hallitsemattomaan kasvuun.

Tilastollista merkittävyyttä terveiden ja sairaiden välillä geenikohtaisesti ei havaittu, mikä oli odotettavissa pienen otannan vuoksi. Nollahypoteesi jää voimaan, sillä sairaiden ja terveiden varianttia kantavien potilaiden määrissä ei havaittu tilastollista merkittävyyttä. Tilastollinen merkitsevyys voi kuitenkin muuttua uusien syöpätapausten myötä. Tilastollisesti voitaisiin vertailla maailmanlaajuisesti ilmenneiden varianttien määrää, eturauhassyöpäyhteyttä ja tämän tutkimuksen tuloksia. Tällöin saataisiin kokonaiskuva varianttien määrästä ja mahdollisesta tilastollisesta merkittävyydestä.

Eettisyys on huomioitu tutkimusaineiston käsittelyssä ja työn toteutuksessa. Sukupuut ja sekvenssitulokset on koostettu tutkimukselle oleellisista tiedoista ilman potilaan tunnistetietoja. Näytenumerot koostuvat satunnaisista ja liukuvista numeroista, jotka eivät sisällä viitteitä henkilötiedoista. Työtä varten kerätyt tiedot ovat merkittäviä indikaattoreita potentiaalisten syöpäalitusgeenien tunnistuksessa, eikä muuta potilastietoa tutkimusta varten ole kerätty. Tutkimus on suoritettu noudattaen Suomen tutkimuseettisen neuvottelukunnan (TENK) hyvän tieteellisen käytännön ohjeistusta (Tutkimuseettinen neuvottelukunta, 2023). Tutkimuksella on myös eettinen lupa.

#### 4.1 Geenivarianttien liitos eturauhassyöpään korkean riskin suvuissa

Tutkimuksessa *DUOX2* erottui muiden joukosta potentiaalisimpana syöpäalttiusgeeninä (p-arvo 0,08), sillä frameshift deleetiota TGAAC>T esiintyi kaikilla kuudella eturauhassyöpään sairastuneella potilaalla (mutaatio-% 100) ja kuudella kymmenestä terveestä yksilöstä (mutaatio-% 60). Sairaista yhteensä kolme on kuollut eturauhassyöpään (215-005, 215-006 ja 413-002), mikä voidaan yhdistää aggressiiviseen syöpätyyppiin. Suvussa 215 eturauhassyöpää ilmenee neljällä ensimmäisen asteen sukulaisella ja suvussa 413 viidellä ensimmäisen asteen sukulaisella. Eturauhassyövän ilmaantuvuus suvuissa täyttää Raghallaigh & Eeles (2022) tutkimuksen perinnöllisen eturauhassyövän määritelmän kriteerit.

Perheen 413 potilaalla 003 (di. 55 v.) havaitaan variantin lisäksi varhaisessa vaiheessa kehittynyt eturauhassyöpä. Potilaat, jotka saavat eturauhassyöpädiagnoosin alle 55-vuotiaana kehittävät todennäköisemmin vakavan eturauhassyövän muodon, johon tarvitaan voimakkaita hoitoja (Gerhauser ym., 2018). Loput suvun 413 potilaat ovat sairastuneet eturauhassyöpään melko normaalissa sairastumisiässä (413-002 *DUOX2* 0/1, di. 74 v., ki. 85 v. C61, II7 di. 57 v. ja 413-001 *DUOX2* 0/1 di. 61 v.), mikä ei kuitenkaan kerro syöpätyypin laadusta. Useat perheen 413 jäsenistä on todettu terveeksi hieman yli 50-vuotiaana, joka ei vielä poissulje eturauhassyövän mahdollisuutta, sillä osa kyseisistä henkilöistä kantaa *DUOX2*-varianttia. Oletuksena on, että variantin kantajat saattavat sairastua vielä myöhemmällä iällä kuten myös suvun muut jäsenet.

Suvun 215 eturauhassyöpää sairastavat potilaat on diagnosoitu lähellä keskimääräistä 71 vuoden diagnoosi-ikää (Seppä ym., 2021) (215-004 di. 75 v., ki. 80 v., 215-005 di. 70 v., ki. 71 v., C61 ja 215-006 di. 64 v. ki. 77 v., C61). Syöpätyyppi ilmenee todennäköisesti aggressiivisena, sillä kaksi potilasta on menehtynyt eturauhassyövän seurauksena. Terveeksi todettu *DUOX2*-variantin kantaja 215-001 (tt. 48 v.) on menehtynyt 69-vuotiaana. Variantti olisi tästä huolimatta saattanut aiheuttaa oireettoman eturauhassyövän, jota ei havaittu. Eturauhassyöpä voi ilmetä vasta myöhemmällä iällä, jota ei menehtymisen vuoksi voitu diagnosoida. Terveen varianttia kantavan yksilön 215-002 (tt. 61 v.) sairastumismahdollisuutta ei voida vielä rajata pois, sillä sairastumisriski nousee 100-ikävuoteen saakka (Suomen Syöpärekisteri, 2022).

NMD-säännön mukaan *DUOX2*-geenissä ilmenevä variantti aiheuttaa transkriptin tuhoutumisen, mikä lisää *DUOX2*-geenivariantin pahanlaatuisuutta. Tällöin geeni tuhoutuu eikä enää toimi normaalisti. Kyseessä on kuitenkin heterotsygootti variantti, jossa toisen alleelin geenin toiminta ei muutu. *DUOX2*-geenin ekspressio eturauhasessa on 0 RPKM, mutta tästä huolimatta syövän yhteydessä ekspressiossa nähdään pieni nousu (0,2 FPKM) (National Library of

Medicine, 2024h; The Human Protein Atlas, 2024f), mikä huomattiin myös geenin aktiivisuutena eturauhassyöpäsoluissa Pettigrew ym. (2012) tutkimuksessa. Tutkimuksen mukaan DUOX-entsyymit tuottavat ROS-yhdisteitä eturauhassyöpäsoluissa inaktivoiden fosfataaseja ja ylläpitäen AKT-fosforylaatiota, mikä vähentää solujen apoptoosia. Tämä voisi olla yksi tekijöistä, joka saa solut kasvamaan normaalia hallitsemattomammin, jolloin variantti voi johtaa onkogeenin muodostumiseen.

*DUOX2* ja *SORD*-geenit sijaitsevat kromosomissa kohdassa 15q21. Lokuksessa on havaittu aiemmissa tutkimuksissa variantteja, jotka voidaan liittää aggressiiviseen eturauhassyöpään (Nam ym., 2011; Schumacher ym., 2018). Kyseessä voisi olla mahdollinen riskilokus, missä tapahtuvat mutaatiot voivat olla yksi perinnöllistä eturauhassyöpää selittävä tekijä. Tutkimukset tukevat myös tältä osin *DUOX2*-geenin ja eturauhassyövän yhteyttä. *SORD*-geeni voisi mahdollisesti myös liittyä eturauhassyöpään sen riskilokuksen sijainnin perusteella.

*ATM*-geenillä kaikilla kolmella sairaalla havaitaan heterotsygootti frameshift insertio C>CA (mutaatio-% 100). Variantti havaitaan myös yhdellä kahdesta terveestä (mutaatio-% 50). *ATM*-geeni on DNA-vaurioiden korjausgeeni ja tärkeä tuumorisupressori-proteiinien säätelijä (National Library of Medicine, 2024d). Geenin menetys on liitetty korkean riskin eturauhassyöpään (Kaur ym., 2020). Geenin poikkeavuuksien on huomattu edistävän eturauhassyövän etenemistä (Cendón Flórez ym., 2017). Tutkitun *ATM*-geenivariantin jälkeen sekvenssissä havaitaan useita lopetuskodoneja jokaisessa vaihtoehtoisessa lukuraamissa, josta voidaan päätellä NMD-säännön mukaisesti transkriptin hajoavan. Tutkittu variantti voi siis olla liitoksissa eturauhassyövän syntyyn ainakin välillisesti.

Perheessä 442 *ATM*-varianttia kantavat eturauhassyöpäsairaat on diagnosoitu tyypillisessä iässä (442-001 di. 76 v., ki. 87 v., 442-002 di. 63 v. ja 442-003 di. 60 v.). Varianttia kantava potilas 442-004 on todettu terveeksi 69-vuotiaana, joka ei kuitenkaan vielä sulje myöhäisemmän eturauhassyövän mahdollisuutta pois, sillä potilaan isä diagnosoitiin vasta 80-vuotiaana. Potilas 442-008 on todettu terveeksi 41-vuotiaana, mikä jättää vielä suuremman mahdollisuuden eturauhassyövän ilmaantuvuudelle vanhemmalla iällä. Suvussa eturauhassyöpää esiintyy viidellä potilaalla, mikä täyttää perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022).

*GJB2*-geenin frameshift deleetiota AC>A ilmenee kahdella sairaalla kahdesta (mutaatio-% 100) ja terveillä yksilöillä varianttia ilmenee yhdellä terveellä neljästä (mutaatio-% 25). Suvussa 082 eturauhassyöpää ilmenee kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella, mikä täyttää pe-

rinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022). Eturauhassyöpä ilmenee sairailta melko normaalissa iässä (potilaalla 082-002 66 v., 082-001 61 v. ja I.1 79-vuotiaana). Aggressiiviseen eturauhassyövän muotoon sen sijaan viittaa molempien varianttien kantajien menehtyminen 082-002 (ki. 86 v.) ja 082-001 (ki. 65 v.) eturauhassyövän seurauksena. Tämän perusteella variantti saattaa aiheuttaa aggressiivisen syöpätyypin, joka ei puhkea normaalia aikaisemmin, mutta johtaa kuolemaan. Pienen otannan vuoksi tutkimuksia *GJB2*-geenivariantista tulisi tehdä lisää, jotta tuloksesta voidaan varmistua. Potilas 082-006 on variantin kantaja ja todettu terveeksi 44-vuotiaana, joka ei sulje pois eturauhassyövän mahdollisuutta. Eturauhassyövän puhkeaminen kyseiselle potilaalle tukisi variantin osuutta syövän ilmaantuvuuteen.

*GJB2*-geenin variantteja on aiemmin yhdistetty aikaisen vaiheen eturauhassyöpään (Tang ym., 2022), mitä ei tästä variantista ole havaittavissa. *GJB2*-mutaatioita on havaittu eturauhassyöpää sairastavilla potilailla noin 21 % enemmän kuin terveellä väestöllä (Tang ym., 2022). Tieto tukee myös tässä tutkimuksessa tutkitun variantin mahdollista liitosta eturauhassyöpään. NMD-säännön seurauksena transkripti hajoaa ja aiheuttaa toisen lokuksen geenin tuhoutumisen. Variantti voi olla liitoksissa eturauhassyöpään myös tämän perusteella, mutta tutkimusta geenivariantista tarvitaan lisää, sillä sattuman mahdollisuus on pienen otannan vuoksi todennäköistä.

*EYS*-geenin viiden potilaan näytemäärä on melko pieni, sairaista kahdella kolmesta (mutaatio-% 67) esiintyy heterotsygootti frameshift deletio TTCTGCATG>T. Variantti ilmenee myös molemmilla terveillä yksilöillä (mutaatio-% 100). Perheessä 359 eturauhassyöpää esiintyy neljällä ensimmäisen asteen sukulaisella, mikä täyttää jälleen perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022). Suvussa indeksipotilas 359-001 ja potilaan veli 359-002 on diagnosoitu lähes samanikäisinä (70 v. ja 71v.), joka on melko lähellä keskimääräistä eturauhassyövän diagnoosi-ikää suomessa (71 v) (Seppä ym., 2021). He ovat kuitenkin menehtyneet eturauhassyövän seurauksena melko pian diagnoosin jälkeen (78 v. ja 72 v.), mikä viittaa aggressiiviseen syöpätyyppiin (Vietri ym., 2021).

*EYS*-geenivariantti voi mahdollisesti olla liitoksissa aggressiiviseen ja kuolemaan johtavaan eturauhassyöpään, sillä molemmat menehtyneistä potilaista kantoivat varianttia. Pienen otannan vuoksi ei kuitenkaan voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Heidän veljensä 359-005 ei kantanut varianttia ja on sairastunut eturauhassyöpään hieman myöhemmin 81-vuotiaana, mikä voi johtua sporadisista tekijöistä. Indeksipotilaan pojista kaksi (359-006 ja 359-007) kantaa varianttia ja heidät on todettu terveeksi 45- ja 43-vuotiaana. Tästä voidaan päätellä, että heillä on

mahdollisuus sairastua syöpään vielä myöhemmällä iällä kuten varianttia kantava indeksipotilas.

EYS-geenillä havaitaan useita lopetuskodonin mahdollisuuksia kahdessa lukuraamissa variantin jälkeen, jonka vuoksi on todennäköistä, että transkripti hajoaa, jolloin geeni lakkaa toimimasta toisessa lokuksessa. EYS-geenin variantteja on aiemmin liitetty eturauhassyöpään (Petrovics ym., 2015) sekä havaittu toimivan mahdollisena onkogeeninä eturauhassyövässä (Gong ym., 2022). Tässäkin tapauksessa voi olla mahdollista, että variantti aiheuttaa aggressiivisen eturauhassyövän, joka johtaa kuolemaan. Suvussa esiintyy kuitenkin myös eturauhassyöpäta-paus ilman varianttia, mikä ei tue tätä johtopäätöstä täysin. Havainnot voivat perustua erittäin suurella todennäköisyydellä myös sattumaan pienen otannan vuoksi.

*IREB2*-geenillä ilmenee heterotsygootti stop-loss SNP A>T. Otanta on melko pieni, sillä kaksi kolmesta sairaasta (mutaatio-% 67) ja kaksi viidestä sairaasta (mutaatio-% 40) kantaa varianttia. Suvussa 402 eturauhassyöpää esiintyy neljällä ensimmäisen asteen sukulaisella, mikä täyttää perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022) ja viittaa aggressiiviseen syöpätyyppiin (Vietri ym., 2021). Kaikki eturauhassyöpää sairastavat on diagnosoitu tyyppillisessä sairastumisikässä. Suvussa kaksi sairasta kantaa varianttia (402-003 di. 67 v., ki. 84 v. ja 402-001 di. 68 v., ki. 82 v.) yhdellä sairastuneista varianttia ei ilmene, mikä ei viittaa suoraan variantin ja eturauhassyövän liitokseen. Variantin kantajat (402-005 ja 402-006) on todettu terveeksi 56- ja 59-vuotiaina, joka ei sulje eturauhassyövän mahdollisuutta pois. Tämän vuoksi terveitä tulisi seurata, jotta nähdään, muuttuuko sairaiden mutaatioprosentti vai säilyykö se lähes samana, josta voidaan päätellä, ettei variantti ole liitoksissa eturauhassyöpään.

*IREB2*-geenin ekspansion kasvu on havaittu aiemmin eturauhassyövässä (Zhu ym., 2022), mutta suora geenivarianttiyhteyttä ei ole löytynyt, mikä viittaa myös kyseisen variantin ja eturauhassyövän epätodennäköiseen liitokseen. Mutaation seurauksena lopetuskodoni häviää kokonaan, mistä seuraa transkriptin epänormaali jatkuminen 30 nukleotidin päähän seuraavaan lopetuskodoniin. Tämän seurauksena proteiiniin liittyy kymmenen uutta aminohappoa ja syntyy uusi proteiini, jonka vaikutuksia ei tunneta. Pahimmillaan se voi aiheuttaa pahanlaatuisia sairauksia, mutta ei todennäköisesti tässä tapauksessa eturauhassyöpää.

*CHEK2*-geenillä esiintyy heterotsygootti frameshift deletio AG>A kuudella yhdeksästä sairaasta (mutaatio-% 67) ja kuudella kahdestatoista terveestä yksilöstä (mutaatio-% 50). Eturauhassyöpää ilmenee perheellä 001 neljällä, perheellä 351 kahdella (potilas 351-001 di. 50 v.) ja

perheellä 427 seitsemällä ensimmäisen asteen sukulaisella. Nämä löydökset tukevat perinnöllisen eturauhassyöpätyypin esiintymistä suvuissa. Muut sukulaiset on diagnosoitu tyypillisemmässä vanhemmassa eturauhassyövän ilmaantumisiässä, mutta potilaan 351-001 varhainen diagnoosi-ikä viittaa aggressiiviseen syöpätyyppiin. Suvussa 001 indeksipotilas (II.5 di. 71 v.) on menehtynyt eturauhassyövän seurauksena, joka viittaa jälleen erittäin pahanlaatuiseen syöpään. Sekvensoiduista näytteistä yksi variantin kantajista on sairastunut eturauhassyöpään ja yksi todettu terveeksi 40-vuotiaana (001-018), mikä ei sulje eturauhassyövän mahdollisuutta pois, sillä suvussa diagnoosi on tehty tyypillisesti yli 60-vuotiaana. Suvussa esiintyy myös eturauhassyöpää sairastava yksilö, joka ei kanna varianttia (001-014 di. 60 v.). Löydös ei tue *CHEK2*-variantin ja eturauhassyövän liitosta, sillä varianttia ilmenee vain puolella sairaista sekvensoiduista potilaista.

Suvussa 351 nähdään samankaltainen tilanne, jossa indeksipotilas on sairastunut 50-vuotiaana kantaen varianttia, kuten myös 69-vuotiaana sairastunut potilas 351-002. Kuitenkin suvussa on kolme varianttia kantavaa tervettä potilasta (351-006 tt. 69 v., ki. 90 v., 351-002 tt. 48 v. ja 351-004 tt. 47 v.). Potilas 351-006 on menehtynyt ilman diagnoosia, mikä ei tue variantin liitosta eturauhassyöpään, kun taas nuorempien eturauhassyövän ilmaantuvuudesta ei vielä voida olla varmoja. Perheessä 427 on jälleen samankaltainen tilanne, sillä puolet eturauhassyöpää sairastavista ovat variantin kantajia ja puolet variantin kantajista terveitä. Terveet suvun jäsenet on todettu terveiksi 30-73-vuotiaana (427-017 *DRD4* 0/1, tt. 44 v., 427-028 tt. 73 v., ki. 76 v., 427-026 *CHEK2* 0/1, *DRD4* 0/1, tt. 42 v., 427-009 *DRD4* 0/1, tt. 64 v., ki. 68 v. ja 427-022 *CHEK2* 0/1, tt. 30 v.), jolloin eturauhassyövän ilmaantuvuutta vanhemmalla iällä ei vielä voida ennustaa. Terveiden seuranta voisi jälleen viedä tulosta todelliseen suuntaan, jolloin saataisiin selville mahdollinen terveiden diagnoosi ja siten tehtyä luotettavampia johtopäätöksiä.

*CHEK2*-geenin variantteja on liitetty useassa tutkimuksessa suoraan eturauhassyöpään (Wang ym., 2015; Wu ym., 2006). Kuitenkaan tässä tutkimuksessa esiintyvää varianttia ei voida liittää eturauhassyövän ilmaantuvuuteen, mitä tukee myös sairaiden mutaatio-% 67. Otanta on hieman suurempi kuin usean muun geenin, mutta ei ole silti vielä riittävästi mutaatioprosentin tasaimiseksi. NMD-säännön mukaan variantin myötä transkripti hajoaa ja johtaa geenin toisen kopion hajoamiseen, mikä voi kuitenkin olla syynä esimerkiksi rintasyöpään (Iyevleva ym., 2022).

Lähes kaikkien geenivarianttien otanta tässä tutkimuksessa on melko pieni, mutta *DRD4*- ja *PDE11A*-geneilla otanta on hieman suurempi kuin muilla (*DRD4*-geenillä 62 potilasta ja

*PDE11A*-geenillä 30 potilasta), joka osaltaan tasapainottaa näiden geenivarianttien lukumäärän tulosta. Suurempi otanta lisää tuloksen luotettavuutta, kun taas pienempi otanta antaa sijaa satumalle.

*DRD4*-geenillä ilmenee frameshift deleetio GCCGCCGACCTCCT>G 18 sairaalla 29 potilaasta (mutaatio-% 62) ja 17 terveellä 33 yksilöstä (mutaatio-% 52). Heterotsygootti mutaatio ilmenee lähes kaikilla variantin kantajista, mutta potilailla 015-005 (tt. 75 v.) ja 015-006 (tt. 69 v. ja ki. 85 v.) variantti on homotsygootti. Suvussa 015 kuudella (015-001 di. 53 v.) ensimmäisen asteen sukulaisella esiintyy eturauhassyöpää, suvussa 153 kolmella (III.8 di. 50 v.), suvussa 275 kuudella, suvussa 306 kolmella, suvussa 375 kolmella (375-002 di. 52 v. ja 375-001 di. 46 v.), suvussa 393 kolmella, suvussa 396 kahdella (III.10 di. 55 v.), suvussa 400 kolmella (III.1 di. 31 v.), suvussa 408 kolmella ja suvussa 427 seitsemällä ensimmäisen asteen sukulaisella. Kaikki suvut täyttävät perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022). Suvuissa esiintyy varhain alle 55-vuotiaana puhjennutta eturauhassyöpätyyppiä, mikä viittaa jälleen agressiiviseen muotoon. Tämä ei kuitenkaan todennäköisesti johdu variantista, sillä suuremman otannan vuoksi nähdään, että sairaiden mutaatioprosentti ei ole kovin korkea. Otanta tasapainottaa aineistoa, joten tulosta voidaan pitää luotettavampana kuin muiden varianttien ja eturauhassyövän yhteyttä. Suvuissa havaitaan kuitenkin useampia terveeksi todettuja nuoria variantin kantajia, joiden mahdollista eturauhassyöpää vanhemmalla iällä ei voida ennustaa. Tämän selvittäminen myöhemmin voisi suunnata johtopäätöstä entistäkin luotettavampaan suuntaan.

*DRD4*-variantti aiheuttaa tässä tapauksessa transkriptin tuhoutumisen, sillä deleetion seurauksena kyseisessä lukuraamissa esiintyy ennaikainen lopetuskodoni. Toisen alleelin geenikopio jää kuitenkin jäljelle toisen tuhouduttua ja toimii normaalisti. Heterotsygoottisten *DRD4*-varianttien on havaittu korreloivan huonompaan syöpäennusteeseen (Zharinov ym., 2021), mutta suoraa perinnöllistä eturauhassyöpäyhteyttä ei ole ennen havaittu.

*DRD4*-variantti esiintyy homotsygoottina potilailla 015-005 (tt. 75 v.) ja 015-006 (tt. 69 v. ja ki. 85 v.). Nämä veljekset ovat ainoat sekvensoidut terveet yksilöt, joilla variantti ilmenee homotsygoottina. Muilla sekvensoiduilla veljillä variantti ilmenee heterotsygoottina ja he kaikki sairastavat eturauhassyöpää. Potilaat 005, 006 ja II.1 (menehtynyt) ovat ainoat terveet kaikista veljeksistä. Homotsygootti variantti saattaa siis suojata eturauhassyövältä, sillä potilaat on todettu terveeksi iäkkäämpinä. Tämä ei kuitenkaan poista eturauhassyövän mahdollisuutta täysin, sillä sairastumisriski nousee logistisesti 100-ikävuoteen asti (Suomen Syöpärekisteri, 2022).

Potilaalla 006 eturauhassyöpää ei tiedettävästi esiintynyt tai se on ilmennyt oireettomana, jolloin sitä ei diagnosoitu.

*PEX19*-geenillä ilmenee heterotsygootti frameshift insertio A>AT kahdella sairaalla kahdesta (mutaatio-% 100) ja kahdella neljästä terveestä (mutaatio-% 50). Perheessä 051 eturauhassyöpää ilmenee viidellä ensimmäisen asteen sukulaisella, mikä viittaa perinnölliseen eturauhassyöpään (Raghallaigh & Eeles, 2022). Sekvensoiduista potilaista molemmilla varianttia kantavilla eturauhassyöpä on diagnosoitu tyypillisessä iässä (051-001 di. 65 v., 051-002 di. 68 v.), mikä ei viittaa aggressiiviseen syöpätyyppiin, mutta sen mahdollisuutta ei voida myöskään sulkea pois. Kolmen muun eturauhassyöpää sairastavan potilaan sekvensointi kertoisi lisää variantin ja eturauhassyövän liitoksesta. Variantin ilmetessä myös näillä kolmella potilaalla sen liitosta eturauhassyöpään voidaan pitää todennäköisempänä. Nykyisillä sekvensointitiedoilla liitosta voidaan pitää sattumana. Variantteja kantavia yksilöitä on todettu terveeksi 40- ja 39-vuotiaina (potilaat 051-014 ja 051-019), mikä ei vielä sulje eturauhassyövän mahdollisuutta pois. Näiden potilaiden eturauhassyöpädiagnoosi toisi lisätietoa variantin osallisuudesta eturauhassyöpään.

*PEX19*-geeniä ei ole suoranaisesti yhdistetty eturauhassyövän ilmaantuvuuteen, mutta sen tuote toimii peroksisomaalisena kuljettajana eturauhassyöpäsoluissa (Valença ym., 2020). Lipidien aineenvaihdunnan häiriöiden on todettu olevan yhteydessä pahanlaatuisten kasvaimien syntyyn ja kehitykseen (Valença ym., 2020). Varianttia tulisi tutkia lisää, suuremmalla otannalla, jotta yhteydestä voitaisiin varmistua. Kyseessä oleva variantti saattaa aiheuttaa transkriptin tuhoutumisen, mikä voi johtaa tuumorisuppressoritoiminnan heikentymiseen ja johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun. NMD-säännön mukaisesti transkripti ei välttämättä tuhoudu, mikä aiheuttaa proteiinin viallisen C-terminuksen, jonka seurauksia ei tunneta.

*PDE11A*-geenillä heterotsygoottia frameshift deleetiota GTC>G kantaa seitsemän kahdestatoista sairaasta potilaasta (mutaatio-% 58) ja viisi kahdeksastatoista terveestä yksilöstä (mutaatio-% 28). Variantilla on suurempi otanta kuin valtaosalla geeneistä, jonka vuoksi mutaatioprosentti on luotettavampi. Perheellä 051 eturauhassyöpää esiintyy viidellä ensimmäisen asteen sukulaisella, perheellä 106 kolmella, 215 neljällä, 283 kolmella ja 393 kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella, mitkä täyttävät Raghallaigh & Eeles (2022) perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit. Jokaisessa suvussa eturauhassyöpädiagnoosi on linjassa keskimääräisen diagnosointi- iän kanssa, mikä ei kerro aggressiivisesta tautimuodosta. Kuitenkin suvuissa ilmenee eturau-

hassyöpäkuolemia, mikä viittaa huonoennusteiseen ja nopeasti leviävään syöpätyyppiin. Suvussa toistuvana ilmiönä huomataan terveitä variantin kantajia esiintyvän lähes yhtä paljon kuin sairaita variantin kantajia. Tämä ei kuitenkaan kerro kaikkea, sillä terveeksi todetut potilaat ovat iältään 25-71-vuotiaita. Nuoremmille eturauhassyöpä saattaa vielä ilmaantua ja heitä tulisi pitää seurannassa. Nykyisen tiedon valossa voidaan todeta, ettei variantti todennäköisesti ole liitoksissa eturauhassyöpään.

*PDE11A*-geenin inaktivaatio on aiemmissa tutkimuksissa liitetty eturauhassyöpäalttiuteen (Faucz ym., 2011). Tässä tutkimuksessa tutkittu variantti ei kuitenkaan välttämättä aiheuta NMD-säännön mukaista transkriptin tuhoutumista ja geenin inaktivoitumista, sillä mutaatio sijaitsee geenin alussa, joka saattaa johtaa u-ORF-ilmiöön (engl. upstream open reading frame) (Young & Wek, 2016). Lopetuskodoni sijaitsee erittäin lähellä mutaatiokohtaa, jolloin geenin transkripti loppuu jo aikaisessa vaiheessa. Tällöin on mahdollista, että geenin koodaus alkaa uudelleen seuraavasta metioniinista, joka sijaitsee geenin toisessa eksonissa. Tässä tapauksessa geeni ei tuhoudu vaan jatkaa toimintaansa normaalisti. Ilmiö saattaa kuitenkin aiheuttaa geenin alentuneen ekspresion (May ym., 2023). Geeni saattaa siis toimia lähes normaalisti, mikä edelleen vähentää variantin ja eturauhassyövän liitoksen todennäköisyyttä.

*ARHGAP11A*-geenin sairaista potilaista neljä kahdeksasta kantaa frameshift deleetiota CAT>C (mutaatio-% 50) ja terveistä yksi kahdesta (mutaatio-% 50). Suvussa 308 ja 215 täyttyvät perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022), sillä ensimmäisen asteen sairaita sukulaisia molemmissa suvuissa ilmenee neljä. Potilaalla 308-005 (di. 53 v.) eturauhassyöpä ilmenee alle 55-vuotiaana, joka viittaa aggressiiviseen ja nopeasti leviävään syöpätyyppiin (Gerhauser ym., 2018) ja täyttää myös perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022). Molemmissa suvuissa muut potilaat on diagnosoitu hieman myöhemmin lähempänä 66-ikävuoden keskiarvoa, joka on tyypillinen sairastumisikä (Gerhauser ym., 2018). Suvussa 308 varianttia kantaa vain kaksi eturauhassyöpäpotilasta viidestä sekvensoiduista potilaasta, mikä ei tue variantin eturauhassyöpäyhteyttä. Suvussa 215 varianttia kantaa kaksi kolmesta sairaasta potilaasta, mikä ei myöskään vahvista variantin yhteyttä eturauhassyöpään. *ARHGAP11A*-varianttia ilmenee terveellä 215-002 yksilöllä, joka on todettu terveeksi 61-vuotiaana, mikä ei kuitenkaan täysin sulje sairastumisen mahdollisuutta pois.

*ARHGAP11A*-geeniä ei ole aiemmin liitetty eturauhassyöpään, mutta se on liitetty rinta- ja mahasyöpäin (Fan ym., 2021; Lawson ym., 2016). Rintasyöpäyhteys puolestaan tukee myös eturauhassyöpäyhteyttä, sillä riskigeenit ja variantit ovat usein samoja. NMD-säännön mukaisesti

mutaatio kuitenkin aiheuttaa transkriptin hajoamisen lopetuskodonin ilmaannuttua. Tämä aiheuttaa geenin toimimattomuuden, mutta heterotsygoottisen mutaation vuoksi geenin toinen kopio toimii silti normaalisti.

*SORD*-geenin otanta osoittautui todella pieneksi, sillä ainoastaan indeksipotilas sairastaa eturauhassyöpää ja kantaa heterotsygoottia frameshift deleetiota CG>C (mutaatio-% 100). Terveiden potilasnäytteitä saatavilla oli vain yksi, joka myös kantaa varianttia (mutaatio-% 100). Indeksipotilas 235-002 (di. 59 v.) on menehtynyt eturauhassyövän seurauksena 68-vuotiaana, joka kertoo aggressiivisemmasta syöpätyypistä (Vietri ym., 2021). Suvussa tavataan eturauhassyöpää kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella, mikä täyttää perinnöllisen eturauhassyövän tunnusmerkit (Raghallaigh & Eeles, 2022). Perheessä 235 eturauhassyöpä on diagnosoitu vanhemmalla iällä indeksipotilaan ollessa nuorin diagnoosin saanut (59 v.). Indeksipotilaan poika 235-001 kantaa varianttia ja on todettu terveeksi 37-vuotiaana, joka ei vielä poissulje eturauhassyöpää. Pienen otannan vuoksi ei voida päätellä onko variantin ja eturauhassyövän yhteys puhtaasti sattumaa.

NMD-säännön mukaan *SORD*-geenin transkripti todennäköisesti hajoaa, sillä mutaation jälkeisiä potentiaalisia lopetuskodoneja ilmenee useita kaikissa vaihtoehtoisissa lukuraameissa. *SORD*-geenin korkea ekspressio on liitetty eturauhassyöpään (Szabó ym., 2010). Geenin ekspressio transkriptin hajotessa voisi olla tällöin mahdollisesti matalampi kuin normaalisti, jolloin tämä variantti ei välttämättä ole liitoksissa eturauhassyövän ilmaantuvuuteen. Johtopäätös ei kuitenkaan ole täysin aukoton, sillä tutkimukseen tarvitaan useampi variantin kantaja indeksin lisäksi, jotta variantin ja eturauhassyövän liitoksesta voidaan tehdä minkäänlaisia oletuksia.

*SLC34A1*-geenillä inframe-variantti GGTCCCCAAGCTGCGCCAGGCT>G havaitaan kahdella viidestä potilaasta (mutaatio-% 40), jolloin geenä ei valittu terveiden jatkosekvensointiin. Perheellä 106 eturauhassyöpää ilmenee kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella ja perheellä 421 neljällä ensimmäisen asteen sukulaisella. Molemmilla perheillä kriteerit perinnöllisen eturauhassyövän määritelmästä täyttyvät (Raghallaigh & Eeles, 2022). Perheessä 106 indeksipotilas 106-002 (di. 71 ja ki. 80 v.) on ainoa variantin kantaja, kuten myös perheessä 421 indeksipotilas 421-001 (di. 59 v. ja ki. 80 v.) kantaa ainoana suvun jäsenenä varianttia. Tästä voidaan päätellä, että perinnöllinen eturauhassyöpä ei todennäköisesti johdu kyseistä variantista.

Perheessä 421 esiintyy varhain 55-vuotiaana puhjennutta eturauhassyöpää (potilaat 421-002 ja 421-003), mikä viittaa aggressiiviseen syöpätyyppiin (Gerhauser ym., 2018). Kyseiset potilaat eivät kuitenkaan kannu *SLC34A1*-varianttia. Varianttia kantava indeksipotilas 421-001 (ki. 80

v.) on sairastunut 59-vuotiaana. Varianttia kantamattomat ovat sairastuneet aikaisin, joka voi kertoa siitä, että heillä saattaisi ilmetä jokin muu variantti, mikä aiheuttaa eturauhassyöpää. Perheen 106 indeksipotilas (106-002) ainoana variantin kantajana on diagnosoitu melko tyypillisen ikäisenä (71-vuotiaana), kuten myös muut perheen eturauhassyöpään sairastuneet. Kuitenkin kaksi sairaista (106-002 di. 74 v., ki. 81 v. ja 106-005 di. 74 v., ki. 81 v.) ovat menehtyneet eturauhassyöpään noin kymmenen vuotta diagnoosin jälkeen. Terveet yksilöt on todettu terveiksi 31–46-vuotiaana (106-008 tt. 31 v., 106-007 tt. 38 v., 106-001 tt. 46 v., *PDE11A* 0/1 ja 106-009 tt. 46 v.), mikä ei vielä sulje eturauhassyövän mahdollisuutta pois, vaikka he eivät kyseistä varianttia kannan.

*SLC34A1*-geeniä ei ole suoraan liitetty eturauhassyövän ilmaantuvuuteen, mutta useat *SLC34A*-geeniperheen geenit on liitetty munuaissyöpään (Kang ym., 2020) ja *SLC6A1*-geenin ylikespressio on liitetty myös aggressiiviseen eturauhassyöpään (Ruiz-Deya ym., 2021). *SLC34A1*-geenivariantti aiheuttaa lukuraamin säilyttävän stop-loss-mutaation, jonka seurauksena deleetiossa häviää seitsemän aminohappoa ja muodostuu yksi väärä aminohappo. Tämä ei pysäytä geenin toimintaa kokonaan, mutta vaikuttaa proteiinin normaaliin toimintaan haitallisesti. Kyseinen variantti ei todennäköisesti aiheuta suvuissa ilmentyvää perinnöllistä eturauhassyöpää, sillä variantti ilmenee vain indeksipotilailla.

*SCYL1*-geenillä ilmenee heterotsygootti frameshift deleetio AC>A vain kahdella sairaalla yksilöllä kuudesta (mutaatio-% 33), jolloin geeniä ei valittu terveiden jatkosekvensointiin. Tästä voidaan päätellä melko suurella todennäköisyydellä, ettei kyseinen geenivariantti ole liitoksissa eturauhassyövän ilmaantuvuuteen. Perhe 062 kuitenkin täyttää perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit (Raghallaigh & Eeles, 2022), sillä eturauhassyöpää esiintyy viidellä ensimmäisen asteen sukulaisella. Tällöin kyseessä on todennäköisesti jokin toinen variantti, joka aiheuttaa aggressiivista syöpätyyppiä. Indeksipotilas 062-001 on sairastunut tyypillisessä iässä 68-vuotiaana ja kuollut 93-vuotiaana. Indeksipotilaan varianttia kantava veli 062-003 diagnosoitiin 69-vuotiaana ja menehtyi eturauhassyövän seurauksena 73-vuotiaana. Tässä tapauksessa WGS-analyysin tekeminen sukulaisille voisi auttaa potentiaalisen geenivariantin löytämisessä. Suvussa kahdella potilaalla (062-010 ki. 71 v. ja 062-018) ilmenee eturauhassyöpä hieman aikaisemmin kuin muilla, 56- ja 58-vuotiaana. Tämä ei vielä aivan kuulu varhaiseen alle 55-vuotiaana puhkeavaan syöpätyyppiin. Nuoremmilla eturauhassyöpään sairastuneilla on kuitenkin suurempi riski kehittää aggressiivinen syöpätyyppi, joka johtaa kuolemaan (Gerhauser ym., 2018).

*SCYL1*-geeniekspressio on lisääntynyt eturauhasen adenokarsinoomassa (The Human Protein Atlas, 2024m). Lisääntynyt ekspressio on liitetty myös huonoennusteiseen rintasyöpään (Sun ym., 2022), mutta suoraa geenivariantin liitosta eturauhassyöpään ei ole aiemmin löydetty. Rintasyöpäliitos tukee myös geenin eturauhassyöpäliitoksen mahdollisuutta. Tässä tapauksessa NMD-säännön mukaisesti transkripti hajoaa, joka ei todennäköisesti johda geenin lisääntyneeseen ekspression. Voidaan siis päätellä, että kyseisellä geenivariantilla ei todennäköisesti ole liitosta perinnölliseen eturauhassyöpään.

Näytteistä 019-001 (di. 61 v. ja kuollut 76 v.) ja 019-002 (di. 80 ja kuollut 84 v.) tutkittiin *MSH6*- ja *BPTF*-variantteja, jolloin havaitaan, että kumpikaan potilas ei ole variantin kantaja (mutaatio-% 0). Indeksinäyte 019-001 on tällöin saanut väärän positiivisen tuloksen WGS-analyysissä, eikä näitä variantteja todennäköisesti esiinny suvussa ollenkaan, mikä viittaa siihen, että varianteilla ei ole yhteyttä eturauhassyöpään kyseisessä suvussa.

*MSH6*-geenistä on tehty useita tutkimuksia (Bancroft ym., 2021; Sedhom & Antonarakis, 2019; Sharma ym., 2020), joiden mukaan geeni voidaan yhdistää eturauhassyöpään. Tästä huolimatta kyseisellä variantilla ei ole yhteyttä eturauhassyöpään 019 suvussa, mikä ei sulje pois saman geenin muiden varianttien liitosta eturauhassyöpään. Artikkelihausta ei löytynyt suoraa yhteyttä eturauhassyövän ja *BPTF*-geenin välillä, mutta ekspressiotason muutokset havaittiin eturauhassyövän yhteydessä (Richart ym., 2016). Transkriptin hajoaminen molemmilla geneilla on varmaa, jos tutkittu frameshift-mutaatio ilmenee, sillä mahdollisia lopetuskodoneja NMD-prosessia varten on runsaasti jokaisessa lukuraamissa.

019 perheen sukupuukuvasta huomataan, että veljekset 019-001 ja 019-002 ovat molemmat menehtyneet eturauhassyöpään ja lisäksi veli II.3 (di. 69 v.) on diagnosoitu. Havainto kertoo perinnöllisestä eturauhassyöpätyypistä kolmen ensimmäisen asteen sukulaisen sairastuttua (Raghallaigh & Eeles, 2022). Mahdollisesti aggressiivisen syövän taustalla voi olla jokin toinen variantti tai geeni, joka ei tutkimuksessa ilmennyt. Sairastuneet eivät olleet diagnoosihetkellä erityisen nuoria (80 v., 69 v. ja 61 v.) vaan melko normaalissa eturauhassyövän ilmenemisiässä (Suomen Syöpärekisteri, 2022).

## **4.2 Geenivarianttien yhteisvaikutukset korkean riskin suvuissa**

Useamman geenivariantin yhteisvaikutus voi johtaa perinnölliseen tai perheittäin esiintyvään eturauhassyöpään (Zhen ym., 2018). Osassa tutkituista suvuista ilmenee useampi geenivari-

antti, mitkä voivat mahdollisesti vaikuttaa toisiinsa korreloiden eturauhassyövän ilmaantuvuuteen. Geenien yhteisvaikutus saattaisi mahdollisesti aiheuttaa aggressiivisemmän syöpätyypin tai varhaisessa iässä ilmenevän syövän tai jopa vähentää syövän ilmaantuvuutta. Geenien yhteisvaikutuksia tulisi tutkia suuremmalla potilasmäärällä, jotta yhteisvaikutuksesta voidaan tehdä tarkempia johtopäätöksiä.

Perheessä 051 ilmenee *PEX19*- ja *PDE11A*-geenivariantit. *PEX19*-variantin liitos eturauhassyöpään on todennäköisempi kuin *PDE11A*-variantin. Geenien yhteisvaikutus kuitenkin voi olla mahdollinen, mutta sitä ei täysin voida vahvistaa pienen otannan vuoksi. Suvussa kaikki sekvensoidut sairastuneet kantavat kumpaakin varianttia. Variantteja kantaa 051-014, 40-vuotiaana terveeksi todettu yksilö, jonka eturauhassyöpämahdollisuus ei ole suljettu vielä pois. Kuitenkaan ei voida olla varmoja aiheuttaako toinen varianteista yksinään vai variantit yhdessä eturauhassyöpää, sillä vasta terveiden mahdollisen diagnoosin perusteella voidaan tehdä tarkempia johtopäätöksiä.

*PEX19*-geeni on yhteydessä peroksisomaaliseen aineenvaihduntaan (National Library of Medicine, 2024o), sekä virheellisesti toimiessaan p53-proteiinin hajoamiseen, mikä edesauttaa syövän mahdollisuutta (UniProt Consortium, 2024c). *PDE11A*-geenin tuotteet puolestaan toimivat toissijaisina läheteinä signaalin siirtoreiteissä (Fawcett ym., 2000). Geenien toimintahäiriöt yhdessä voisivat vaikuttaa syövän syntyyn ja kehitykseen molempien geenien toiminnan inaktivaation seurauksena. Yhteisvaikutusta tulisi kuitenkin tutkia lisää, mikä on haastavaa varianttien harvinaisuuden vuoksi.

Suvussa 106 havaitaan *PDE11A*- ja *SLC34A1*-geenivariantit vain indeksipotilaalla 106-002 (di. 71 v ja ki. 80 v., C61), joka on myöhemmin menehtynyt eturauhassyövän seurauksena. Variantteja yhdessä ei ilmene muilla suvun jäsenillä, mikä ei tue liitosta eturauhassyöpään. Kumpikaan geneeistä yksinään ei ole todennäköinen syöpäalttiisuusgeeni analyysin perusteella, jolloin geenit yhdessä tuskin vaikuttavat syövän ilmaantuvuuteen. Indeksipotilas ei ole ainoa eturauhassyöpään menehtynyt vaan hänen veljensä 106-005 (di. 74 v. ja ki. 81 v.) on myös menehtynyt syövän seurauksena. Indeksien veli ei kannata kumpaakaan varianttia, mistä voidaan päätellä, että variantit eivät todennäköisesti myöskään liity kuolemaan johtavaan ja aggressiiviseen eturauhassyöpään. Yhteisvaikutusta tulisi tutkia lisää, jotta voitaisiin varmistua siitä, että geenit eivät liity eturauhassyöpään.

Perheessä 215 ilmenee *ARHGAP11A*-, *DUOX2*- ja *PDE11A*-geenivariantit. Suvusta tekee mielenkiintoisen se, että kaikilla tutkituilla sairastuneilla ilmenee *DUOX2*-variantti, joka on tutkimuksen potentiaalisin syöpäalttiusvariantti. Sairastuneilla 215-004 (di. 75 v. ja ki. 80 v.) ja 215-005 (di. 70 v. ja ki. 71 v., C61) havaitaan *DUOX2*-variantin lisäksi myös *ARHGAP11A*-, ja *PDE11A*-geenivariantit, kun taas sairastuneella potilaalla 215-006 (di. 64 v. ja ki. 77 v.) esiintyy *DUOX2*-variantti. Nykyisen tiedon perusteella pelkkä *DUOX2*-variantti vaikuttaa yksinään näitä geenejä enemmän. Kuolemaan johtavaa eturauhassyöpää esiintyy indeksipotilaalla 215-005 ja potilaalla 215-006, mikä ei myöskään näyttäisi liittyvän kaikkien geenivarianttien ilmaantumukseen. Potilaan 215-002 (tt. 61 v.) mahdollinen eturauhassyöpä voisi vahvistaa kaikkien geenivarianttien eturauhassyöpäliitosta, sekä *DUOX2*-variantin liitosta.

Perheessä 393 ilmenee *DRD4*- ja *PDE11A*-geenivariantit, mutta vain indeksipotilaalla 393-001 (di. 60 v.). Tämän vuoksi yhteisvaikutusta ei voida määrittää. Se ei kuitenkaan ole kovin todennäköinen, sillä sairaalla potilaalla 393-002 (di. 67 v.) variantteja ei ilmene. Kummankaan variantin yksittäinen ilmaantuminen ei myöskään korreloi eturauhassyövän ilmaantumisen kanssa, mistä voidaan päätellä, että variantit yhdessä eivät todennäköisesti ole liitoksissa eturauhassyöpään.

Tutkimuksen perusteella usean muun geenivariantin yhteydessä ilmenee *PDE11A*-geenivariantti, jonka potentiaalinen riskialttius voi ilmetä vasta muiden varianttien kanssa yhteisvaikutuksessa. *PDE11A*-variantin ja muiden geenien yhteisiä vaikutuksia tulisi tutkia lisää, sillä tämän tutkimuksen perusteella muut geenit vaikuttavat syöpäalttiuteen enemmän yksittäin esiintyessään kuin *PDE11A*-variantin kanssa.

Perheessä 427 havaitaan *CHEK2*- ja *DRD4*-geenivariantit, jotka havaitaan kolmella viidestä sairaasta sekvensoidusta potilaasta, sekä yhdellä terveellä 427-026 (tt. 42 v.) yksilöllä. Kaikkien varianttien liitosta ei kuitenkaan voida pitää selvänä eturauhassyövän indikaattorina, sillä *CHEK2*- ja *DRD4*-varianttia esiintyy 427-007 (di. 64 v.) sairaalla potilaalla ja pelkkää *DRD4*-varianttia kantavat potilaat 427-003 (di. 75 v.) ja 427-004 (di. 73 v. ja ki. 80 v.). Tällöin useamman indeksipotilaan eturauhassyöpää sairastavien veljesten sekvensoinnista olisi hyötyä, jolloin saataisiin selville jakaantuvatko variantit yhtä tasaisesti vai ilmaantuuko tiettyä varianttia enemmän kuin toista.

### 4.3 Virhelähteet

Aineistohaussa osa oleellisista julkaisuista on saattanut rajautua haun ulkopuolelle hakutermien valinnan seurauksena, joka voi osaltaan vaikuttaa tutkimuksen luotettavuuteen. Tämä pyrittiin ehkäisemään ennakkoon suunnitelluilla hakutermeillä ja testihauilla, joiden perusteella hakutermeihin päädyttiin. Hakutulokset käytiin huolellisesti systemaattisin menetelmin läpi, minkä avulla pyrittiin saamaan paras mahdollinen otos artikkeleista useasta eri tietokannasta. Aineistohaussa saattoi rajautua tärkeitä julkaisuja haun ulkopuolelle, jotka voivat siten vaikuttaa tutkimukseen valittuihin mahdollisiin riskigeneihin.

*DRD4*-geenin PCR-reaktiota varten geenille suunniteltiin alukkeet, jolloin forward-alukkeen GC-pitoisuus oli 75 % ja reverse-alukkeen 52 %. Eurofins Genomicsin (2024) mukaan sopiva GC-pitoisuus alukkeelle olisi noin 35–60 %. Heikompi *DRD4*-geenin intensiteetti agarosigeelikuvissa selittyy todennäköisimmin korkealla GC-pitoisuudella, sillä PCR-reaktiossa GC-rikkaat alueet laskostuvat usein sekundäärirakenteiksi tai silmukkarakenteeksi, jotka eivät sula alukkeiden sitoutumisvaiheessa tai estävät DNA-polymeraasin kulkeutumisen (Green & Sambrook, 2019). *DRD4*-geenin polymorfismit koostuvat lyhyistä vaihtelevista GC-rikkaista tandemtoistojaksoista (Shimada ym., 2004), mikä hankaloittaa entisestään alukkeen suunnittelua alueelle, jolla toistojaksoja esiintyisi vähemmän. Tässä tapauksessa GC-pitoisuus halutulla alueella oli todella korkea, jonka vuoksi myös alukkeen korkealta GC-pitoisuudelta ei voitu välttyä. 360 GC-Enhancerin käyttö paransi hieman alukkeen sitoutumista, jolloin sekvensointiin saatiin kuitenkin riittävä määrä PCR-tuotetta. Osassa reaktioista tuotetta ei syntynyt tarpeeksi, minkä vuoksi terveiden yksilöiden *DRD4*-näytteistä viisi jouduttiin sulkemaan tutkimuksen ulkopuolelle.

Resurssien salliessa uusien alukkeiden suunnittelu olisi voinut olla ratkaisu ongelmaan, mikä ei kuitenkaan ole täysin varmaa GC-rikkaan geenin vuoksi. Aluksi suurin osa näytteistä sekvensoitiin forward-alukkeella, jonka tilalle myöhemmin vaihdettiin reverse-alue. Forward-alue toimi sekvensoinnissa osalla näytteistä, mutta toisilla reverse-alue toimi huomattavasti paremmin sen alahaisemman GC-pitoisuuden vuoksi. Tämä voi selittyä näytteiden konsentraatioeroilla, jolloin alhaisemman konsentraation näytteissä esiintyi enemmän sekvensointiongelmia.

*DRD4*-geenin sekvensointituloksissa nähdään jonkin verran ”taustahälyä”, joka todennäköisesti johtuu myös korkeasta GC-pitoisuudesta, jolloin myös kopiovirheitä syntyy enemmän

GC-rikkaiden alueiden laskostumisen vuoksi (Green & Sambrook, 2019). Pienemmistä taustasekvenssiipiikeistä huolimatta sekvenssi voidaan hyväksyä, jos taustapiikit ovat noin alle 20 % pääsekvenssiipiikeistä (Al-Shuhaib & Hashim, 2023; Hagemann, 2015). Kyseessä voi myös olla mutaatio, jota ei ole aiemmin tutkittu, mikä on kuitenkin epätodennäköistä. Tunnetut mutaatiot tarkastettiin alukkeiden toiminta-alueilta, jotta työssä tutkittu mutaatio voidaan havaita ongelmitta. Taustahälyn vuoksi sekvenssin lukeminen oli toisinaan haastavaa, mikä saattaa vähentää tuloksen luotettavuutta. Sekvenssistä kuitenkin pystyttiin suurimmaksi osaksi toteamaan variantin tai villityypin ilmeneminen. Epävarmoja tuloksia saatiin näytteistä *DRD4* 015-002, 015-003, 275-001, 393-009 ja 427-026 taustahälyn ja mahdollisten kopiointivirheiden vuoksi.

*DRD4* 015-006 näytteestä havaitaan homotsygootti variantti taustahäiriöistä huolimatta, jotka erottuvat pienempinä sekvenssiipiikkeinä verrattuna näytteen alternative-sekvenssiin. Taustalla näkyvät ylimääräiset pienet sekvenssiipiikit voidaan selittää mahdollisella templaatin alhaisemalla konsentraatiolla, jolloin syntyy helpommin kopiovirheitä tai näytteen heikkolaatuisella puhdistuksella, kontaminaatiolla tai heikolla alukkeen sitoutuvuudella (Macrogen Europe, 2024a; Thermo Fisher Scientific, 2024a). Näytteiden konsentraatioksi näyteputkessa oli ilmoitettu 100 ng/μl, joka on voinut kuitenkin vaihdella, mikä huomattiin myös agarosigeelikuvien intensiteetissä. Kontaminaatio templaatussa tai alukkeessa on myös mahdollinen. Valmiit eristetyn DNA-näytteet olivat vanhoja, jolloin ajan kuluessa ja näytteitä usein käsiteltäessä myös kontaminaatoriski kasvaa.

*BPTF* 019-001 ja 019-002 agarosigeelikuvasta voidaan huomata näytteen jättämä juova (engl. smear), jolloin näytteet on leikattu puhdistusta varten suoraan geeliltä epäspesifisen DNA:n välttämiseksi. Juova saattaa johtua osittain hajonneesta DNA:sta (Permenter ym., 2015), mikä näkyy geelillä useana eripituisina vyöhykkeinä, jotka sulautuvat pidemmäksi juovaksi. Suuri DNA:n määrä ei tässä tapauksessa todennäköisesti aiheuta juovaa, sillä *MSH6* vastaavilla näytteillä ei sitä esiinny. Molempiin reaktioihin on pipetoitu sama DNA-konsentraatio. DNA:n hajoaminen *BPTF*-geenin näytteissä voi johtua vanhoista näytteistä, jolloin hajoaminen saattaa tapahtua vain tietyssä reaktiossa ja olosuhteissa (Thermo Fisher Scientific, 2024b).

Agarosigeelielektroforeesissa voidaan havaita haalea tuote osassa näytteistä. Tämä johtuu todennäköisimmin kontaminaatiosta latauspuskurissa, joka testattiin pipetoimalla pelkkää latauspuskuria geelille, jolloin havaittiin samanpituisen n. 800 bp tuote. Havainnon jälkeen latauspuskuri vaihdettiin uuteen. Latauspuskurin kontaminaatio ei vaikuta PCR-tuotteen laatuun, sillä

latauspuskuri lisättiin vain geelijaon yhteyteen, eikä puhdistettavaan tuotteeseen. Tällöin kontaminaatiolla ei ollut minkäänlaista vaikutusta sekvenssin laatuun.

*PDE11A* 106-005 näytteessä nähdään vaalea juova, joka kulkee kaikkien näytteiden läpi. Tämä johtuu kuivuneesta TBE-puskurin kiteestä, joka ajon aikana putosi kaivoon aiheuttaen näytteiden läpi kulkevan nauhan. Tällä ei kuitenkaan ole merkitystä näytteiden laatuun, sillä puhdistus suoritettiin ylijääneelle PCR-tuotteelle, jota ei ladattu geelille.

Sukupuita laadittaessa kliiniset tiedot BC-platforms-tietokannassa eivät välttämättä olleet ajan tasalla, sillä kaikkien potilaiden seuranta ei ole jatkunut. Tiedot kuolemasta ja eturauhassyövistä eivät välttämättä seurannasta huolimatta ole täysin ajan tasaiset, jolloin variantin ja perinnöllisen eturauhassyövän linkittyminen saattaa jäädä huomiotta. Uusin tieto eturauhassyövästä on tutkimuksen kannalta erittäin kriittistä. Työn luotettavuutta vähentää se, että näytteenottopäivänä todetut terveet yksilöt saattavat tosiasiaassa olla eturauhassyöpäsairaita nykyään, mikä saattaa olla mahdotonta varmistaa, jos potilas ei ole enää seurannassa.

#### **4.4 Tutkimuksen hyödynnettävyys ja jatkotutkimusaiheet**

Tutkimusta syöpäalittiusgeeneistä tarvitaan, jotta voidaan paikantaa uusia riskigeenejä ja siten edistää diagnosointia, jotta potilaalle voidaan mahdollistaa oireenmukainen hoito ja syöpä havaitaan varhaisessa vaiheessa. Geenikartoituksella tunnistetaan mahdollinen syöpäalittius ennen sen puhkeamista, jolloin riskisukujen potilaiden seuranta olisi hyödyllistä. Potilaan yksilöllinen hoito ja seuranta pidentäisi elinikää ja lisäisi elämänlaatua. Tässä tutkimuksessa havaitaan potentiaalisia riskivariantteja, mutta ei varmoja riskigeenejä, jolloin ei voida olla täysin tietoisia geenin aiheuttamasta riskistä. Potentiaalista *DUOX2*-geeniä ja eturauhassyövän yhteyttä tulisi tutkia lisää etsimällä muita geenin variantteja ja vertaamalla niitä kliiniseen fenotyyppiin. Pelkästään tässä tutkimuksessa ilmenneiden kandidaattivarianttien kantajuuden perusteella ei voida täysin ennustaa eturauhassyöpäriskiä, jonka vuoksi myös terveitä potilaita tulisi seurata, sillä suvut täyttävät perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit. Mahdolliset seulonnat olisivat tarpeellisia, sillä suvuissa esiintyy myös aggressiivista kuolemaan johtavaa syöpätyyppiä, jota ennakoiden potilaalle saadaan oireenmukaista hoitoa ja vähennetään kuolleisuutta.

Jatkossa laajemmassa samankaltaisessa tutkimuksessa voidaan sekvensoida kaikki WGS-aineiston indeksinäytteet sekä saatavilla olevien sukulaisten näytteet. Sekvensoinnilla voidaan varmistaa WGS-analyysin tulokset, mikä on myös yksi työn vahvuuksista. Tällöin saadaan huo-

mattava kokonaiskuva terveiden ja sairaiden varianttien kantajuudesta ja mahdollisesta eturauhassyöpäyhteydestä. Jatkossa tämän tutkimuksen terveitä yksilöitä voidaan seurata ja havaita sairastuvatko he missään elämänvaiheessa eturauhassyöpään tai muihin syöpiin ja kantavatko he varianttia. Laajemmassa työssä kaikki mutaatiotyypit voitaisiin ottaa tutkimukseen mukaan, jolloin saatettaisiin löytää mahdollisesti muita variantteja, jotka ovat yhteydessä eturauhassyöpään. Tällöin kaikki näytteet analysoitaisiin systemaattisesti ilman artikkelihakua, mikä vähentäisi virhemarginaalia ja tarjoaisi laajemman näkökulman potentiaalisten riskigeenien havaitsemiseen.

Tässä työssä ilmenneitä tuloksia voidaan tarkastella vertaamalla niitä FinnGen-tutkimushankkeen tietokannan varianttien ilmaantumiseen suomalaisessa populaatiossa. Tietokannasta rs-numerohaulla voidaan paikantaa variantin rikastuminen ja sen aiheuttamat fenotyypit. Mahdollisten tutkittujen varianttien ilmaantuminen tietokannassa saattaisi tukea työn tuloksia ja lisätä luotettavuutta. Haun avulla voidaan mahdollisesti myös vahvistaa tässä tutkimuksessa ilmenneiden varianttien ja eturauhassyövän liitos tai sen puute. Tutkimuksen tuloksia voisi vertailla myös maailmalla esiintyviin variantteihin, jolloin tuloksista saataisiin tilastollista vertailua. Variantit ryhmittyvät eri etnisiin taustoihin eri tavoin, joten paras vertailukohde olisi suomalainen populaatio, jotta saadaan luotettava vertailuaineisto. Muista populaatioista voidaan tutkia samojen geenivarianttien ilmaantumista, jotta nähdään, havaitaanko varianttien ryhmittymisen ja eturauhassyövän yhteyttä.

Lisääntyvä genomitieto lisää ymmärrystä geenivirheisiin liittyvistä syöpäriskeistä ja mahdollistaa siten yksilöllisempiä hoitomuotoja. Perinnöllisen eturauhassyövän ennustetta voidaan parantaa suurien ja keskisuurien riskin geenivarianttien paikantamisella. Eri asteisten riskivarianttien tutkimus voisi tarjota laajemman näkökulman pienen riskin varianttien ja eturauhassyövän yhteydestä, sillä tällöin saattaa ilmetä useita sporadisia riskitekijöitä varianttien ohella. Parhaassa tapauksessa varianttianalyysillä voidaan vähentää ylihoitoa ja yli diagnosointia, josta potilaalle on usein enemmän haittaa kuin hyötyä.

#### **4.5 Johtopäätökset ja yhteenveto**

Työn hypoteesi on, että tutkimuksessa löytyy mahdollisia uusia syöpäalttiusgeenejä, jotka voidaan liittää eturauhassyövän ilmaantuvuuteen ainakin välillisesti. Hypoteesi piti paikkaansa, sillä tutkimuksessa paikannettiin potentiaalinen uusi kandidaattigeeni *DUOX2*, jonka varianttia ei voida kuitenkaan varmuudella vahvistaa eturauhassyövän aiheuttajaksi. Toinen hypoteesi piti osittain paikkaansa, sillä aineistosta löytyy riskigeenejä, joilla on jo aiemmin todettu yhteys

eturauhassyöpään. Geenit *ATM*, *MSH6* ja *CHEK2* on liitetty aiemmin perinnöllisen eturauhassyövän ilmaantuvuuteen ja myös tässä tutkimuksessa paikannettiin mahdollinen *ATM*-variantin ja eturauhassyövän yhteys. Tutkimuksessa esiintyviä variantteja ei ole aiemmin liitetty eturauhassyöpään. Lisäksi voidaan olettaa, että aggressiivista syöpää tavataan normaalia enemmän suvuissa, joissa mahdollinen syöpäalttiusgeeni esiintyy. Tässä tapauksessa aggressiivista syöpää havaitaan useassa suvussa varianttia kantavilla yksilöillä.

Potentiaalisin perinnöllisen eturauhassyövän uusi kandidaattigeeni tutkimuksen mukaan on *DUOX2*. Variantin ja eturauhassyövän välillä havaitaan mahdollinen liitos, sillä kaikilla syöpäsairailta ilmenee geenivariantti (mutaatio-% 100). Liitoksen vahvistamiseksi täytyisi kuitenkin sekvensoida muita sukujen sairastuneita potilaita suuremman otannan mahdollistamiseksi. Terveiksi todettuja varianttia kantavia yksilöitä tulisi seurata mahdollisen eturauhassyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi, jolloin luotettavuus variantin ja syövän liitoksesta kasvaisi.

Muita mahdollisia kandidaattivariantteja saattavat olla *ATM*-geenin variantti (mutaatio-% 100), *GJB2*-geenin variantti (mutaatio-% 100). Näiden geenien otannat ovat kuitenkin niin pieniä, ettei tämän tutkimuksen perusteella varianttien yhteydestä voida olla varmoja. Nykyisten tietojen perusteella varianttien ja eturauhassyövän liitos on kuitenkin mahdollinen. *GJB2*-geenillä havaitaan menehtyneitä varianttia kantavia potilaita, mikä kertoo aggressiivisesta syöpätyypistä. *PEX19*-geeni suuresta mutaatioprosentistaan (100 %) huolimatta ei välttämättä ole *ATM*- ja *GJB2*-geenien kanssa yhtä vahva kandidaattigeeni, sillä transkriptin tuhoutuminen ei ole varmaa NMD-säännön mukaan, eikä tuhoutumattoman proteiinin seurauksia tunneta.

*EYS*, *IREB2* ja *CHEK2* (mutaatio-% 67) geneistä *EYS*-variantin kantajilla havaitaan aggressiivisempaa kuolemaan johtavaa syöpätyyppiä. Nämä variantit eivät kuitenkaan todennäköisesti ole suoraan yhteydessä eturauhassyövän ilmaantuvuuteen, mistä ei voida olla täysin varmoja pienen otannan vuoksi. *DRD4*-geenivariantin (mutaatio-% 62) heterotsygoottinen muoto ei todennäköisesti ole liitoksissa, sillä sukupuista voidaan havaita runsaasti eturauhassyöpään sairastuneita potilaita, jotka eivät kanno varianttia. *DRD4*-geenin homotsygootti variantti voi jopa suojata eturauhassyövältä, sillä kyseiset potilaat ovat tiettävästi terveitä, vaikka syöpää esiintyi usealla suvun potilaalla.

*ARHGAP11A*-variantti (mutaatio-% 50) ei ole todennäköinen eturauhassyövän ilmaantuvuutta lisäävä tekijä, sillä puolella sairaista varianttia ei havaittu. *PDE11A*-geeni (mutaatio-% 58) ei myöskään ole potentiaalinen syöpäalttiusgeeni varianttien kantajien ja mahdollisen u-ORF-ilmion perusteella. *SCYL1*- (mutaatio-% 33) ja *SLC34A1* (mutaatio-% 40) -geenivarianteilla ei

havaita yhteyttä eturauhassyöpään, sillä sairaiden alhaisen mutaatioprosentin vuoksi geenit jätettiin sekvensoinnin ulkopuolelle. *SORD*-geenivariantin yhteyttä eturauhassyöpään ei voida määrittää, sillä indeksipotilas oli ainoa sekvensoitu sairas variantin kantaja. Yhteyden määrittämiseksi suvun muita eturauhassyöpään sairastuneita potilaita tulisi sekvensoida. *MSH6*- ja *BPTF*-geenivarianteilla (mutaatio-% 0) ei ole osuutta eturauhassyövän syntyyn tutkituissa suvuissa, sillä sekvensoinnilla varmistettiin WGS-analyysin väärät positiiviset indeksinäytteenotot, joilla ei varianttia todellisuudessa ilmennyt. Selkeää geenien yhteisvaikutusta eturauhassyövän ilmaantumiseen ei havaittu, mutta tutkimusta yhteisvaikutuksista tulisi tehdä lisää etenkin perheelle 215, jossa esiintyvät *ARHGAP11A*-, *DUOX2*- ja *PDE11A*-geenivariantit.

Kaikki suvut täyttävät perinnöllisen eturauhassyövän kriteerit, jolloin on todennäköistä, että syöpätyypin aiheuttaa geenivariantti tai geenien yhteisvaikutus, jota tässä tutkimuksessa ei havaittu. Tutkimus antaa suuntaa mahdollisista eturauhassyöpää aiheuttavista geeneistä ja geenivarianteista, mutta pienen näytemäärän vuoksi ei voida varmuudella todeta uusien syöpäalttiusgeenien ilmaantumista.

## Kiitokset

Haluan kiittää kaikkia ohjaajiani asiantuntevasta ohjauksesta ja tuesta läpi opinnäytetyön. Kiitos Johanna Schleutkerille erittäin mielenkiintoisen graduprojektin mahdollistamisesta Genetic cancer predisposition -tutkimusryhmässä. Kiitos ohjaajalleni Gudrun Wahlströmille menetelmäohjauksesta ja kirjoitusvinkeistä. Opin tutkimuksen tekemisestä ja laboratoriotyöstä prosessin aikana runsaasti uutta, josta kiitos kuuluu koko tutkimusryhmälle. Lisäksi haluan kiittää myös Päivi Onkamo biologian laitoksen puolelta. Lopuksi erityiskiitos perheelle ja ystäville korvaamattomasta tuesta ja kannustuksesta työn aikana.

## Lähteet

- Abd El-Aziz, M. M., Barragan, I., O’driscoll, C. A., Goodstadt, L., Prigmore, E., Borrego, S., Mena, M., Pieras, J. I., El-Ashry, M. F., Safieh, L. A., Shah, A., Cheetham, M. E., Carter, N. P., Chakarova, C., Ponting, C. P., Bhattacharya, S. S., & Antinolo, G. (2008). *EYS, encoding an ortholog of Drosophila spacemaker, is mutated in autosomal recessive retinitis pigmentosa*. <https://doi.org/10.1038/ng.241>
- Adolfsson, J. (2008). Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU International*, *102*(1), 10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07585.x>
- Akamatsu, S., Takata, R., Haiman, C. A., Takahashi, A., Inoue, T., Kubo, M., Furihata, M., Kamatani, N., Inazawa, J., Chen, G. K., Le Marchand, L., Kolonel, L. N., Katoh, T., Yamano, Y., Yamakado, M., Takahashi, H., Yamada, H., Egawa, S., Fujioka, T., ... Nakagawa, H. (2012). Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nature Genetics*, *44*(4), 426–429. <https://doi.org/10.1038/ng.1104>
- Akbarian, F., Abolhasani, M., Dadkhah, F., Asadi, F., & Ahangari, G. (2019). Novel Insight into Differential Gene Expression and Clinical Significance of Dopamine Receptors, COMT, and IL6 in BPH and Prostate Cancer. *Current Molecular Medicine*, *19*(8), 605–619. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190709180146>
- Al-Shuhaib, M. B. S., & Hashim, H. O. (2023). Mastering DNA chromatogram analysis in Sanger sequencing for reliable clinical analysis. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, *21*(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00587-6>
- American Cancer Society. (2023a). *Initial Treatment of Prostate Cancer, by Stage and Risk Group*. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/treating/by-stage.html> [luettu 15.4.2024]
- American Cancer Society. (2023b). *Key Statistics for Prostate Cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/key-statistics.html> [luettu 20.4.2024]

- American Cancer Society. (2023c). *Prostate Cancer Risk Factors*. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> [luettu 19.4.2024]
- American Cancer Society. (2023d). *Prostate Cancer Stages*. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> [luettu 16.4.2024]
- American Cancer Society. (2023e). *Signs and Symptoms of Prostate Cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> [luettu 14.4.2024]
- American Cancer Society. (2023f). *What Causes Prostate Cancer?* <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html> [luettu 21.4.2024]
- American Cancer Society. (2023g). *What Is Prostate Cancer?* <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html> [luettu 16.4.2024]
- American Cancer Society. (2024). *Screening Tests for Prostate Cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/tests.html> [luettu 13.4.2024]
- American Society of Clinical Oncology. (2022a). *Prostate Cancer: Diagnosis*. <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/diagnosis> [luettu 13.4.2024]
- American Society of Clinical Oncology. (2022b). *Prostate Cancer: Risk Factors and Prevention*. <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/risk-factors-and-prevention> [luettu 9.4.2024]
- American Society of Clinical Oncology. (2022c). *Prostate Cancer: Stages and Grades*. <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/stages-and-grades> [luettu 16.4.2024]

- American Society of Clinical Oncology. (2022d). *Prostate Cancer: Types of Treatment*. <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/types-treatment> [luettu 15.4.2024]
- Angèle, S., Falconer, A., Edwards, S. M., Dörk, T., Bremer, M., Moullan, N., Chapot, B., Muir, K., Houlston, R., Norman, A. R., Bullock, S., Hope, Q., Meitz, J., Dearnaley, D., Dowe, A., Southgate, C., Arden-Jones, A., Easton, D. F., Eeles, R. A., & Hall, J. (2004). ATM polymorphisms as risk factors for prostate cancer development. *British Journal of Cancer*, *91*(4), 783–787. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602007>
- Applied Biosystems. (2010). *AmpliTaq Gold® 360 Master Mix Protocol*. [https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/cms\\_061445.pdf](https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/cms_061445.pdf) [luettu 6.3.2024]
- Baeissa, H. M., & Pearl, F. M. G. (2020). Identifying the Impact of Inframe Insertions and Deletions on Protein Function in Cancer. *Journal of Computational Biology*, *27*(5), 786–795. <https://doi.org/10.1089/cmb.2018.0192>
- Bagshaw, M. A., Cox, R. S., & Hancock, S. L. (1994). Control of prostate cancer with radiotherapy: long-term results. *The Journal of Urology*, *152*(5), 1781–1785. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)32385-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)32385-6)
- Bancroft, E. K., Page, E. C., Brook, M. N., Thomas, S., Taylor, N., Pope, J., McHugh, J., Jones, A. B., Karlsson, Q., Merson, S., Ong, K. R., Hoffman, J., Huber, C., Maehle, L., Grindedal, E. M., Stormorken, A., Evans, D. G., Rothwell, J., Lalloo, F., ... Eeles, R. A. (2021). A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes (IMPACT): initial results from an international prospective study. *The Lancet Oncology*, *22*(11), 1618–1631. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00522-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00522-2)
- Bartholomew, B. (2014). Regulating the Chromatin Landscape: Structural and Mechanistic Perspectives. *Annual review of biochemistry*, *83*, 671. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-051810-093157>

- Bateman, A. C. (2021). DNA mismatch repair proteins: Scientific update and practical guide. *Journal of Clinical Pathology*, 74(4), 264–268. <https://doi.org/10.1136/jclin-path-2020-207281>
- Bell, D. W., Varley, J. M., Szydlo, T. E., Kang, D. H., Wahrer, D. C. R., Shannon, K. E., Lubratovich, M., Verselis, S. J., Isselbacher, K. J., Fraumeni, J. F., Birch, J. M., Li, F. P., Garber, J. E., & Haber, D. A. (1999). Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*, 286(5449), 2528–2531. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2528>
- Bicego, M., Beltramello, M., Melchionda, S., Carella, M., Piazza, V., Zelante, L., Bukauskas, F. F., Arslan, E., Cama, E., Pantano, S., Bruzzone, R., D'Andrea, P., & Mammamo, F. (2006). Pathogenetic role of the deafness-related M34T mutation of Cx26. *Human Molecular Genetics*, 15(17), 2569–2587. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl184>
- Bjurlin, M. A., Wysock, J. S., & Taneja, S. S. (2014). Optimization of Prostate Biopsy: Review of Technique and Complications. *The Urologic clinics of North America*, 41(2), 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2014.01.011>
- Burman, J. L., Bourbonniere, L., Philie, J., Stroh, T., Dejgaard, S. Y., Presley, J. F., & McPherson, P. S. (2008). Scyl1, Mutated in a Recessive Form of Spinocerebellar Neurodegeneration, Regulates COPI-mediated Retrograde Traffic. *Journal of Biological Chemistry*, 283(33), 22774–22786. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801869200>
- Capaia, M., Granata, I., Guarracino, M., Petretto, A., Inglese, E., Cattrini, C., Ferrari, N., Boccardo, F., & Barboro, P. (2018). A hnRNP K–AR-Related Signature Reflects Progression toward Castration-Resistant Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1920. <https://doi.org/10.3390/ijms19071920>
- Carr, I. M., & Markham, A. F. (1995). Molecular genetic analysis of the human sorbitol dehydrogenase gene. *Mammalian Genome*, 6(9), 645–652. <https://doi.org/10.1007/BF00352373>

- Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B., & Walsh, P. C. (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of Urology*, *150*, 797–802. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35617-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35617-3)
- Cartert, B. S., Beatyt, T. H., Steinbergt, G. D., Childs, B., & Walsht, P. C. (1992). Mendelian inheritance of familial prostate cancer (segregation analysis/genetic epidemiology/autosomal dominant inheritance). *Genetics*, *89*(8), 3367–3371.
- CeGaT. (2022). *Pedigree Chart Designer* (3.1.). <https://cegat.com/diagnostics/general-information/pedigree-chart-designer/> [luettu 29.4.2024]
- Cendón Flórez, Y., Nombela Blanco, P., Medina, A., Romero Laorden, N., Puente, J., López Casas, P. P., Gutierrez Pecharromán, A., Sanchez-Escribano, R., Magraner, L., Gallardo Diaz, E., Lainez, N., Jiménez Gallego, P., Lozano Mejorada, R., Almagro Casado, E., Luque Caro, R., Domenech, M., Hernández Jorge, A., Castro Marcos, E., González-Peramato Gutierrez, M. D. P., & Olmos Hidalgo, D. (2017). ATM role in prostate cancer (PrCa) progression and survival. *Annals of Oncology*, *28*(5), 583. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx390.032>
- Chang, B.-L., Spangler, E., Gallagher, S., Haiman, C. A., Henderson, B., Isaacs, W., Benford, M. L., Kidd, L. R., Cooney, K., Strom, S., Ingles, S. A., Stern, M. C., Corral, R., Joshi, A. D., Xu, J., Giri, V. N., Rybicki, B., Neslund-Dudas, C., Kibel, A. S., ... Rebbeck, T. R. (2010). Validation of Genome-Wide Prostate Cancer Associations in Men of African Descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, *20*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0698>
- Choi, S. Y., Park, H. J., Kyu, Y. L., Dinh, E. H., Chang, Q., Ahmad, S., Sang, H. L., Bok, J., Lin, X., & Kim, U. K. (2009). Different functional consequences of two missense mutations in the GJB2 gene associated with non-syndromic hearing loss. *Human Mutation*, *30*(7), 716–727. <https://doi.org/10.1002/humu.21036>

Collin, R. W. J., Littink, K. W., Klevering, B. J., Ingeborgh Van Den Born, L., Koenekoop, R. K., Zonneveld, M. N., Blokland, E. A. W., Strom, T. M., Hoyng, C. B., Den Hollander, A. I., & Cremers, F. P. M. (2008). Identification of a 2 Mb Human Ortholog of *Drosophila* eyes shut/spacemaker that Is Mutated in Patients with Retinitis Pigmentosa. *The American Journal of Human Genetics*, *83*(5), 594–603.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.10.014>

Comprehensive Cancer Center. (2024). *The genetics of prostate cancer*. <https://www.masscancercenter.org/patients-and-families/patient-resources-and-support-services/inherited-cancers/the-genetics-of-prostate-cancer> [luettu 17.4.2024]

Costain, G., Ghosh, M. C., Maio, N., Carnevale, A., Si, Y. C., Rouault, T. A., & Yoon, G. (2019). Absence of iron-responsive element-binding protein 2 causes a novel neurodegenerative syndrome. *Brain*, *142*(5), 1195–1202.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awz072>

Davies, N. M., Gaunt, T. R., Lewis, S. J., Holly, J., Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Kemp, J. P., Eeles, R., Easton, D., Kote-Jarai, Z., Ali, •, Al Olama, A., Benlloch, S., Muir, K., Graham, •, Giles, G., Wiklund, • Fredrik, Gronberg, H., Christopher, •, ... Martin, R. M. (2015). The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes & Control*, *26*(11), 1603–1616.  
<https://doi.org/10.1007/s10552-015-0654-9>

De Alexandre, R. B., Horvath, A. D., Szarek, E., Manning, A. D., Leal, L. F., Kardauke, F., Epstein, J. A., Carraro, D. M., Soares, F. A., Apanasovich, T. V., Stratakis, C. A., & Faucz, F. R. (2015). Phosphodiesterase sequence variants may predispose to prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*, *22*(4), 519–530.  
<https://doi.org/10.1530/ERC-15-0134>

Deng, Z., Manz, D. H., Torti, S. V, & Torti, F. M. (2017). Iron-responsive element-binding protein 2 plays an essential role in regulating prostate cancer cell growth. *Oncotarget*, *8*(47), 82231–82243. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19288>

DeRycke, M. S., Larson, M. C., Nair, A. A., McDonnell, S. K., French, A. J., Tillmans, L. S., Riska, S. M., Baheti, S., Fogarty, Z. C., Larson, N. B., O'Brien, D. R., Cheville, J. C., Wang, L., Schaid, D. J., & Thibodeau, S. N. (2019). An expanded variant list and assembly annotation identifies multiple novel coding and noncoding genes for prostate cancer risk using a normal prostate tissue eQTL data set. *PLoS ONE*, *14*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214588>

Derycke, M. S., Larson, M. C., Nair, A. A., Mcdonnell, S. K., French, A. J., Tillmans, L. S., Riska, S. M., Baheti, S., Fogarty, Z. C., Larson, N. B., O'brien, D. R., Cheville, J. C., Wang, L., Schaid, D. J., & Thibodeau, S. N. (2019). An expanded variant list and assembly annotation identifies multiple novel coding and noncoding genes for prostate cancer risk using a normal prostate tissue eQTL data set. *PloS one*, *14*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214588>

Dominguez-Valentin, M., Joost, P., Therkildsen, C., Jonsson, M., Rambech, E., & Nilbert, M. (2016). Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urology*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0130-1>

Dong, H. Y., Ding, L., Zhou, T. R., Yan, T., Li, J., & Liang, C. (2023). FOXA1 in prostate cancer. *Teoksessa Asian Journal of Andrology* (Vsk. 25, Numero 3, ss. 287–295). Wolters Kluwer Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/aja202259>

Dong, X., Wang, L., Taniguchi, K., Wang, X., Cunningham, J. M., McDonnell, S. K., Qian, C., Marks, A. F., Slager, S. L., Peterson, B. J., Smith, D. I., Cheville, J. C., Blute, M. L., Jacobsen, S. J., Schaid, D. J., Tindall, D. J., Thibodeau, S. N., & Liu, W. (2003). Mutations in CHEK2 Associated with Prostate Cancer Risk. *The American Journal of Human Genetics*, *72*(2), 270–280. <https://doi.org/10.1086/346094>

Dong, X., Wang, L., Taniguchi, K., Wang, X., Cunningham, J. M., Mcdonnell, S. K., Qian, C., Marks, A. F., Slager, S. L., Peterson, B. J., Smith, D. I., Cheville, J. C., Blute, M. L., Jacobsen, S. J., Schaid, D. J., Tindall, D. J., Thibodeau, S. N., & Liu, W. (2003). Mutations in CHEK2 Associated with Prostate Cancer Risk. *American Journal of Human Genetics*, *72*(2), 270–280.

- Duodecim. (2023). *Eturauhassyöpä*. [https://www.kaypahoito.fi/hoi11060#s7\\_1](https://www.kaypahoito.fi/hoi11060#s7_1) [luettu 15.4.2024]
- Dvoráček, J. (1998). Adenokarcinom prostaty [Adenocarcinoma of the prostate]. *Casopis lekaru ceskych*, 137(17), 515–521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9787503/> [luettu 13.4.2024]
- Eeles, R. A., Kote-Jarai, Z., Giles, G. G., Olama, A. A. Al, Guy, M., Jugurnauth, S. K., Mulholland, S., Leongamornlert, D. A., Edwards, S. M., Morrison, J., Field, H. I., Southey, M. C., Severi, G., Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Dearnaley, D. P., Muir, K. R., Smith, C., Bagnato, M., ... Easton, D. F. (2008). Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nature Genetics*, 40(3), 316–321. <https://doi.org/10.1038/ng.90>
- Ensembl. (2023). *BioMart data mining tool*. <https://www.ensembl.org/biomart/mart-view/70ede9c919a63e2ba52ed9525f3b06d1> [luettu 16.11.2023]
- Erickson, A., Sandeman, K., Lahdensuo, K., Nordling, S., Kallajoki, M., Seikkula, H., Bützow, A., Vasarainen, H., Boström, P. J., Taimen, P., Rannikko, A., & Mirtti, T. (2018). New prostate cancer grade grouping system predicts survival after radical prostatectomy. *Human Pathology*, 75, 159–166. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.01.027>
- Eurofins Genomics. (2024). *LightRun Tube Service*. <https://eurofinsgenomics.eu/en/custom-dna-sequencing/gatc-services/lightrun-tube/> [luettu 5.3.2024]
- Fan, B., Ji, K., Bu, Z., Zhang, J., Yang, H., Li, J., & Wu, X. (2021). ARHGAP11A Is a Prognostic Biomarker and Correlated With Immune Infiltrates in Gastric Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.720645>
- Faucz, F. R., Horvath, A., Rothenbuhler, A., Almeida, M. Q., Libé, R., Raffin-Sanson, M. L., Bertherat, J., Carraro, D. M., Soares, F. A., Molina, G. D. C., Campos, A. H., Alexandre, R. B., Bendhack, M. L., Nesterova, M., & Stratakis, C. A. (2011). Phosphodiesterase 11A (PDE11A) genetic variants may increase susceptibility to

prostatic cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(1), 135–140. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1655>

Fawcett, L., Baxendale, R., Stacey, P., McGrouther, C., Harrow, I., Soderling, S., Hetman, J., Beavo, J. A., & Phillips, S. C. (2000). Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(7), 3702–3707. <https://doi.org/10.1073/PNAS.97.7.3702>

Figiel, S., Cancel-Tassin, G., Mills, I. G., Lamb, A. D., Fromont, G., & Cussenot, O. (2023). Molecular Anatomy of Prostate Cancer and Its Implications in Active Surveillance and Early Intervention Strategies. *Anatomia*, 2(4), 300–319. <https://doi.org/10.3390/anatomia2040027>

Florio, M., Albert, M., Taverna, E., Namba, T., Brandl, H., Lewitus, E., Haffner, C., Sykes, A., Wong, F. K., Peters, J., Guhr, E., Klemroth, S., Prüfer, K., Kelso, J., Naumann, R., Nüsslein, I., Dahl, A., Lachmann, R., Pääbo, S., & Huttner, W. B. (2015). Human-specific gene ARHGAP11B promotes basal progenitor amplification and neocortex expansion. *Science*, 347(6229), 1465–1470. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1975>

Florio, M., Namba, T., Pääbo, S., Hiller, M., & Huttner, W. B. (2016). A single splice site mutation in human-specific ARHGAP11B causes basal progenitor amplification. *Science advances*, 2(12). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601941>

Forrest, I. S., Chaudhary, K., Vy, H. M. T., Petrazzini, B. O., Bafna, S., Jordan, D. M., Rocheleau, G., Loos, R. J. F., Nadkarni, G. N., Cho, J. H., & Do, R. (2022). Population-Based Penetrance of Deleterious Clinical Variants. *Journal of the American Medical Association*, 327(4), 350–359. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23686>

Frenette, G., Thabet, M., & Sullivan, R. (2006). Polyol pathway in human epididymis and semen. *Journal of Andrology*, 27(2), 233–239. <https://doi.org/10.2164/jandrol.05108>

- Gann, P. H. (2002). Risk Factors for Prostate Cancer. *Reviews in Urology*, 4(5), 3–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476014/> [luettu 20.4.2024]
- Geiszt, M., Witta, J., Baffi Judit, Lekstrom Kristen, & Leto, T. L. (2003). Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(11), 1502–1504. <https://doi.org/10.1096/fj.02-1104fje>
- GeneCards. (2024a). *ARHGAP11A Gene - Rho GTPase Activating Protein 11A*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ARHGAP11A> [luettu 31.3.2024]
- GeneCards. (2024b). *ATM Gene - ATM Serine/Threonine Kinase*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ATM> [luettu 26.3.2024]
- GeneCards. (2024c). *BPTF Gene - Bromodomain PHD Finger Transcription Factor*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BPTF> [luettu 2.4.2024]
- GeneCards. (2024d). *IREB2 Gene - Iron Responsive Element Binding Protein 2*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IREB2> [luettu 4.4.2024]
- GeneCards. (2024e). *MSH6 Gene - MutS Homolog 6*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MSH6> [luettu 3.4.2024]
- GeneCards. (2024f). *SORD Gene - Sorbitol Dehydrogenase*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SORD> [luettu 1.4.2024]
- Gerhauser, C., Favero, F., Risch, T., Simon, R., Feuerbach, L., Assenov, Y., Heckmann, D., Sidiropoulos, N., Waszak, S. M., Hübschmann, D., Urbanucci, A., Girma, E. G., Kuryshev, V., Klimczak, L. J., Saini, N., Stütz, A. M., Weichenhan, D., Böttcher, L. M., Toth, R., ... Weischenfeldt, J. (2018). Molecular Evolution of Early-Onset Prostate Cancer Identifies Molecular Risk Markers and Clinical Trajectories. *Cancer Cell*, 34(6), 996–1011. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.10.016>

- Giri, V. N., & Beebe-Dimmer, J. L. (2016). Familial prostate cancer. *Seminars in Oncology*, 43(5), 560–565. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.001>
- Gong, T., Jaratlerdsiri, W., Jiang, J., Willet, C., Chew, T., Patrick, S. M., Lyons, R. J., Haynes, A. M., Pasqualim, G., Brum, I. S., Stricker, P. D., Mutambirwa, S. B. A., Sadsad, R., Papenfuss, A. T., Bornman, R. M. S., Chan, E. K. F., & Hayes, V. M. (2022). Genome-wide interrogation of structural variation reveals novel African-specific prostate cancer oncogenic drivers. *Genome Medicine*, 14(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01096-w>
- Gradia, S., Acharya, S., & Fishel, R. (1997). The Human Mismatch Recognition Complex hMSH2-hMSH6 Functions as a Novel Molecular Switch. *Cell*, 91(7), 995–1005. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80490-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80490-0)
- Green, M. R., & Sambrook, J. (2019). Polymerase Chain Reaction (PCR) Amplification of GC-Rich Templates. *Cold Spring Harbor protocols*, 2019(2), 165–169. <https://doi.org/10.1101/PDB.PROT095141>
- Grindedal, E. M., Møller, P., Eeles, R., Stormorken, A. T., Bowitz-Lothe, I. M., Landrø, S. M., Clark, N., Kvåle, R., Shanley, S., & Mæhle, L. (2009). Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18(9), 2460–2467. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0058>
- Grochot, R., Carreira, S., Miranda, S., Figueiredo, I., Bertan, C., Rekowski, J., Yuan, W., Ferreira, A., Riisnaes, R., Neeb, A., Gurel, B., de Los Dolores Fenor de la Maza, M., Guo, C., Carmichael, J., Westaby, D., Mateo, J., Sharp, A., McVeigh, T. P., & De Bono, J. (2023). Germline ATM Mutations Detected by Somatic DNA Sequencing in Lethal Prostate Cancer. *European Urology Open Science*, 52, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.04.003>
- Gudmundsson, J., Sulem, P., Steinthorsdottir, V., Bergthorsson, J. T., Thorleifsson, G., Manolescu, A., Rafnar, T., Gudbjartsson, D., Agnarsson, B. A., Baker, A., Sigurdsson, A., Benediksdottir, K. R., Jakobsdottir, M., Blondal, T., Stacey, S. N., Helgason,

A., Gunnarsdottir, S., Olafsdottir, A., Kristinsson, K. T., ... Stefansson, K. (2007). Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 39(8), 977–983.  
<https://doi.org/10.1038/ng2062>

Hagemann, I. S. (2015). Overview of Technical Aspects and Chemistries of Next-Generation Sequencing. Teoksessa *Clinical Genomics* (ss. 3–19). Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404748-8.00001-0>

Hamby, S. E., Thomas, N. S. T., Cooper, D. N., & Chuzhanova, N. (2011). A meta-analysis of single base-pair substitutions in translational termination codons (“nonstop” mutations) that cause human inherited disease. *Human genomics*, 5(4), 241–264.  
<https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-4-241>

Hamiche, A., Sandaltzopoulos, R., Gdula, D. A., & Wu, C. (1999). ATP-dependent histone octamer sliding mediated by the chromatin remodeling complex NURF. *Cell*, 97(7), 833–842. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80796-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80796-5)

Henry, G. H., Malewska, A., Joseph, D., Malladi, V. S., Lee, J., Torrealba, J., Mauck, R. J., Gahan, J. C., Raj, G. V, Roehrborn, C. G., Hon, G. C., MacConmara, M. P., Reese, J. C., Hutchinson, R. C., Vezina, C. M., & Strand, D. W. (2018). A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell reports*, 25(12), 3530–3542. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.086>

Hjelmborg, J. B., Scheike, T., Holst, K., Skytthe, A., Penney, K. L., Graff, R. E., Pukkala, E., Christensen, K., Adami, H.-O., Holm, N. V, Nuttall, E., Hansen, S., Hartman, M., Czene, K., Harris, J. R., Kaprio, J., & Mucci, L. A. (2014). The Heritability of Prostate Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23(11), 2303–2310. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0568>

Huang, K. lin, Mashl, R. J., Wu, Y., Ritter, D. I., Wang, J., Oh, C., Paczkowska, M., Reynolds, S., Wyczalkowski, M. A., Oak, N., Scott, A. D., Krassowski, M., Cherniack, A. D., Houlahan, K. E., Jayasinghe, R., Wang, L. B., Zhou, D. C., Liu, D., Cao, S.,

- ... Ding, L. (2018). Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell*, 173(2), 355–370. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.039>
- Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., & Reuter, V. E. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*, 70(1), 106–119. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2011). *How does the prostate work?* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279291/> [luettu 11.4.2024]
- Integrative Genomics Viewer version 2.16.1. (2023). *IGV* (2.16.1).
- Iossa, S., Marciano, E., & Franzé, A. (2011). GJB2 Gene Mutations in Syndromic Skin Diseases with Sensorineural Hearing Loss. *Current Genomics*, 12(7), 475–485. <https://doi.org/10.2174/138920211797904098>
- Isaacs, W. B. (2012). Inherited susceptibility for aggressive prostate cancer. Teoksessa *Asian Journal of Andrology* (Vsk. 14, Numero 3, ss. 415–418). <https://doi.org/10.1038/aja.2011.146>
- Ittmann, M. (2018). Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346>
- Iwata, T., Popescu, N. C., Zimonjic, D. B., Karlsson, C., Höög, J., Vaca, G., Rodriguez, I. R., & Carper, D. (1995). Structural organization of the human sorbitol dehydrogenase gene (SORD). *Genomics*, 26(1), 55–62. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80082-W](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80082-W)
- Iyevleva, A. G., Aleksakhina, S. N., Sokolenko, A. P., Baskina, S. V., Venina, A. R., Anisimova, E. I., Bizin, I. V., Ivantsov, A. O., Belysheva, Y. V., Chernyakova, A. P., Togo, A. V., & Imyanitov, E. N. (2022). Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by

a border-line increase of chromosomal instability. *Breast Cancer Research and Treatment*, 192(2), 283–291. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06517-3>

Jacobsen, S. J., Bergstralh, E. J., Katusic, S. K., Guess, H. A., Darby, C. H., Silverstein, M. D., Oesterling, J. E., & Lieber, M. M. (1998). Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. *Urology*, 52(2), 173–179. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00171-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00171-X)

Jordan-Sciutto, K. L., Dragich, J. M., Rhodes, J. L., & Bowser, R. (1999). Fetal Alz-50 Clone 1, a Novel Zinc Finger Protein, Binds a Specific DNA Sequence and Acts as a Transcriptional Regulator. *The Journal of biological chemistry*, 274(49), 35262. <https://doi.org/10.1074/JBC.274.49.35262>

Junejo, N. N., & AlKhateeb, S. S. (2020). BRCA2 gene mutation and prostate cancer risk. *Saudi Medical Journal*, 41(1), 9–17. <https://doi.org/10.15537/smj.2020.1.24759>

Kaikkonen, E., Rantapero, T., Zhang, Q., Taimen, P., Laitinen, V., Kallajoki, M., Jambulingam, D., Ettala, O., Knaapila, J., Boström, P. J., Wahlström, G., Sipeky, C., Pursiheimo, J. P., Tammela, T., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Fey, V., Maehle, L., Wiklund, F., Wei, G. H., & Schleutker, J. (2018). ANO7 is associated with aggressive prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 143(10), 2479–2487. <https://doi.org/10.1002/ijc.31746>

Kang, W., Zhang, M., Wang, Q., Gu, D., Huang, Z., Wang, H., Xiang, Y., Xia, Q., Cui, Z., & Jin, X. (2020). The SLC Family Are Candidate Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2020/1932948>

Karayi, M. K., Neal, D. E., & Markham, A. F. (2000). Current status of linkage studies in hereditary prostate cancer. *Teoksessa BJU International* (Vsk. 86, Numero 6, ss. 659–669). <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2000.00837.x>

- Karlsson, Q., Brook, M. N., Dadaev, T., Wakerell, S., Saunders, E. J., Muir, K., Neal, D. E., Giles, G. G., MacInnis, R. J., Thibodeau, S. N., McDonnell, S. K., Cannon-Albright, L., Teixeira, M. R., Paulo, P., Cardoso, M., Huff, C., Li, D., Yao, Y., Scheet, P., ... Kote-Jarai, Z. (2021a). Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study. *European Urology Oncology*, 4(4), 570–579. <https://doi.org/10.1016/J.EUO.2020.12.001>
- Karlsson, Q., Brook, M. N., Dadaev, T., Wakerell, S., Saunders, E. J., Muir, K., Neal, D. E., Giles, G. G., MacInnis, R. J., Thibodeau, S. N., McDonnell, S. K., Cannon-Albright, L., Teixeira, M. R., Paulo, P., Cardoso, M., Huff, C., Li, D., Yao, Y., Scheet, P., ... Kote-Jarai, Z. (2021b). Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study. *European urology oncology*, 4(4), 570–579. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.001>
- Kaur, H., Salles, D. C., Murali, S., Hicks, J. L., Nguyen, M., Pritchard, C. C., de Marzo, A. M., Lanchbury, J. S., Trock, B. J., Isaacs, W. B., Timms, K. M., Antonarakis, E. S., & Lotan, T. L. (2020). Genomic and Clinicopathologic Characterization of ATM-deficient Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, 26(18), 4869–4881. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0764>
- Khan, H. M., & Cheng, H. H. (2022). Germline genetics of prostate cancer. *Teoksessa Prostate* (Vsk. 82, Numero 1, ss. 3–12). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/pros.24340>
- Klotz, L. (2013). Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 20(3), 204–209. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328360332a>
- Lawson, C. D., Fan, C., Mitin, N., Baker, N. M., George, S. D., Graham, D. M., Perou, C. M., Burridge, K., Der, C. J., & Rossman, K. L. (2016). Rho GTPase transcriptome analysis reveals oncogenic roles for rho GTPase-activating proteins in basal-like breast cancers. *Cancer Research*, 76(13), 3826–3837. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2923>

- Lejeune, F. (2022). Nonsense-Mediated mRNA Decay, a Finely Regulated Mechanism. *Teoksessa Biomedicines* (Vsk. 10, Numero 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010141>
- Leongamornlert, D., Saunders, E., Dadaev, T., Tymrakiewicz, M., Goh, C., Jugurnauth-Little, S., Kozarewa, I., Fenwick, K., Assiotis, I., Barrowdale, D., Govindasami, K., Guy, M., Sawyer, E., Wilkinson, R., Antoniou, A. C., Eeles, R., & Kote-Jarai, Z. (2014). Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *British Journal of Cancer*, *110*(6), 1663–1672. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.30>
- Li, S., Ting, N. S. Y., Zheng, L., Chen, P.-L., Ziv, Y., Shiloh, Y., Lee, E. Y.-H. P., & Lee, W.-H. (2000). Functional link of BRCA1 and ataxia telangiectasia gene product in DNA damage response. *Nature*, *406*(6792), 210–215. <https://doi.org/10.1038/35018134>
- Li, Z., Wang, H., Zhang, Z., Meng, X., Liu, D., & Tang, Y. (2021). Germline and somatic mutation profile in Cancer patients revealed by a medium-sized pan-Cancer panel. *Genomics*, *113*(4), 1930–1939. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.04.029>
- Lindeboom, R. G. H., Supek, F., & Lehner, B. (2016). The rules and impact of nonsense-mediated mRNA decay in human cancers. *Nature Genetics*, *48*(10), 1112–1118. <https://doi.org/10.1038/ng.3664>
- Liu, Z., Wang, Q., Zhai, G., Ke, S., Yu, X., & Guo, J. (2022). SLC4A4 promotes prostate cancer progression in vivo and in vitro via AKT-mediated signalling pathway. *Cancer Cell International*, *22*(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02546-6>
- Macrogen Europe. (2024a). *Macrogen Sequencing Troubleshooting guide*. [https://assets-global.website-files.com/5f134835e6e3525554b15538/62cc24b3c22630184132541b\\_Sanger%20sequencing%20troubleshooting%20guide%20v20220711.pdf](https://assets-global.website-files.com/5f134835e6e3525554b15538/62cc24b3c22630184132541b_Sanger%20sequencing%20troubleshooting%20guide%20v20220711.pdf) [luettu 13.5.2024]

- MacroGen Europe. (2024b). *User Guide EZ-Seq*. [https://order.macrogen-europe.com/resources/order\\_guide/eng/User\\_Guide\\_EZ-Seq.pdf](https://order.macrogen-europe.com/resources/order_guide/eng/User_Guide_EZ-Seq.pdf) [luettu 5.3.2024]
- MalaCards. (2024a). *Nephrolithiasis/osteoporosis, Hypophosphatemic, 1 (NPHLOP1)*. [https://www.malacards.org/card/nephrolithiasis\\_osteoporosis\\_hypophosphatemic\\_1](https://www.malacards.org/card/nephrolithiasis_osteoporosis_hypophosphatemic_1) [luettu 4.4.2024]
- MalaCards. (2024b). *Retinitis Pigmentosa 25 (RP25)*. [https://www.malacards.org/card/retinitis\\_pigmentosa\\_25](https://www.malacards.org/card/retinitis_pigmentosa_25) [luettu 4.4.2024]
- Matsuoka, S., Huang, M., & Elledge, S. J. (1998). Linkage of ATM to cell cycle regulation by the Chk2 protein kinase. *Science*, 282(5395), 1893–1897. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.282.5395.1893>
- Matsuzono, Y., Kinoshita, N., Tamura, S., Shimozawa, N., Hamasaki, M., Ghaedi, K., Wanders, R. J. A., Suzuki, Y., Kondo, N., & Fujiki, Y. (1999). Human PEX19: cDNA cloning by functional complementation, mutation analysis in a patient with Zellweger syndrome, and potential role in peroxisomal membrane assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(5), 2116–2121. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2116>
- May, G. E., Akirtava, C., Agar-Johnson, M., Micic, J., Woolford, J., & McManus, J. (2023). Unraveling the influences of sequence and position on yeast uORF activity using massively parallel reporter systems and machine learning. *eLife*, 12. <https://doi.org/10.7554/eLife.69611>
- McNeal, J. E. (1981). The Zonal Anatomy of the Prostate. *The Prostate*, 2(1), 35–49. <https://doi.org/10.1002/pros.2990020105>
- MedlinePlus. (2022). *ATM gene*. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/atm/>
- Michael, J., & Barry, M. D. (2001). Prostate-Specific–Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1373–1377. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441806> [luettu 27.3.2024]

- Mondschein, R., Bolton, D., Clouston, D., Dowty, J., Kavanagh, L., Murphy, D., Scott, P., Taylor, R. A., & Thorne, H. (2022). Novel Germline Mutations in a Cohort of Men with Familial Prostate Cancer. *Cancers*, *14*(15), 3623. <https://doi.org/10.3390/cancers14153623>
- Montgomery, J. S., Price, D. K., & Figg, W. D. (2001). The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. *Journal of Pathology J Pathol*, *195*, 138–146. <https://doi.org/10.1002/path.961>
- Mucci, L. A., Hjelmborg, J. B., Harris, J. R., Czene, K., Havelick, D. J., Scheike, T., Graff, R. E., Holst, K., Möller, S., Unger, R. H., McIntosh, C., Nuttall, E., Brandt, I., Penney, K. L., Hartman, M., Kraft, P., Parmigiani, G., Christensen, K., Koskenvuo, M., ... Author, C. (2016). Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *Journal of the American Medical Association*, *315*(1), 68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>
- Nam, R. K., Zhang, W., Siminovitch, K., Shlien, A., Kattan, M. W., Klotz, L. H., Trachtenberg, J., Lu, Y., Zhang, J., Yu, C., Toi, A., Loblaw, D. A., Venkateswaran, V., Stanimirovic, A., Sugar, L., Malkin, D., Seth, A., & Narod, S. A. (2011). New variants at 10q26 and 15q21 are associated with aggressive prostate cancer in a genome-wide association study from a prostate biopsy screening cohort. *Cancer Biology and Therapy*, *12*(11), 997–1004. <https://doi.org/10.4161/cbt.12.11.18366>
- National Cancer Institute. (2023). *Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version*. <https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq> [luettu 15.4.2024]
- National Cancer Institute. (2024a). *Genetics of Prostate Cancer (PDQ®)–Health Professional Version*. <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq> [luettu 9.4.2024]
- National Cancer Institute. (2024b). *Understanding Prostate Changes: A Health Guide for Men*. <https://www.cancer.gov/types/prostate/understanding-prostate-changes#prostate> [luettu 14.4.2024]

- National Human Genome Research Institute. (2024). *Frameshift Mutation*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Frameshift-Mutation>
- National Library of Medicine. (2023a). *Genome Data Viewer*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/> [luettu 5.11.2023]
- National Library of Medicine. (2023b). *Primer Basic Local Alignment Search Tool*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/> [luettu 6.11.2023]
- National Library of Medicine. (2024a). *ANO7 anoctamin 7 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/50636> [luettu 19.4.2024]
- National Library of Medicine. (2024b). *AR androgen receptor [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/367> [luettu 19.4.2024]
- National Library of Medicine. (2024c). *ARHGAP11A Rho GTPase activating protein 11A [ Homo sapiens (human) ]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9824> [luettu 31.3.2024]
- National Library of Medicine. (2024d). *ATM ATM serine/threonine kinase [ Homo sapiens (human) ]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/472> [luettu 26.3.2024]
- National Library of Medicine. (2024e). *BPTF bromodomain PHD finger transcription factor [ Homo sapiens (human) ]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2186> [luettu 2.4.2024]
- National Library of Medicine. (2024f). *CHEK2 checkpoint kinase 2 [ Homo sapiens (human) ]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11200> [luettu 3.4.2024]
- National Library of Medicine. (2024g). *DRD4 dopamine receptor D4 [ Homo sapiens (human) ]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1815> [luettu 27.3.2024]

National Library of Medicine. (2024h). *DUOX2 dual oxidase 2 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/50506> [luettu 1.4.2024]

National Library of Medicine. (2024i). *EYS eyes shut homolog [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/346007> [luettu 4.4.2024]

National Library of Medicine. (2024j). *FOXA1 forkhead box A1 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3169> [luettu 19.4.2024]

National Library of Medicine. (2024k). *GJB2 gap junction protein beta 2 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2706> [luettu 27.3.2024]

National Library of Medicine. (2024l). *IREB2 iron responsive element binding protein 2 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3658> [luettu 4.4.2024]

National Library of Medicine. (2024m). *MSH6 mutS homolog 6 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2956> [luettu 2.4.2024]

National Library of Medicine. (2024n). *PDE11A phosphodiesterase 11A [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/50940> [luettu 2.4.2024]

National Library of Medicine. (2024o). *PEX19 peroxisomal biogenesis factor 19 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5824> [luettu 26.3.2024]

National Library of Medicine. (2024p). *SCYL1 SCYI like pseudokinase 1 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57410> [luettu 27.3.2024]

National Library of Medicine. (2024q). *SLC34A1 solute carrier family 34 member 1 [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6569> [luettu 6.5.2024]

National Library of Medicine. (2024r). *SORD sorbitol dehydrogenase [ Homo sapiens (human) ]*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6652#gene-expression> [luettu 1.4.2024]

New England Biolabs. (2024a). *Protocol for OneTaq® Hot Start 2X Master Mix with Standard Buffer (M0484)*. <https://www.neb.com/en/protocols/2012/09/10/onetaq-hot-start-2x-master-mix-with-standard-buffer-m0484> [luettu 6.3.2024]

New England Biolabs. (2024b). *Tm Calculator*. <https://tmcalculator.neb.com/#!/main> [luettu 18.2.2024]

Nicolosi, P., Ledet, E., Yang, S., Michalski, S., Freschi, B., O'leary, E., Esplin, E. D., Nussbaum, R. L., Sartor, ; Oliver, & Sartor, O. (2019). Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 5(4), 523–528. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>

Norris, J. D., Chang, C. Y., Wittmann, B. M., Kunder, R. S., Cui, H., Fan, D., Joseph, J. D., & McDonnell, D. P. (2009). The Homeodomain Protein HOXB13 Regulates the Cellular Response to Androgens. *Molecular Cell*, 36(3), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>

Olama, A. A. Al, Kote-Jarai, Z., Berndt, S. I., Conti, D. V., Schumacher, F., Han, Y., Benlloch, S., Hazelett, D. J., Wang, Z., Saunders, E., Leongamornlert, D., Lindstrom, S., Jugurnauth-Little, S., Dadaev, T., Tymrakiewicz, M., Stram, D. O., Rand, K., Wan, P., Stram, A., ... Haiman, C. A. (2014). A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nature Genetics*, 46(10), 1103–1109. <https://doi.org/10.1038/ng.3094>

Online Mendelian Inheritance in Man. (2024). *CHECKPOINT KINASE 2; CHEK2*. <https://www.omim.org/entry/604373?search=CHEK2&highlight=chek2> [luettu 3.4.2024]

Penney, K. L., Sinnott, J. A., Tyekucheva, S., Gerke, T., Shui, I. M., Kraft, P., Sesso, H. D., Freedman, M. L., Loda, M., Mucci, L. A., & Stampfer, M. J. (2015). Association of prostate cancer risk variants with gene expression in normal and tumor tissue. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 24(1), 255–260. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0694-T>

- Permenter, J., Ishwar, A., Rounsavall, A., Smith, M., Faske, J., Sailey, C. J., & Alfaro, M. P. (2015). Quantitative analysis of genomic DNA degradation in whole blood under various storage conditions for molecular diagnostic testing. *Molecular and Cellular Probes*, 29(6), 449–453. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2015.07.002>
- Petrovics, G., Li, H., Stümpel, T., Tan, S. H., Young, D., Katta, S., Li, Q., Ying, K., Klocke, B., Ravindranath, L., Kohaar, I., Chen, Y., Ribli, D., Grote, K., Zou, H., Cheng, J., Dalgard, C. L., Zhang, S., Csabai, I., ... Srivastava, S. (2015). A novel genomic alteration of LSAMP associates with aggressive prostate cancer in African American men. *EBioMedicine*, 2(12), 1957–1964. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.10.028>
- Pettigrew, C. A., Clerkin, J. S., & Cotter, T. G. (2012). DUOX Enzyme Activity Promotes AKT Signalling in Prostate Cancer Cells. *Anticancer Research*, 32(12), 5175–5181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225414/> [luettu 3.5.2024]
- Qiu, J., Wang, Z., Xu, Y., Zhao, L., Zhang, P., Gao, H., Wang, Q., & Xia, Q. (2023). Low expression of SLC34A1 is associated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Urology*, 23(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01212-x>
- Raghallaigh, H. N., & Eeles, R. (2022). Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Familial Cancer*, 21(1), 101–114. <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00227-3>
- Richart, L., Carrillo-De Santa Pau, E., Río-Machín, A., De Andrés, M. P., Cigudosa, J. C., Lobo, V. J. S. A., & Real, F. X. (2016). BPTF is required for c-MYC transcriptional activity and in vivo tumorigenesis. *Nature Communications*, 7, 10153. <https://doi.org/10.1038/ncomms10153>
- Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M. A., McGrath-Morrow, S. A., Crawford, T. O., & Lederman, H. M. (2016). Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>

- Ruiz-Deya, G., Matta, J., Encarnación-Medina, J., Ortiz-Sánchez, C., Dutil, J., Putney, R., Berglund, A., Dhillon, J., Kim, Y., & Park, J. Y. (2021). Differential dna methylation in prostate tumors from Puerto Rican Men. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms22020733>
- Rychtarcikova, Z., Lettlova, S., Tomkova, V., Korenkova, V., Langerova, L., Simonova, E., Zjablovskaja, P., Alberich-Jorda, M., Neuzil, J., & Truksa, J. (2017). Tumor-initiating cells of breast and prostate origin show alterations in the expression of genes related to iron metabolism. *Oncotarget*, 8(4), 6376–6398. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14093>
- Saarimäki, L., Tammela, T. L., Määttänen, L., Taari, K., Kujala, P. M., Raitanen, J., & Auvinen, A. (2015). Family history in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *International Journal of Cancer*, 136(9), 1991–2242. <https://doi.org/10.1002/ijc.29243>
- Salinas, C. A., Tsodikov, A., Ishak-Howard, M., & Cooney, K. A. (2014). Prostate cancer in young men: An important clinical entity. Teoksessa *Nature Reviews Urology* (Vsk. 11, Numero 6, ss. 317–323). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrrol.2014.91>
- Samaniegos, F., Chins, J., Iwai, K., Rouault, T. A., & Klausnefl, R. D. (1994). Molecular Characterization of a Second Iron-responsive Element Binding Protein, Iron Regulatory Protein 2. *The Journal of biological chemistry*, 269(49), 30904–30910. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)47367-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)47367-X)
- Schatten, H. (2018). Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. Teoksessa H. Schatten (Toim.), *Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer: Updates, Insights and New Frontiers* (ss. 1–14). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0_1)
- Schlingmann, K. P., Ruminska, J., Kaufmann, M., Dursun, I., Patti, M., Kranz, B., Pronicka, E., Ciara, E., Akcay, T., Bulus, D., Cornelissen, E. A. M., Gawlik, A., Sikora, P., Patzer, L., Galiano, M., Boyadzhiev, V., Dumic, M., Vivante, A., Kleta,

R., ... Konrad, M. (2016). Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2a cause idiopathic infantile hypercalcemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(2), 604–614.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2014101025/-/DCSUPPLEMENTAL>

Schmidt, W. M., Rutledge, S. L., Schüle, R., Mayerhofer, B., Züchner, S., Boltshauser, E., & Bittner, R. E. (2015). Disruptive SCYL1 Mutations Underlie a Syndrome Characterized by Recurrent Episodes of Liver Failure, Peripheral Neuropathy, Cerebellar Atrophy, and Ataxia. *American Journal of Human Genetics*, 97(6), 855–861.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.011>

Schumacher, F. R., Al Olama, A. A., Berndt, S. I., Benlloch, S., Ahmed, M., Saunders, E. J., Dadaev, T., Leongamornlert, D., Anokian, E., Cieza-Borrella, C., Goh, C., Brook, M. N., Sheng, X., Fachal, L., Dennis, J., Tyrer, J., Muir, K., Lophatananon, A., Stevens, V. L., ... Eeles, R. A. (2018). Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*, 50(7), 928–936. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0142-8>

Sedhom, R., & Antonarakis, E. S. (2019). Clinical implications of mismatch repair deficiency in prostate cancer. Teoksessa *Future Oncology* (Vsk. 15, Numero 20, ss. 2395–2411). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0068>

Seibert, T. M., Garraway, I. P., Plym, A., Mahal, B. A., Giri, V., Jacobs, M. F., Cheng, H. H., Loeb, S., Helfand, B. T., Eeles, R. A., Morgan, T. M., & Novara, G. (2023). Genetic Risk Prediction for Prostate Cancer: Implications for Early Detection and Prevention. *European Urology*, 83(3), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.12.021>

Sekhoacha, M., Riet, K., Motloung, P., Gumenku, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Teoksessa *Molecules* (Vsk. 27, Numero 17, s. 5730). MDPI.  
<https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

- Seppä, K., Tanskanen, T., Heikkinen, S., Malila, N., & Pitkäniemi, J. (2021). *Syöpä 2021 Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta*. [https://syoparekisteri.fi/assets/files/2023/05/Syopa\\_2021\\_final\\_31052023.pdf](https://syoparekisteri.fi/assets/files/2023/05/Syopa_2021_final_31052023.pdf) [luettu 8.4.2024]
- Seppälä, E. H., Ikonen, T., Mononen, N., Autio, V., Rökman, A., Matikainen, M. P., Tammele, T. L. J., & Schleutker, J. (2003). CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *British Journal of Cancer*, *89*(10), 1966–1970. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601425>
- Sharma, M., Yang, Z., & Miyamoto, H. (2020). Loss of DNA mismatch repair proteins in prostate cancer. *Medicine*, *99*(19). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020124>
- Shimada, M. K., Inoue-Murayama, M., Ueda, Y., Maejima, M., Murayama, Y., Takenaka, O., Hayasaka, I., & Ito, S. (2004). Polymorphism in the second intron of dopamine receptor D4 gene in humans and apes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *316*(4), 1186–1190. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.006>
- Singh, O., & Bolla, S. R. (2023). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540987/> [luettu 11.4.2024]
- SnapGene version 7.1.1. (2024). *SnapGene Viewer*. <https://www.snapgene.com/snapgene-viewer> [luettu 14.3.2024]
- Stankiewicz, P., Khan, T. N., Szafranski, P., Slattery, L., Streff, H., Vetrini, F., Bernstein, J. A., Brown, C. W., Rosenfeld, J. A., Rednam, S., Scollon, S., Bergstrom, K. L., Parsons, D. W., Plon, S. E., Vieira, M. W., Quaio, C. R. D. C., Baratela, W. A. R., Acosta Guio, J. C., Armstrong, R., ... Yang, Y. (2017). Haploinsufficiency of the Chromatin Remodeler BPTF Causes Syndromic Developmental and Speech Delay, Postnatal Microcephaly, and Dysmorphic Features. *The American Journal of Human Genetics*, *101*(4), 503–515. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2017.08.014>
- Sun, A., Tian, X., Yang, W., & Lin, Q. (2022). Overexpression of SCYL1 Is Associated with Progression of Breast Cancer. *Current Oncology*, *29*(10), 6922–6932. <https://doi.org/10.3390/currenol29100544>

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Suomen Syöpärekisteri. (2022). *Syöpätalastosovellus*. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tauti-tilastot/> [luettu 6.5.2024]
- Szabó, Z., Hämäläinen, J., Loikkanen, I., Moilanen, A. M., Hirvikoski, P., Väisänen, T., Paavonen, T. K., & Vaarala, M. H. (2010). Sorbitol dehydrogenase expression is regulated by androgens in the human prostate. *Oncology Reports*, 23(5), 1233–1239. [https://doi.org/10.3892/or\\_00000755](https://doi.org/10.3892/or_00000755)
- Tang, T., Tan, X., Wang, Z., Wang, S., Wang, Y., Xu, J., Wei, X., Zhang, D., Liu, Q., & Jiang, J. (2022). Germline Mutations in Patients With Early-Onset Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.826778>
- Tang, Y. C., & Amon, A. (2013). Gene copy-number alterations: A cost-benefit analysis. *Cell*, 152(3), 394–405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.043>
- Testa, U., Castelli, G., & Pelosi, E. (2019). Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines*, 6(3), 82. <https://doi.org/10.3390/medicines6030082>
- The Human Protein Atlas. (2024a). *ARHGAP11A*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000198826-ARHGAP11A/pathology> [luettu 2.5.2024]
- The Human Protein Atlas. (2024b). *ATM*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000149311-ATM/pathology> [luettu 2.5.2024]
- The Human Protein Atlas. (2024c). *BPTF*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171634-BPTF/pathology> [luettu 3.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024d). *CHEK2*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000183765-CHEK2/pathology> [luettu 3.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024e). *DRD4*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000069696-DRD4/pathology> [luettu 2.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024f). *DUOX2*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000140279-DUOX2/pathology> [luettu 3.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024g). *EYS*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000188107-EYS/pathology> [luettu 4.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024h). *GJB2*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000165474-GJB2/pathology> [luettu 2.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024i). *IREB2*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000136381-IREB2/pathology> [luettu 4.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024j). *MSH6*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000116062-MSH6/pathology> [luettu 3.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024k). *PDE11A*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000128655-PDE11A/pathology> [luettu 3.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024l). *PEX19*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000162735-PEX19> [luettu 30.4.2024]

The Human Protein Atlas. (2024m). *SCYL1*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000142186-SCYL1/pathology> [luettu 2.5.2024]

The Human Protein Atlas. (2024n). *SLC34A1*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000131183-SLC34A1/pathology> [luettu 4.5.2024]

- The Human Protein Atlas. (2024o). *SORD*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000140263-SORD/pathology> [luettu 2.5.2024]
- Thermo Fisher Scientific. (2023). *Tm Calculator*. <https://www.thermo-fisher.com/fi/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology-learning-center/molecular-biology-resource-library/thermo-scientific-web-tools/tm-calculator.html> [luettu 20.11.2023]
- Thermo Fisher Scientific. (2024a). *PCR Troubleshooting Guide*. <https://www.thermo-fisher.com/fi/en/home/life-science/cloning/cloning-learning-center/invitrogen-school-of-molecular-biology/pcr-education/pcr-reagents-enzymes/pcr-troubleshooting.html> [luettu 13.5.2024]
- Thermo Fisher Scientific. (2024b). *Your DNA may be degraded*. <https://www.thermo-fisher.com/fi/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/real-time-pcr-troubleshooting-tool/snp-genotyping-troubleshooting/trailing-clusters/dna-may-be-degraded.html> [luettu 13.5.2024]
- Thompson, D., Duedal, S., Kirner, J., McGuffog, L., Last, J., Reiman, A., Byrd, P., Taylor, M., & Easton, D. F. (2005). Cancer Risks and Mortality in Heterozygous ATM Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 97(11), 813–822. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji141>
- Tiselius, A. (1937). A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. *Transactions of the Faraday Society*, 33, 524–531. <https://doi.org/10.1039/TF9373300524>
- Tunturi, S. (2021). *Prostataspesifinen antigeeni, ”eturauhaskoe” (P-PSA)*. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03230> [luettu 13.4.2024]
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta. (2023). *Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa*. [https://tenk.fi/sites/default/files/2023-03/HTK-ohje\\_2023.pdf](https://tenk.fi/sites/default/files/2023-03/HTK-ohje_2023.pdf) [luettu 11.5.2024]

UniProt Consortium. (2024a). *O96017 · CHK2\_HUMAN*. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O96017/entry> [luettu 3.4.2024]

UniProt Consortium. (2024b). *P21917 · DRD4\_HUMAN*. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P21917/entry> [luettu 27.3.2024]

UniProt Consortium. (2024c). *P40855 · PEX19\_HUMAN*. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P40855/entry> [luettu 26.3.2024]

UniProt Consortium. (2024d). *P52701 · MSH6\_HUMAN*. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P52701/entry> [luettu 2.4.2024]

UniProt Consortium. (2024e). *Q96KG9 · SCYL1\_HUMAN*. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q96KG9/entry> [luettu 2.5.2024]

UniProt Consortium. (2024f). *Q13315 · ATM\_HUMAN*. UniProt Consortium. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q13315/entry> [luettu 26.3.2024]

Valença, I., Ferreira, A. R., Correia, M., Kühn, S., Van Roermund, C., Waterham, H. R., Máximo, V., Islinger, M., & Ribeiro, D. (2020). Prostate cancer proliferation is affected by the subcellular localization of MCT2 and accompanied by significant peroxisomal alterations. *Cancers*, *12*(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/cancers12113152>

Valença, I., Pérttega-Gomes, N., Vizcaino, J. R., Henrique, R. M., Lopes, C., Baltazar, F., & Ribeiro, D. (2015). Localization of MCT2 at peroxisomes is associated with malignant transformation in prostate cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *19*(4), 723–733. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12481>

Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*, *13*, 379–386. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>

- Vidal, A. C., Howard, L. E., Moreira, D. M., Castro-Santamaria, R., Andriole, G. L., & Freedland, S. J. (2014). Obesity Increases the Risk for High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, *23*(12), 2936–2942. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0795>
- Vietri, M. T., D’elia, G., Caliendo, G., Resse, M., Casamassimi, A., Passariello, L., Albanese, L., Cioffi, M., & Molinari, A. M. (2021). Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(7), 3753. <https://doi.org/10.3390/ijms22073753>
- Vigone, M. C., Fugazzola, L., Zamproni, I., Passoni, A., Di Candia, S., Chiumello, G., Persani, L., & Weber, G. (2005). Persistent mild hypothyroidism associated with novel sequence variants of the DUOX2 gene in two siblings. *Human Mutation*, *26*(4), 395. <https://doi.org/10.1002/humu.9372>
- Wang, A., Shen, J., Rodriguez, A. A., Saunders, E. J., Chen, F., Janivara, R., Darst, B. F., Sheng, X., Xu, Y., Chou, A. J., Benloch, S., Dadaev, T., Brook, M. N., Plym, A., Sahimi, A., Hoffman, T. J., Takahashi, A., Matsuda, K., Momozawa, Y., ... Project, T. B. J. (2023). Characterizing prostate cancer risk through multi-ancestry genome-wide discovery of 187 novel risk variants. *Nature Genetics*, *55*(12), 2065–2074. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01534-4>
- Wang, X., Wang, C., Yan, G., Kang, Y., Sun, G., Wang, S., Zou, R., Sun, H., Zeng, K., Song, H., Liu, W., Sun, N., Liu, W., & Zhao, Y. (2020). BAP18 is involved in upregulation of CCND1/2 transcription to promote cell growth in oral squamous cell carcinoma. *EBioMedicine*, *53*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102685>
- Wang, Y., Dai, B., & Ye, D. (2015). Original Article CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(9), 15708–15715. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658955/> [luettu 3.5.2024]
- Wokołorczyk, D., Kluźniak, W., Huzarski, T., Gronwald, J., Szymiczek, A., Rusak, B., Stempa, K., Gliniewicz, K., Kashyap, A., Morawska, S., Dębniak, T., Jakubowska,

- A., Szwiec, M., Domagała, P., Lubiński, J., Narod, S. A., Akbari, M. R., & Cybulski, C. (2020). Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland. *International Journal of Cancer*, *147*(10), 2793–2800. <https://doi.org/10.1002/ijc.33272>
- Wu, X., Dong, X., Liu, W., & Chen, J. (2006). Characterization of CHEK2 mutations in prostate cancer. *Human Mutation*, *27*(8), 742–747. <https://doi.org/10.1002/humu.20321>
- Wu, Y., Antony, S., Hewitt, S. M., Jiang, G., Yang, S. X., Meitzler, J. L., Juhasz, A., Lu, J., Liu, H., Doroshov, J. H., & Roy, K. (2013). Functional activity and tumor-specific expression of dual oxidase 2 in pancreatic cancer cells and human malignancies characterized with a novel monoclonal antibody. *International Journal of Oncology*, *42*(4), 1229–1238. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1821>
- Xu, J., Meyers, D., Freije, D., Isaacs, S., Wiley, K., Nusskern, D., Ewing, C., Wilkens, E., Bujnovszky, P., Steven Bova, G., Walsh, P., Isaacs, W., Schleutker, J., Matikainen, M., Tammela, T., Visakorpi, T., Kallioniemi, O. P., Berry, R., Schaid, D., ... Trent, J. (1998). Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature Genetics*, *20*(2), 175–179. <https://doi.org/10.1038/2477>
- Xu, J., Song, J., Zhu, W., Zuo, L., Wu, J., Zhang, L., Wang, T., & Guo, J. (2023). A novel germline frameshift mutation in the MLH1 gene in a patient with Lynch syndrome. *Cancer Genetics*, *274–275*, 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2023.03.003>
- Yadav, S., Hart, S. N., Hu, C., Hillman, D., Kun, ;, Lee, Y., Rohan Gnanaolivu, ;, Na, J., Polley, E. C., Couch, F. J., & Kohli, M. (2019). Contribution of Inherited DNA-Repair Gene Mutations to Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer and Implications for Clinical Outcome. *JCO Precision Oncology*, *3*. <https://doi.org/10.1200/PO.19>
- Yeager, M., Orr, N., Hayes, R. B., Jacobs, K. B., Kraft, P., Wacholder, S., Minichiello, M. J., Fearnhead, P., Yu, K., Chatterjee, N., Wang, Z., Welch, R., Staats, B. J., Calle, E. E., Feigelson, H. S., Thun, M. J., Rodriguez, C., Albanes, D., Virtamo, J., ...

- Thomas, G. (2007). Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. *Nature Genetics*, 39, 645–649.  
<https://doi.org/10.1038/ng2022>
- Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate genespecific translation in the integrated stress response. *Teoksessa Journal of Biological Chemistry* (Vsk. 291, Numero 33, ss. 16927–16935). American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.733899>
- Yuasa, K., Kotera, J., Fujishige, K., Michibata, H., Sasaki, T., & Omori, K. (2000). Isolation and Characterization of Two Novel Phosphodiesterase PDE11A Variants Showing Unique Structure and Tissue-specific Expression. *Journal of Biological Chemistry*, 275(40), 31569–31479. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003041200>
- Zhang, X., Han, J., Feng, L., Zhi, L., Jiang, D., Yu, B., Zhang, Z., Gao, B., Zhang, C., Li, M., Zhao, L., & Wang, G. (2021). DUOX2 promotes the progression of colorectal cancer cells by regulating the AKT pathway and interacting with RPL3. *Carcinogenesis*, 42(1), 105–117. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa056>
- Zharinov, G. M., Khalchitsky, S. E., Loktionov, A., Sogoyan, M. V, Khutoryanskaya, Y. V, Neklasova, N. Y., Bogomolov, O. A., Smirnov, I. V, Samoilovich, M. P., Skakun, V. N., Vissarionov, S. V, Anisimov, V. N., & Granov, A. M. (2021). The presence of polymorphisms in genes controlling neurotransmitter metabolism and disease prognosis in patients with prostate cancer: a possible link with schizophrenia. *Oncotarget*, 12(7), 698–707. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27921>
- Zhen, J. T., Syed, J., Nguyen, K. A., Leapman, M. S., Agarwal, N., Brierley, K., Llor, X., Hofstatter, E., & Shuch, B. (2018). Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*, 124(15), 3105–3117.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
- Zhu, T., Xiao, Z., Yuan, H., Tian, H., Chen, T., Chen, Q., Chen, M., Yang, J., Zhou, Q., Guo, W., Xue, K., Xia, M., Bao, J., Yang, C., Duan, H., Wang, H., Huang, Z., Liu, C., & Zhou, J. (2022). ACO1 and IREB2 downregulation confer poor prognosis and

correlate with autophagy-related ferroptosis and immune infiltration in KIRC. *Frontiers in Oncology*, 12, 929838. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.929838>

## Liitteet

### Liite 1. Sukupuut

A.) Sukupuissa käytetyt symbolit ja lyhenteet. Eturauhassyöpää sairastamaton mies kuvataan neliösymbolilla, kuollut mies neliösymbolilla ja poikkiviivalla, nainen ympyrällä, kuollut nainen ympyrällä ja poikkiviivalla, eturauhassyöpää sairastava mies mustalla neliöllä, kuollut eturauhassyöpää sairastava mies mustalla neliöllä ja poikkiviivalla ja indeksipotilas nuolella. Lyhenteinä di. eturauhassyövän diagnosointi-ikä, ki. kuolinikä, tt. ikä, jolloin potilas on todettu terveeksi eturauhassyövästä, Ca syöpä ja kuolemansyyt. B.) Sukupuut numerojärjestyksessä, joissa yksilöistä numeroitu tutkitut näytteet. Sukupuissa merkittynä selitelaatikon A. tiedot ja muut tiedossa olevat syövät ja taudit, mahdollinen potilaan kantama geenivariantti ja sen genotyyppi.

### A.



mies



kuollut mies



nainen



kuollut nainen



eturauhassyöpää  
sairastava mies



kuollut eturauhassyöpää  
sairastava mies

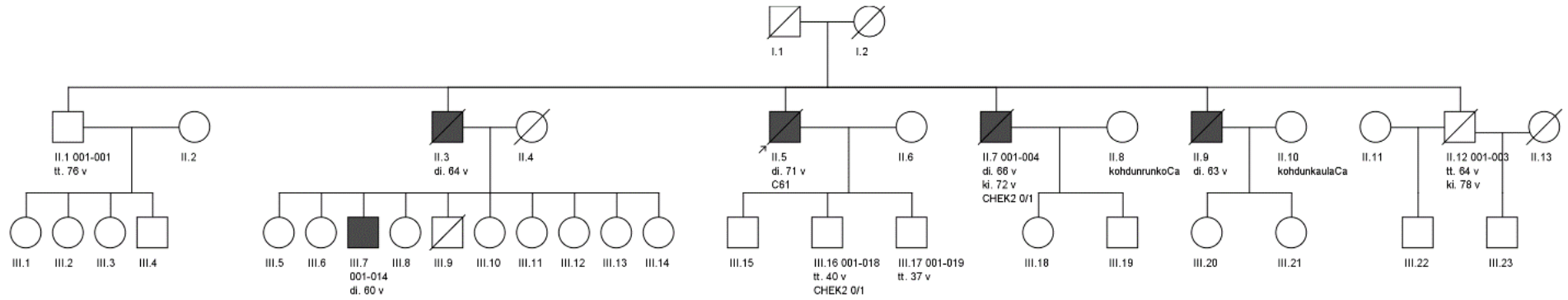


indeksipotilas

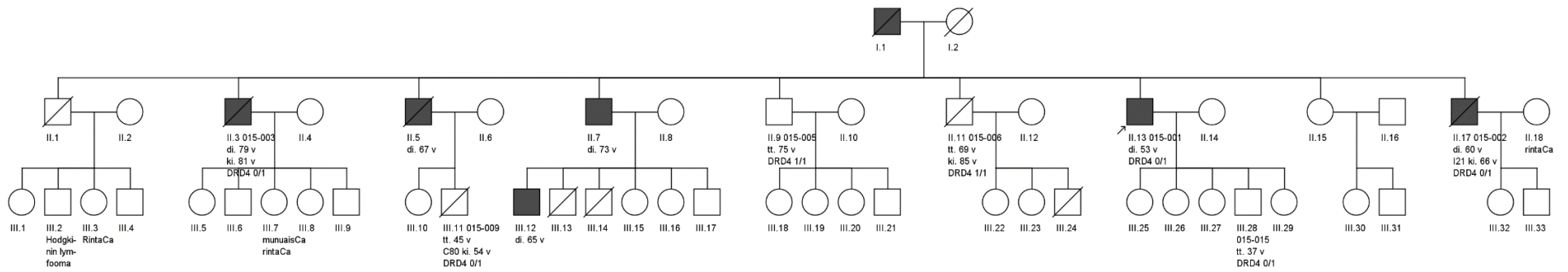
|     |   |
|-----|---|
| di. | diagnosointi-ikä                                    |
| ki. | kuolinikä   |
| tt. | ikä terveeksi todettaessa                           |
| Ca  | syöpä   |
| C61 | kuolemansyynä eturauhassyöpä                        |
| C64 | kuolemansyynä munuaisyöpä                           |
| C65 | kuolemansyynä munuaisaltaan syöpä                   |
| C80 | kuolemansyynä sijainniltaan määrittämätön syöpä     |
| G20 | kuolemansyynä Parkinsonin tauti                     |
| I21 | kuolemansyynä akuutti sydäninfarkti                 |
| I25 | kuolemansyynä pitkäaikainen iskeeminen sydänsairaus |

# B.

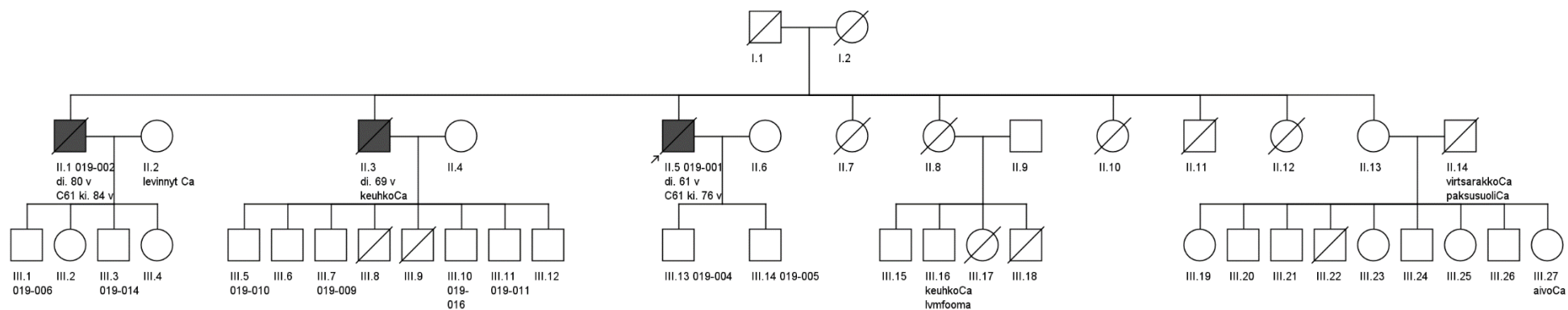
001



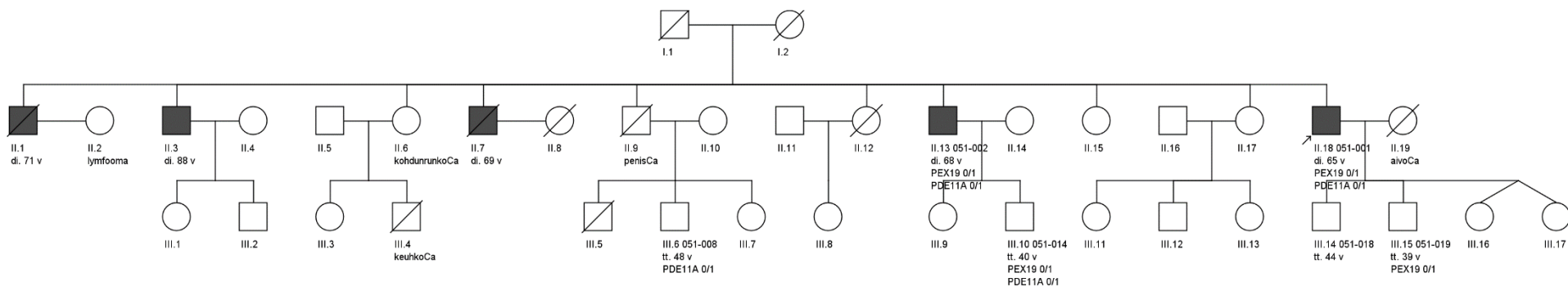
015



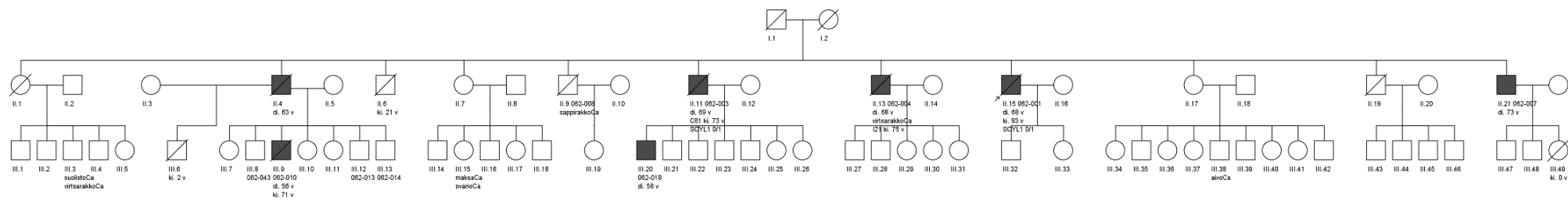
019



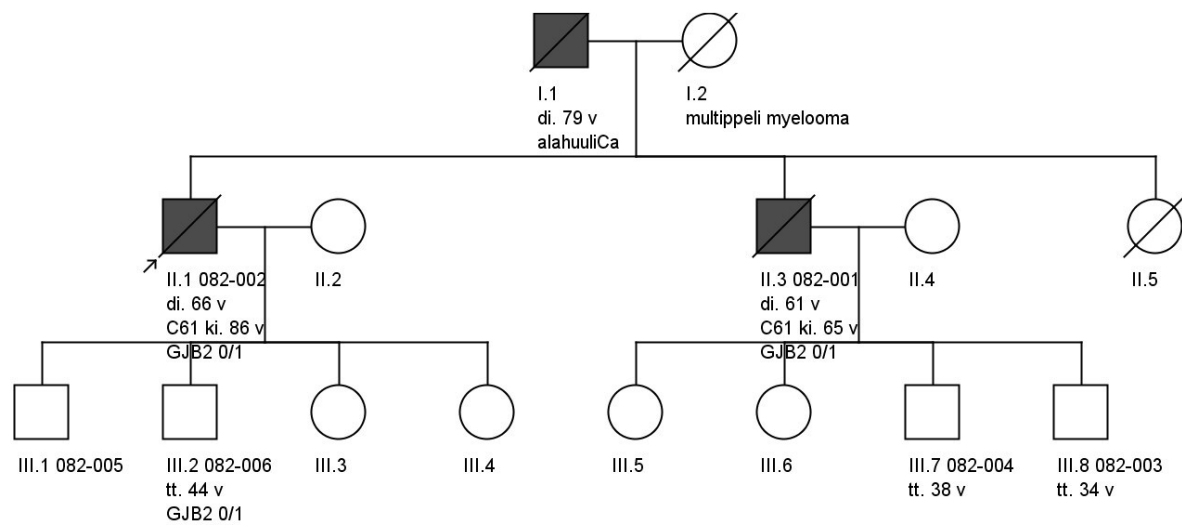
051



062

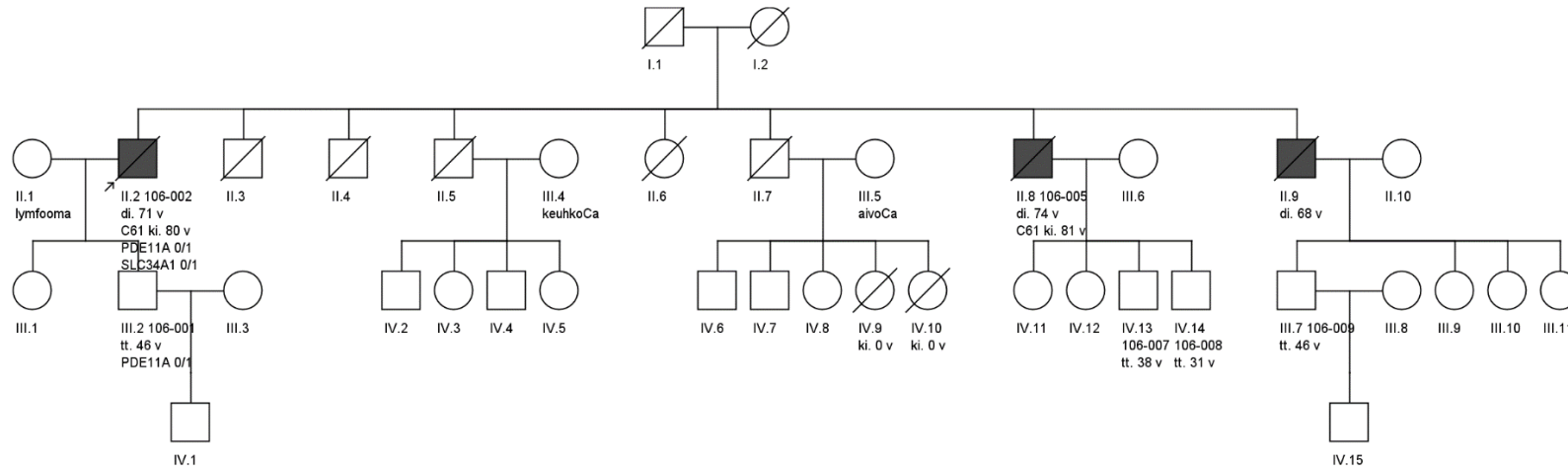


082

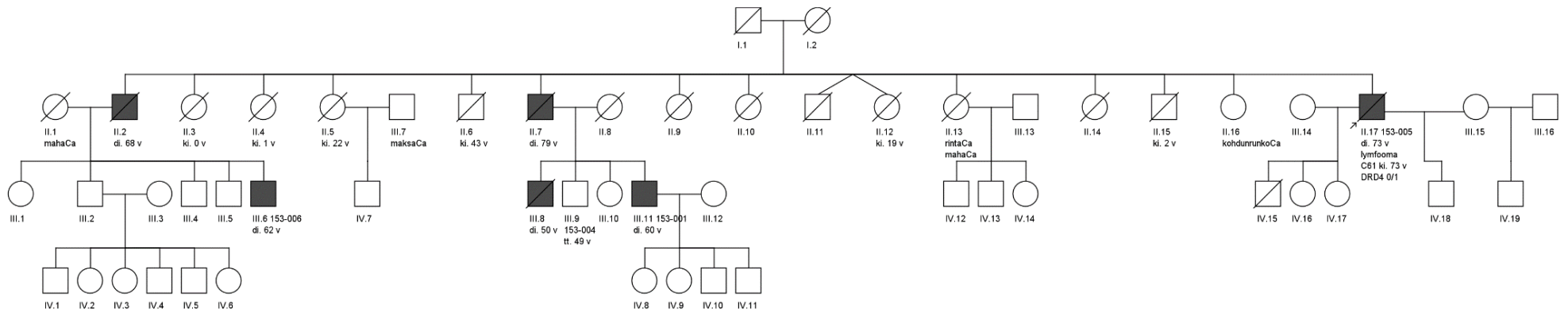


5

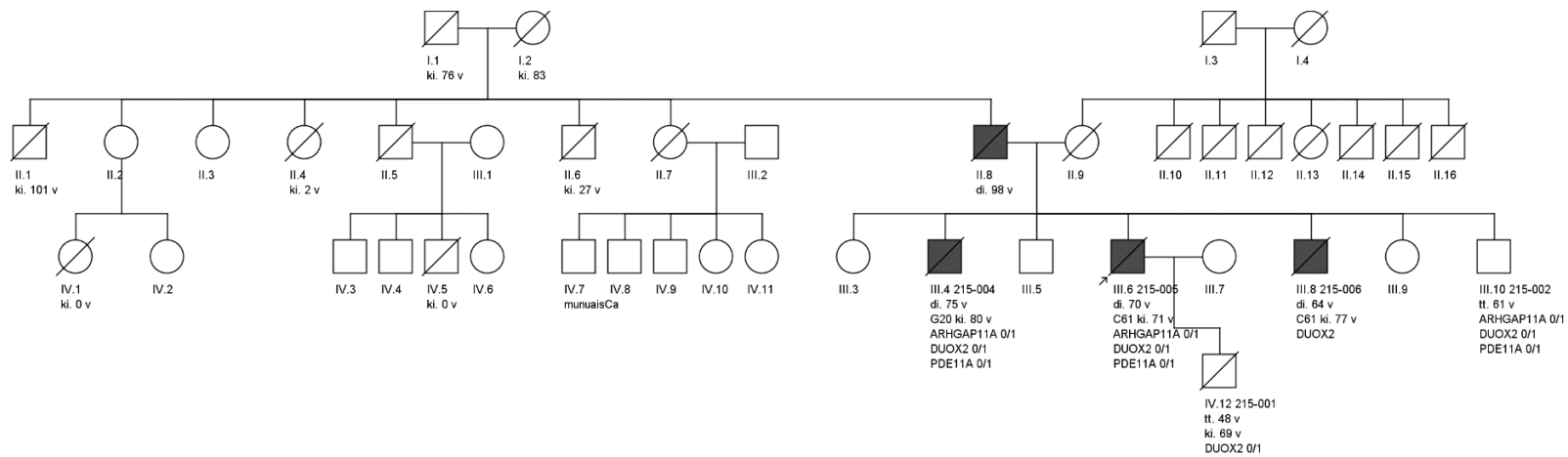
106



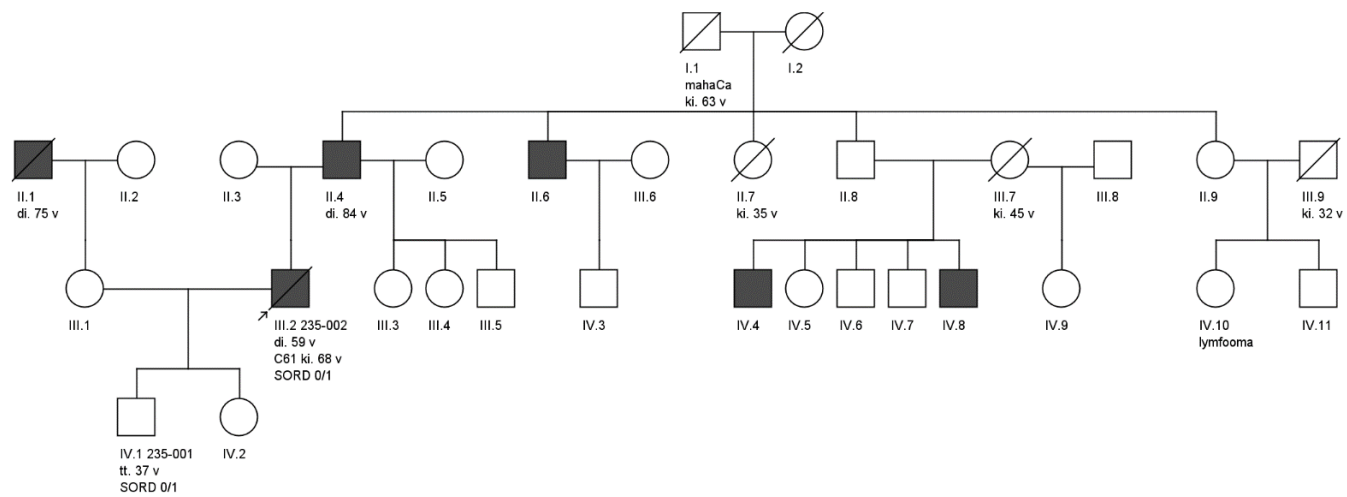
153



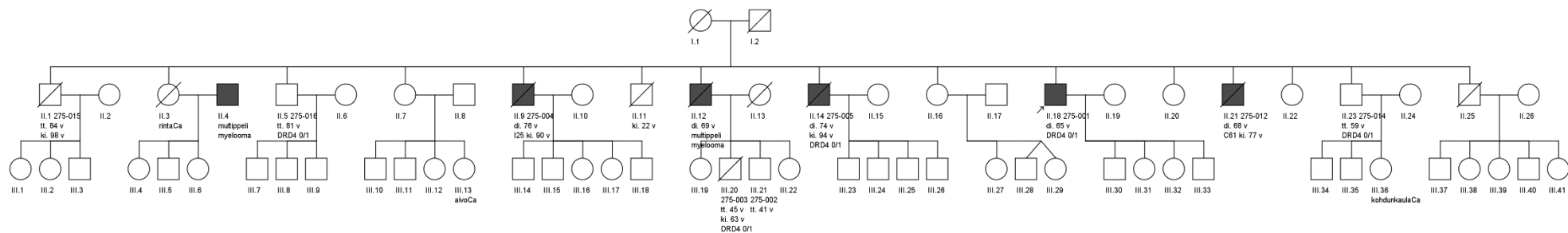
215



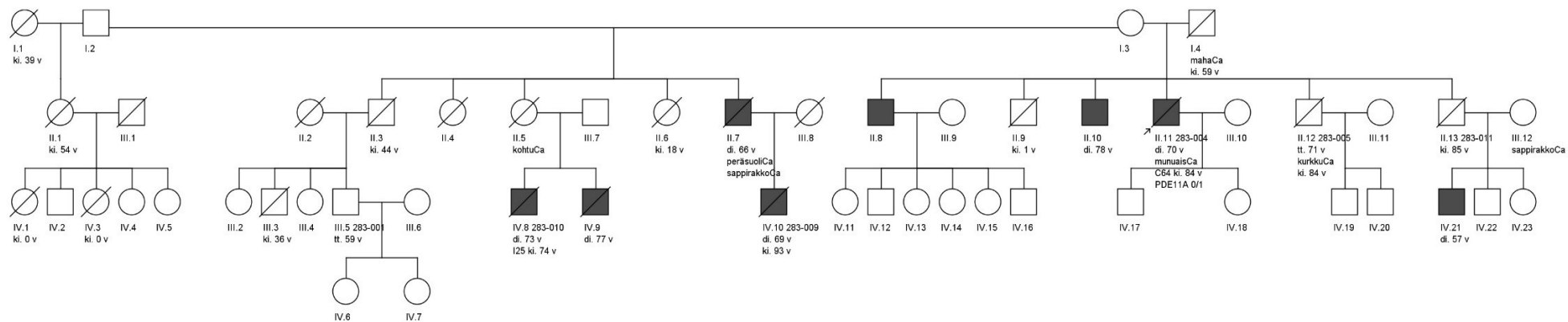
235



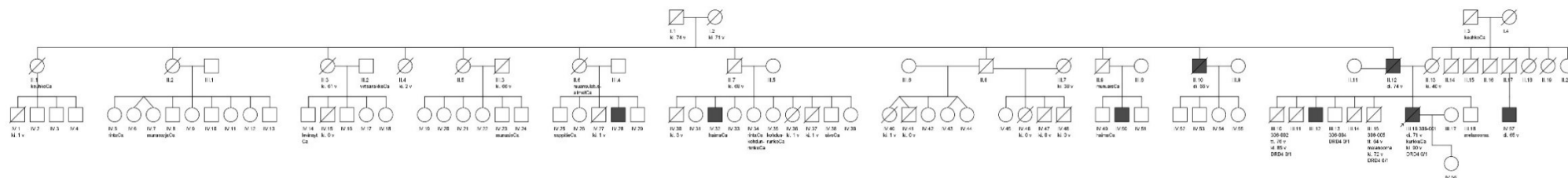
275



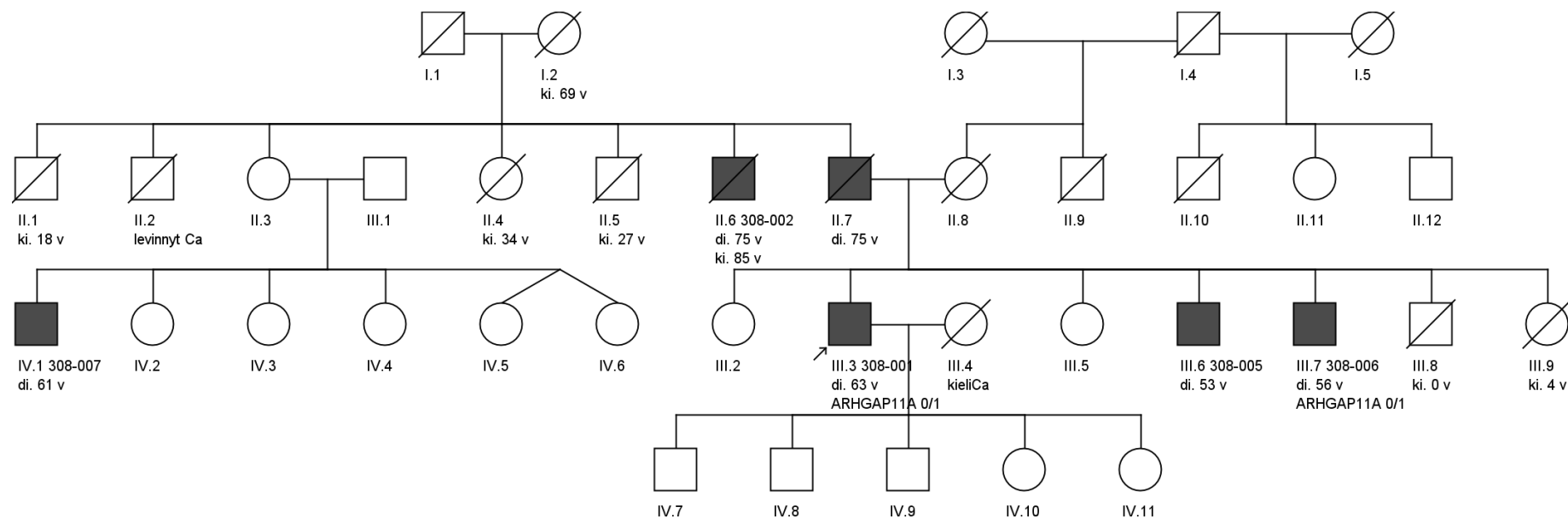
283



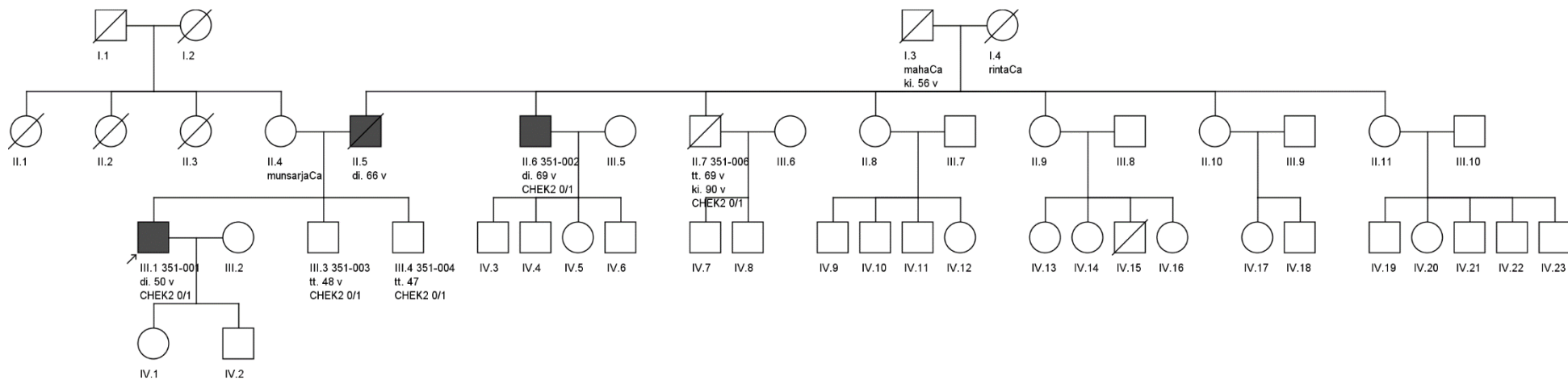
306



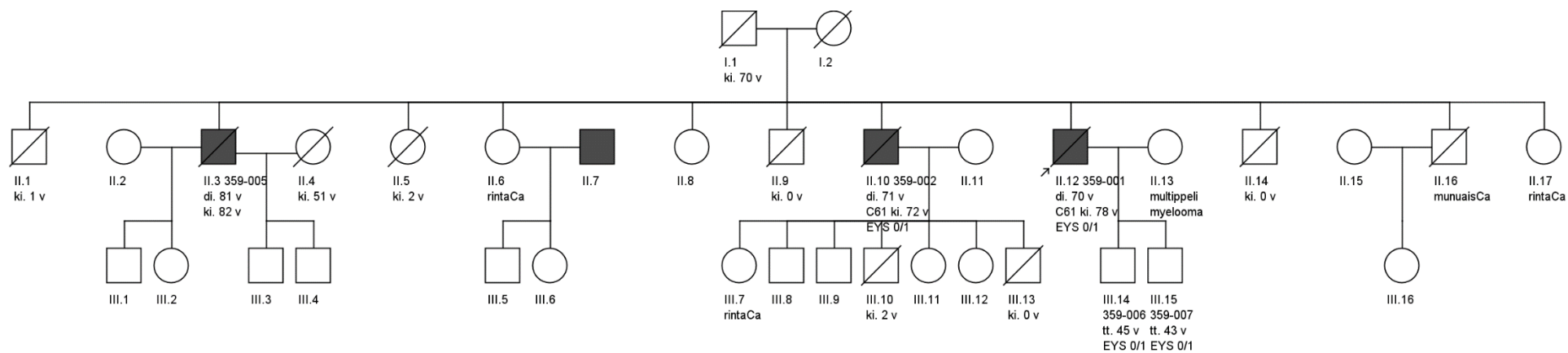
308



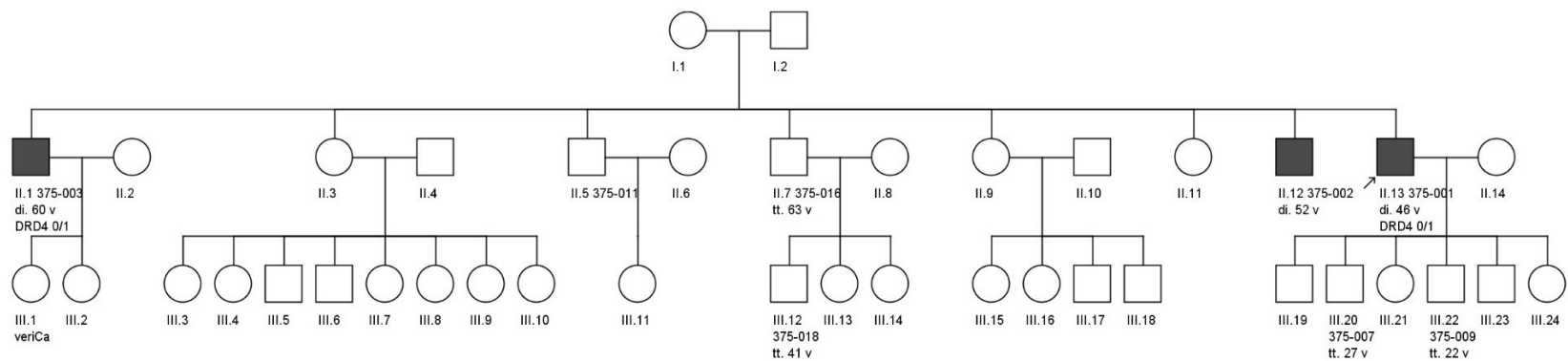
351



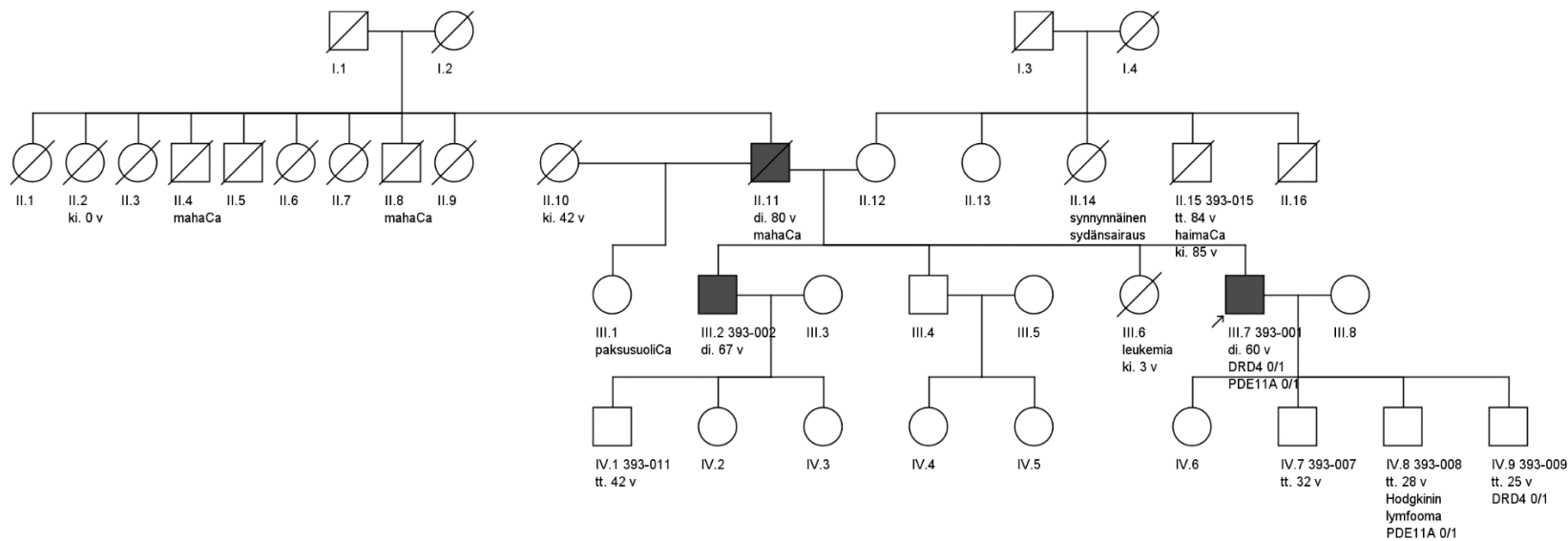
359



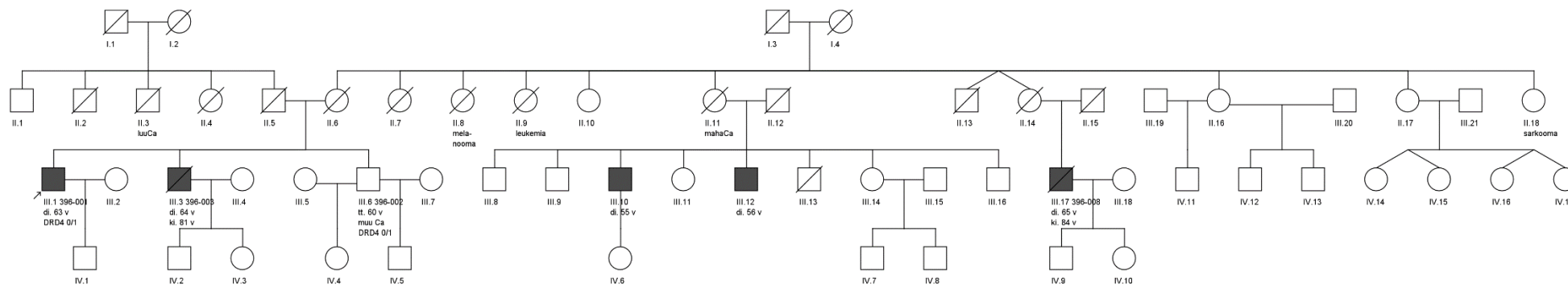
375



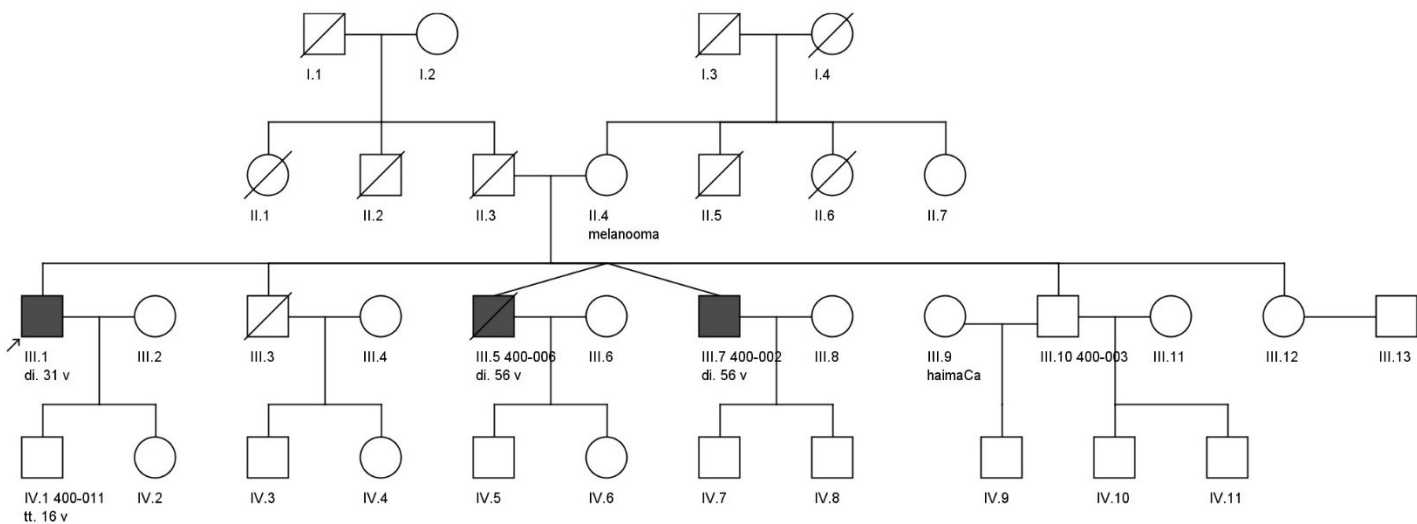
393



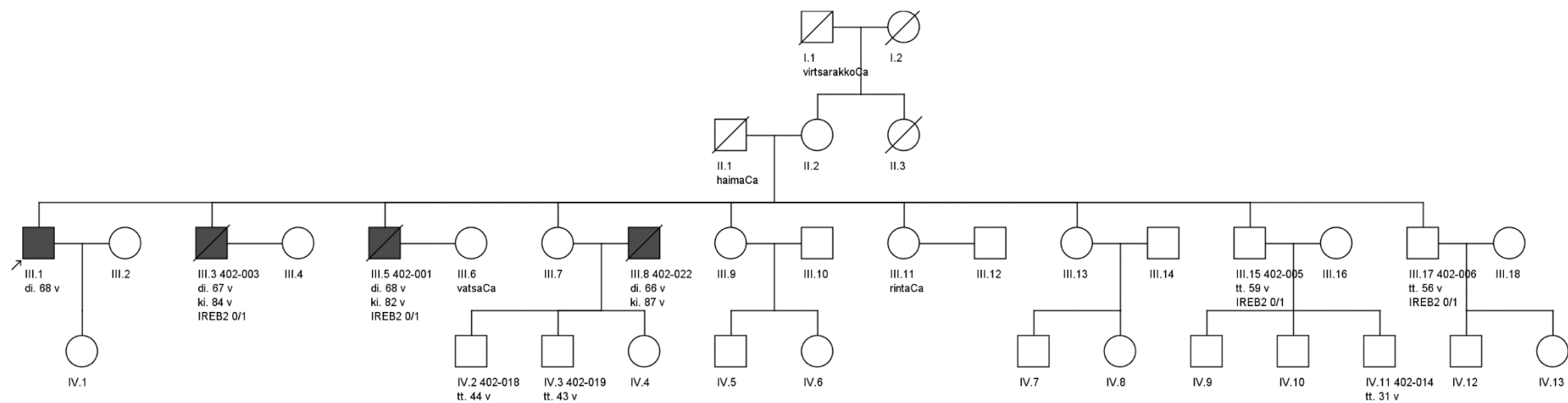
396



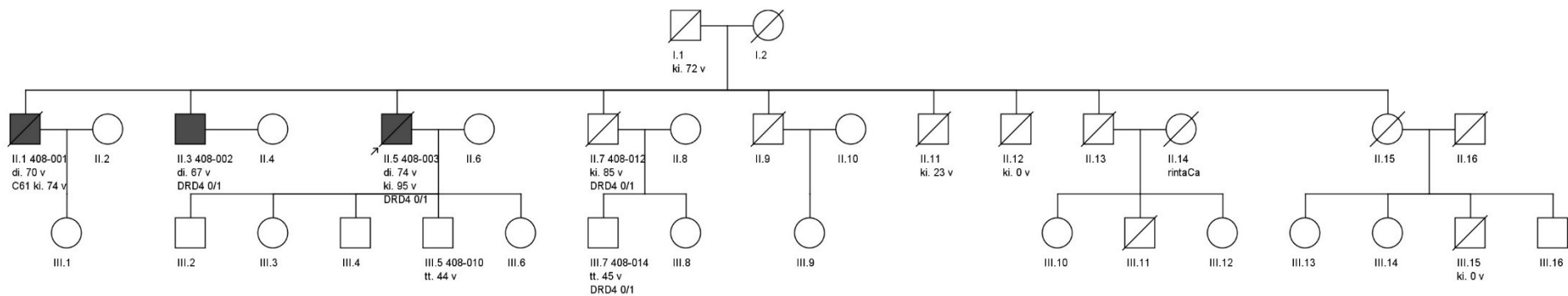
400



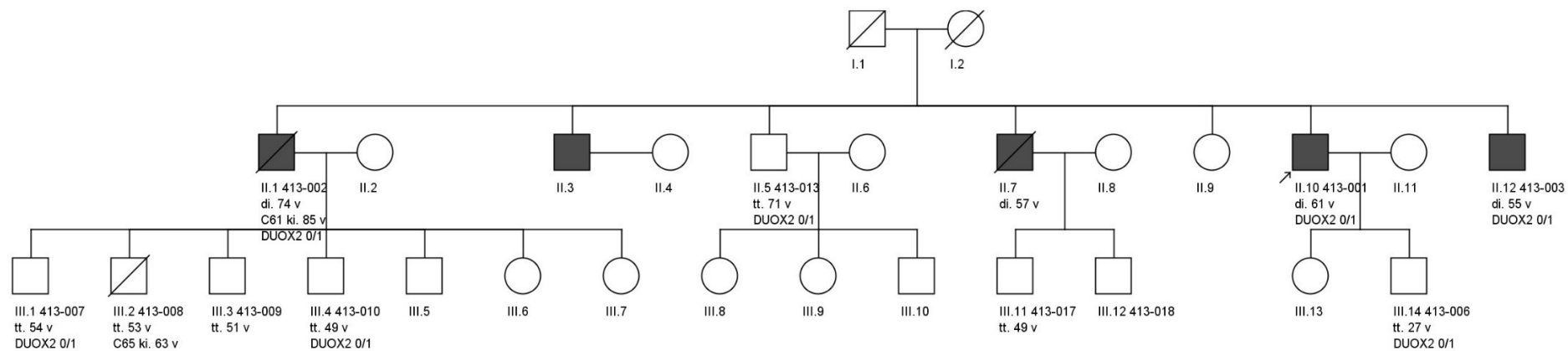
402



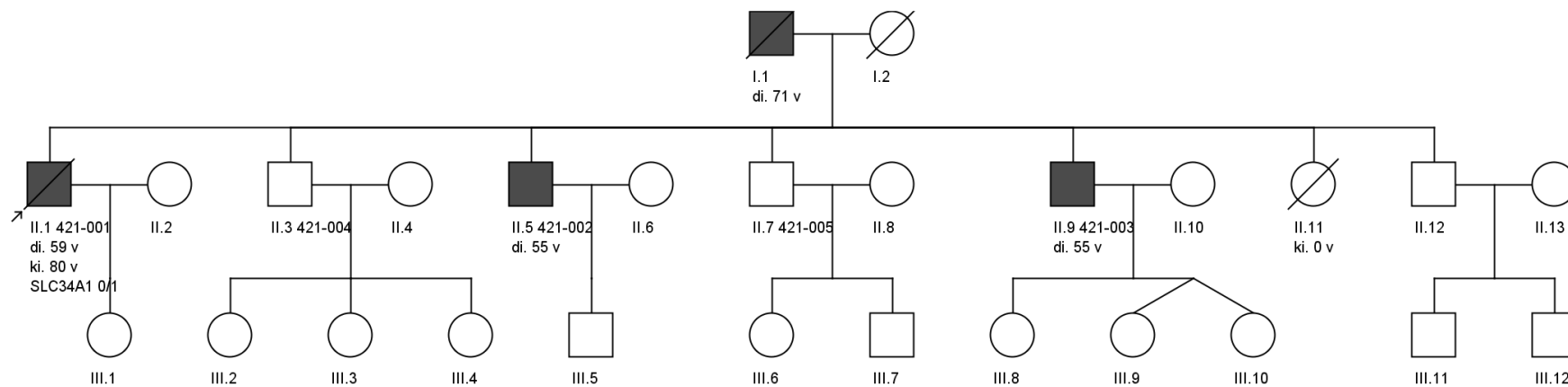
408



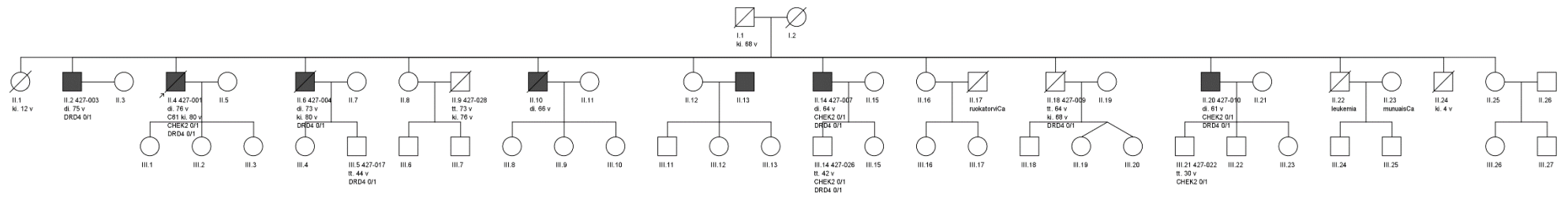
413



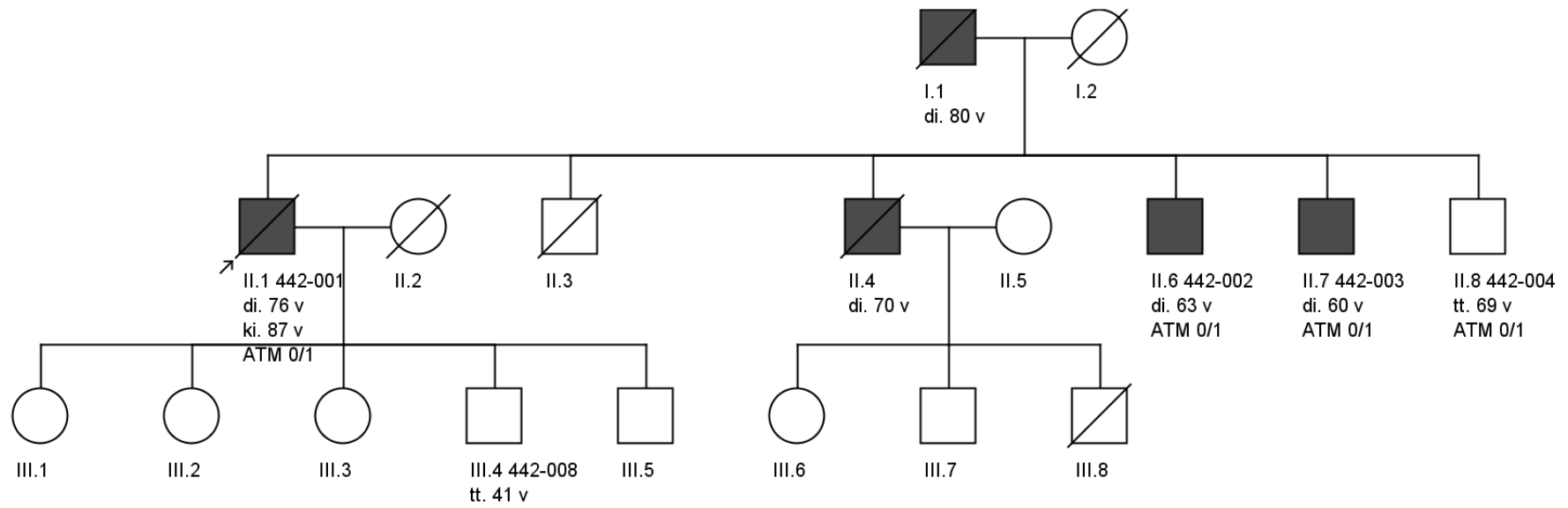
421



427



442

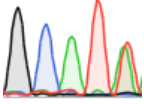
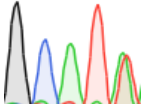
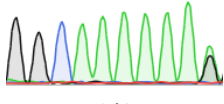


## Liite 2. Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden sekvensointitulokset

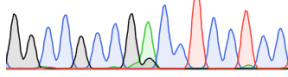
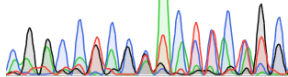
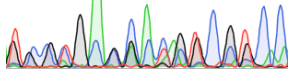
Sekvensointitulokset geenikohtaisesti eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Geenin lyhenne, SNP rs-numero, kromosomisijainti ja genominen sijainti, mutaatiotyyppi, referenssi- ja alternative-sekvenssit, käytetty aluke, näytenumero, sekvenssikuva ja genotyyppi ilmenevät taulukosta. Näytenumero koostuu perhenumerosta ja liukuvasta yksilönumerosta. Genotyyppi 0/0 kertoo homotsygootista alleelistä referenssiä kohtaan, 0/1 kertoo variantin olevan heterotsygootti ja 1/1 homotsygootti vaihtoehtoista alleelia kohtaan. VT on villityyppi eli referenssisekvenssin kaltainen. Indeksinäytteiden numerot merkitty lihavoimalla. SnapGene Viewer-ohjelma ei analysoi tuplasekvenssiä, jonka vuoksi kuvan yläpuolella esiintyvä kirjoitettu sekvenssi ei pidä paikkaansa. Vihreä sekvenssiipiikki edustaa adeniinia (A), musta guaniinia (G), sininen sytosiinia (C) ja punainen tymiinia (T).

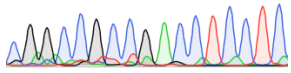
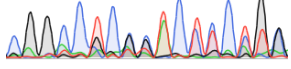
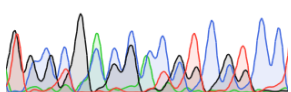
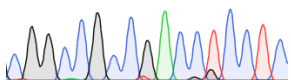
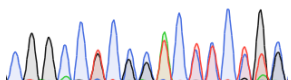
A.) Frameshift-mutaation sisältävät geenivariantit. B.) Stop-loss-mutaation sisältävät geenivariantit. C.) Inframe-variantin sisältävät geenit.

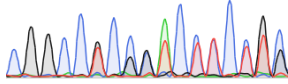
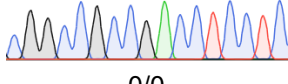
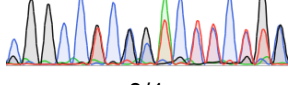
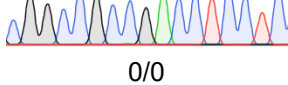
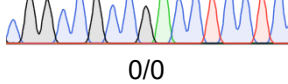
### A.

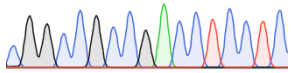
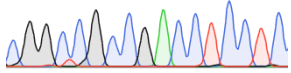
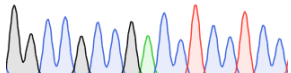
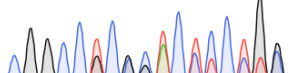
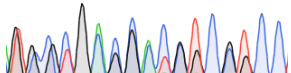
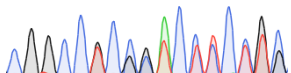
| Geeni        | SNP rs-numero | Positio      | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke            | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|--------------|---------------|--------------|---|---|
| <i>PEX19</i> | rs267608186   | 1:160280077  | insertio A>AT<br><br>ref. GC <b>A</b> TA<br>alt. GC <b>AT</b> T<br><br>F            | <b>051-001</b><br>G C A T T<br><br>0/1         |
| <i>PEX19</i> | rs267608186   | 1:160280077  | insertio A>AT<br><br>ref. GC <b>A</b> TA<br>alt. GC <b>AT</b> T<br><br>F            | 051-002<br>G C A T A<br><br>0/1                |
| <i>ATM</i>   | rs773570504   | 11:108326152 | insertio C>CA<br><br>ref. GG <b>C</b> AAAAAAG<br>alt. GG <b>CA</b> AAAAAAA<br><br>F | <b>442-001</b><br>G G C A A A A A A<br><br>0/1 |

| Geeni       | SNP rs-numero | Positio      | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke  | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|---------------|--------------|---|--|
| <i>ATM</i>  | rs773570504   | 11:108326152 | insertio C>CA<br><br>ref. GG <b>C</b> AAAAAAG<br>alt. GG <b>CA</b> AAAAAAA<br><br>F                                 | 442-002<br>G G <b>C A A A A A A A</b><br><br>0/1                        |
| <i>ATM</i>  | rs773570504   | 11:108326152 | insertio C>CA<br><br>ref. GG <b>C</b> AAAAAAG<br>alt. GG <b>CA</b> AAAAAAA<br><br>F                                 | 442-003<br>G G <b>C A A A A A A A</b><br><br>0/1                        |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536    | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>CG <b>G</b> CCGCGACCTCCTC<br>alt.<br>CG <b>G</b> CCTCGCTCTCCTGG<br><br>F | <b>015-001</b><br>C G G <b>C C T C G A C C C C C G C</b><br><br>0/1     |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536    | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>GG <b>C</b> CGCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> CC<br><br>R | <b>015-002</b><br>T C C T <b>G A G C C C G T C G G C C</b><br><br>0/1 |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536    | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>GG <b>C</b> CGCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> CC<br><br>R | <b>015-003</b><br>T C G T <b>G A G C C T G G C G G C C</b><br><br>0/1 |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536    | VT<br><br>ref.<br>GG <b>C</b> CGCGACCTCCTCC   | <b>153-001</b><br>G G C C G C C G <b>A C C T C C T C C</b><br><br>0/0 |

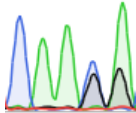
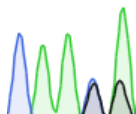
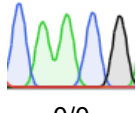
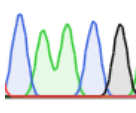
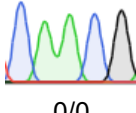
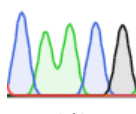
| Geeni       | SNP rs-numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------------|---------------|-----------|--|---|
|             |               |           | alt.<br>TCGTGAGCCTGGCGGCC  |   |
|             |               |           | R  |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G  | <b>153-005</b><br>C G G C C G C C C A C C C C G C<br><br>0/1         |
|             |               |           | ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC   |   |
|             |               |           | alt.<br>CGCCTCGCTCTCCTGG   |   |
|             |               |           | F  |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT   | <b>153-006</b><br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0       |
|             |               |           | ref.<br>GGCCGCGACCTCCTCC   |   |
|             |               |           | alt.<br>TCGTGAGCCTGGCGGCC  |   |
|             |               |           | R  |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G  | <b>275-001</b><br>C G G C C T C C C G A C C T C C C G C<br><br>0/1 |
|             |               |           | ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC   |   |
|             |               |           | alt.<br>CGCCTCGCTCTCCTGG   |   |
|             |               |           | F  |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT   | <b>275-004</b><br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0     |
|             |               |           | ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC   |   |
|             |               |           | alt.<br>CGCCTCGCTCTCCTGG   |   |
|             |               |           | F  |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G  | <b>275-005</b><br>T C G T G C C A C G G C G T C C<br><br>0/1       |
|             |               |           | ref.<br>GGCCGCGACCTCCTCC   |   |
|             |               |           | alt.<br>TCGTGAGCCTGGCGGCC  |   |

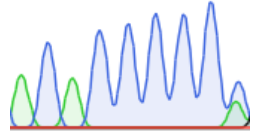
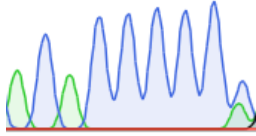
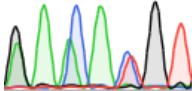
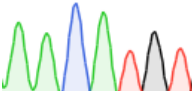
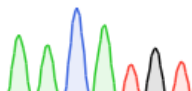
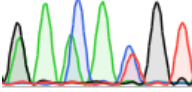
| Geeni       | SNP rs-numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                               | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|---------------|-----------|--|--|
|             |               |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCTC</b><br>alt.<br>CG <b>GCTCGCTCTCCTGG</b>                            | 275-012<br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0   |
|             |               |           | F  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCTC</b><br>alt.<br>CG <b>GCTCGCTCTCCTGG</b>  | 306-001<br>C G G C C T C C C T C T C C T G G<br><br>0/1   |
|             |               |           | F  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCTCC</b><br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 375-001<br>G G C C G A C C A C G T C G T C C<br><br>0/1 |
|             |               |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCTC</b><br>alt.<br>CG <b>GCTCGCTCTCCTGG</b>                            | 375-002<br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0 |
|             |               |           | F  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCTC</b><br>alt.<br>CG <b>GCTCGCTCTCCTGG</b>  | 375-003<br>C G G C C T C C C A C T C C T G C<br><br>0/1 |
|             |               |           | F  |  |

| Geeni       | SNP rs-numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                                     | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------------|---------------|-----------|--|---|
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCT</b> C<br>alt.<br>CG <b>G</b> CCTCGCTCTCCTGG | <b>393-001</b><br>C G G C C G C C C A C C T C C G C<br><br>0/1   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br><br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCT</b> C<br>alt.<br>CG <b>G</b> CCTCGCTCTCCTGG                           | <b>393-002</b><br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCT</b> C<br>alt.<br>CG <b>G</b> CCTCGCTCTCCTGG | <b>396-001</b><br>C G G C C T C C G A C C T C C G C<br><br>0/1 |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br><br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCT</b> C<br>alt.<br>CG <b>G</b> CCTCGCTCTCCTGG                           | <b>396-003</b><br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0 |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br><br>ref.<br>CG <b>GCCGCCGACCTCCT</b> C<br>alt.<br>CG <b>G</b> CCTCGCTCTCCTGG                           | <b>396-008</b><br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0 |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT   | <b>400-002</b>  |

| Geeni       | SNP rs-numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke             | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|---------------|-----------|--|--|
|             |               |           | ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC<br>alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG                                | C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0              |
|             |               |           | F  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br>ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC<br>alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG                          | 400-006<br>C G G C C G C C G A C C T C C T C<br><br>0/0   |
|             |               |           | F  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | VT<br>ref.<br>GGCCGCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCGGCC                          | 408-001<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0   |
|             |               |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G<br>ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC<br>alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG | 408-002<br>C G G C C T C C C T C T C C T G G<br><br>0/1 |
|             |               |           | F  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G<br>ref.<br>GGCCGCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCGGCC | 408-003<br>G G C C G A C C A C G T C G T C C<br><br>0/1 |
|             |               |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842   | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCGACCTCCT>G<br>ref.<br>CGGCCGCGACCTCCTC                              | 427-001<br>C G G C C G C C G A C C T C C G C<br><br>0/1 |

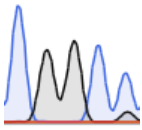
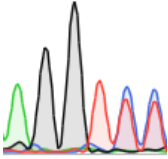
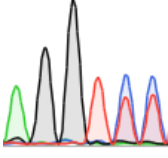
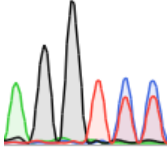
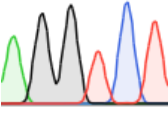
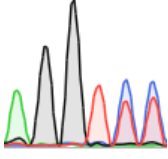
| Geeni        | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|--------------|---------------|-------------|--|--|
|              |               |             | alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG  |  |
|              |               |             | F  |  |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842   | 11:637536   | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G   | 427-003<br>C G G C C T C C G A C C C C G C<br><br>0/1     |
|              |               |             | ref.<br>CGGCCGCCGACCTCCTC  |  |
|              |               |             | alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG  |  |
|              |               |             | F  |  |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842   | 11:637536   | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G   | 427-004<br>C G G C C T C C C A C C C T G C<br><br>0/1     |
|              |               |             | ref.<br>CGGCCGCCGACCTCCTC  |  |
|              |               |             | alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG  |  |
|              |               |             | F  |  |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842   | 11:637536   | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G   | 427-007<br>C G G C C G C C G A C C T C C G C<br><br>0/1 |
|              |               |             | ref.<br>CGGCCGCCGACCTCCTC  |  |
|              |               |             | alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG  |  |
|              |               |             | F  |  |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842   | 11:637536   | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G   | 427-010<br>C G G C C T C C C T C T C T G G<br><br>0/1   |
|              |               |             | ref.<br>CGGCCGCCGACCTCCTC  |  |
|              |               |             | alt.<br>CGGCCTCGCTCTCCTGG  |  |
|              |               |             | F  |  |
| <i>SCYL1</i> | rs755131489   | 11:65526146 | deleetio AC>A  | 062-001  |
|              |               |             | ref. CA <b>AC</b> G  |  |
|              |               |             | alt. CA <b>AG</b> A  |  |

| Geeni | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------|---------------|-------------|--|---|
|       |               |             | F  | CAAC A<br><br>0/1              |
| SCYL1 | rs755131489   | 11:65526146 | deleetio AC>A<br>ref. CA <b>AC</b> G<br>alt. CA <b>AG</b> A<br>F         | 062-003<br>CAAC A<br><br>0/1   |
| SCYL1 | rs755131489   | 11:65526146 | VT<br>ref. CA <b>AC</b> G<br>alt. CA <b>AG</b> A<br>F                    | 062-004<br>CAAC G<br><br>0/0  |
| SCYL1 | rs755131489   | 11:65526146 | VT<br>ref. CA <b>AC</b> G<br>alt. CA <b>AG</b> A<br>F                    | 062-007<br>CAAC G<br><br>0/0 |
| SCYL1 | rs755131489   | 11:65526146 | VT<br>ref. CA <b>AC</b> G<br>alt. CA <b>AG</b> A<br>F                    | 062-010<br>CAAC G<br><br>0/0 |
| SCYL1 | rs755131489   | 11:65526146 | VT<br>ref. CA <b>AC</b> G<br>alt. CA <b>AG</b> A<br>F                    | 062-018<br>CAAC G<br><br>0/0 |
| GJB2  | rs80338939    | 13:20189546 | deleetio AC>A  | 082-001   |

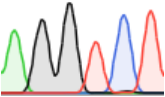
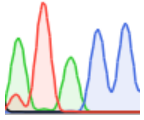
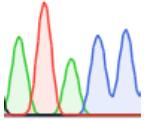
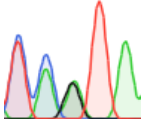
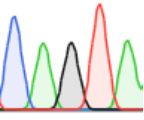
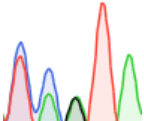
| Geeni             | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke       | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------------------|---------------|-------------|--|---|
|                   |               |             | ref. AC <b>A</b> CCCCC<br>alt. AC <b>A</b> CCCCA<br><br>F                      | A C A C C C C C C<br><br>0/1                   |
| <i>GJB2</i>       | rs80338939    | 13:20189546 | deleetio AC>A<br><br>ref. AC <b>A</b> CCCCC<br>alt. AC <b>A</b> CCCCA<br><br>F | <b>082-002</b><br>A C A C C C C C C<br><br>0/1 |
| <i>ARHGA P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | deleetio CAT>C<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R | <b>308-001</b><br>G A C A C G T<br><br>0/1    |
| <i>ARHGA P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | VT<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R             | 308-002<br>A A C A T G T<br><br>0/0          |
| <i>ARHGA P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | VT<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R             | 308-005<br>A A C A T G T<br><br>0/0          |
| <i>ARHGA P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | deleetio CAT>C<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R | 308-006<br>G A C A C G T<br><br>0/1          |
| <i>ARHGA P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | VT   | 308-007   |

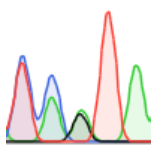
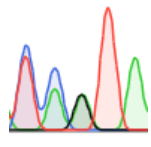
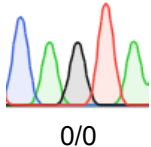
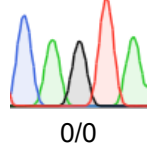
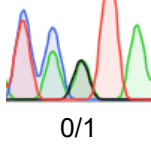
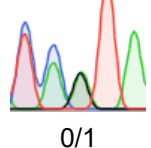
| Geeni                       | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi           |
|-----------------------------|---------------|-------------|---|--|
|                             |               |             | ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R                                | A A C A T G T<br><br>0/0                     |
| <i>ARHGA</i><br><i>P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | deleetio CAT>C<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R          | 215-004<br>G A C A C G T<br><br>0/1          |
| <i>ARHGA</i><br><i>P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | deleetio CAT>C<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R          | <b>215-005</b><br>G A C A C G T<br><br>0/1   |
| <i>ARHGA</i><br><i>P11A</i> | rs555387669   | 15:32637142 | VT<br><br>ref. AAC <b>C</b> ATGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R                      | 215-006<br>A A C A T G T<br><br>0/0          |
| <i>SORD</i>                 | rs55901542    | 15:45069018 | deleetio CG>C<br><br>ref. CAC <b>G</b> GGGG<br>alt. CAC <b>G</b> GGGC<br><br>F          | <b>235-002</b><br>C A C G G G G G<br><br>0/1 |
| <i>DUOX2</i>                | rs530719719   | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br><br>ref. TGA <b>TGAAC</b> G A<br>alt. CGAGT <b>GAT</b> G A<br><br>R | 215-004<br>T G A T G G A C G A<br><br>0/1    |
| <i>DUOX2</i>                | rs530719719   | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br><br>ref. TGA <b>TGAAC</b> G A                                       | <b>215-005</b>                               |

| Geeni        | SNP rs-numero    | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi |
|--------------|------------------|-------------|--|------------------------------------|
|              |                  |             | alt. CGAGTGATGA  | T G A T G A A C G A<br>0/1         |
|              |                  |             | R  |                                    |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719      | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T   | 215-006                            |
|              |                  |             | ref. TGATGAACGA<br>alt. CGAGTGATGA                                       | T G A T G G A C G A<br>0/1         |
|              |                  |             | R  |                                    |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719      | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T   | 413-001                            |
|              |                  |             | ref. TGATGAACGA<br>alt. CGAGTGATGA                                       | T G A T G G A T G A<br>0/1         |
|              |                  |             | R  |                                    |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719      | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T   | 413-002                            |
|              |                  |             | ref. TGATGAACGA<br>alt. CGAGTGATGA                                       | T G A G T G A T G A<br>0/1         |
|              |                  |             | R  |                                    |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719      | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T   | 413-003                            |
|              |                  |             | ref. TGATGAACGA<br>alt. CGAGTGATGA                                       | C G A T G G A C G A<br>0/1         |
|              |                  |             | R  |                                    |
| <i>BPTF</i>  | rs159805011<br>8 | 17:67825971 | VT   | 019-001                            |
|              |                  |             | ref. CGGCC<br>alt. GGCCC   | C G T C C<br>0/0                   |
|              |                  |             | R  |                                    |
| <i>BPTF</i>  | rs159805011<br>8 | 17:67825971 | VT   | 019-002                            |

| Geeni         | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke  | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|---------------|---------------|-------------|---|---|
|               |               |             | ref. CGGCC<br>alt. GGCCC<br><br>R   | C G G C C<br><br>0/0                       |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F | 051-001<br>A G G T C C<br><br>0/1          |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F | 051-002<br>A G G T C C<br><br>0/1         |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F | <b>106-002</b><br>A G G T C C<br><br>0/1 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F             | 106-005<br>A G G T C T<br><br>0/0        |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F | 215-004<br>A G G T C C<br><br>0/1        |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G  | <b>215-005</b>  |

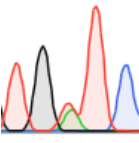
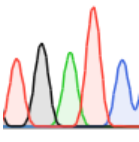
| Geeni         | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke  | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi       |
|---------------|---------------|-------------|---|--|
|               |               |             | ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F                       | A G G T C C<br><br>0/1                   |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F             | 215-006<br>A G G T C T<br><br>0/0        |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F | <b>283-004</b><br>A G G T T T<br><br>0/1 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F             | 283-009<br>A G G T C T<br><br>0/0        |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F             | 283-010<br>A G G T C T<br><br>0/0        |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br><br>ref. AG <b>GTCT</b><br>alt. AG <b>GTTC</b><br><br>F | <b>393-001</b><br>A G G T C C<br><br>0/1 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698   | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>GTCT</b>   | 393-002                                  |

| Geeni        | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|--------------|---------------|-------------|--|---|
|              |               |             | alt. AG <b>G</b> TTC   | A G G T C T<br><br>0/0                   |
| <i>MSH6</i>  | rs267608078   | 2:47803500  | VT<br>ref. AT <b>A</b> CC<br>alt. T <b>A</b> CC                          | <b>019-001</b><br>A T A C C<br><br>0/0   |
| <i>MSH6</i>  | rs267608078   | 2:47803500  | VT<br>ref. AT <b>A</b> CC<br>alt. T <b>A</b> CC                          | 019-002<br>A T A C C<br><br>0/0         |
| <i>CHEK2</i> | rs555607708   | 22:28695868 | deleetio AG>A<br>ref. C <b>A</b> GTA<br>alt. TC <b>A</b> TA              | 001-004<br>C C A T A<br><br>0/1        |
| <i>CHEK2</i> | rs555607708   | 22:28695868 | VT<br>ref. C <b>A</b> GTA<br>alt. TC <b>A</b> TA                         | 001-014<br>C A G T A<br><br>0/0        |
| <i>CHEK2</i> | rs555607708   | 22:28695868 | deleetio AG>A<br>ref. C <b>A</b> GTA<br>alt. TC <b>A</b> TA              | <b>351-001</b><br>C C A T A<br><br>0/1 |
| <i>CHEK2</i> | rs555607708   | 22:28695868 | deleetio AG>A  | 351-002   |

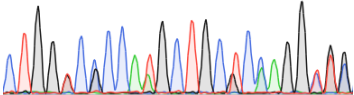
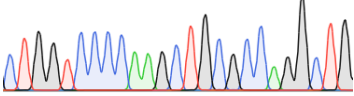
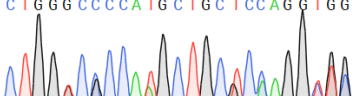
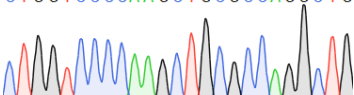
| Geeni | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------|---------------|-------------|--|---|
|       |               |             | ref. CAGTA<br>alt. TCATA<br><br>R  | C C A T A<br><br>0/1                   |
| CHEK2 | rs555607708   | 22:28695868 | deleetio AG>A<br><br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA<br><br>R                   | <b>427-001</b><br>C C A T A<br><br>0/1 |
| CHEK2 | rs555607708   | 22:28695868 | VT<br><br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA<br><br>R                              | 427-003<br>C A G T A<br><br>0/0       |
| CHEK2 | rs555607708   | 22:28695868 | VT<br><br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA<br><br>R                              | 427-004<br>C A G T A<br><br>0/0      |
| CHEK2 | rs555607708   | 22:28695868 | deleetio AG>A<br><br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA<br><br>R                   | 427-007<br>C C A T A<br><br>0/1      |
| CHEK2 | rs555607708   | 22:28695868 | deleetio AG>A<br><br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA<br><br>R                   | 427-010<br>C C A T A<br><br>0/1      |
| EYS   | rs528919874   | 6:63721375  | deleetio TTCTGCATG>T<br><br>ref. TTTCTGCATGTG                            | <b>359-001</b>  |

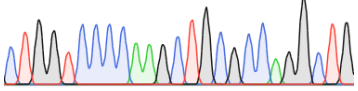
| Geeni      | SNP rs-numero | Positio    | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi |
|------------|---------------|------------|--|------------------------------------|
|            |               |            | alt. CACCTCCAT <b>TTG</b>  | C T T C T G C A T G T G<br>0/1     |
|            |               |            | R  |                                    |
| <i>EYS</i> | rs528919874   | 6:63721375 | deleetio TTCTGCATG>T   | 359-002                            |
|            |               |            | ref. <b>TTTCTGCATG</b> TG  | C T T C T G C A T G T G            |
|            |               |            | alt. CACCTCCAT <b>TTG</b>  | 0/1                                |
|            |               |            | R  |                                    |
| <i>EYS</i> | rs528919874   | 6:63721375 | VT   | 359-005                            |
|            |               |            | ref. <b>TTTCTGCATG</b> TG  | T T T C T G C A T G T G            |
|            |               |            | alt. CACCTCCAT <b>TTG</b>  | 0/0                                |
|            |               |            | R  |                                    |

## B.

| Geeni        | SNP rs- numero | Positio     | Stop-loss-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|--------------|----------------|-------------|---|--|
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | SNP A>T<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R      | 402-001<br>T G T T C<br><br>0/1   |
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | SNP A>T<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R      | 402-003<br>T G T T C<br><br>0/1   |
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | VT<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R           | 402-022<br>T G A T C<br><br>0/0 |

# C.

| Geeni   | SNP rs-numero | Positio     | Inframe-variantti, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke   | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|---------|---------------|-------------|--|--|
| SLC34A1 | rs876661296   | 5:177386231 | deleetio<br>GGTCCCCAAGCTGCGC<br>CAGGCT>G<br><br>ref.<br>CTGGTCCCCAAGCTGCG<br>CCAGGCTG<br><br>alt.<br>CTGGGCGCCATGCTGCT<br>CAAGGTGC | <b>106-002</b><br>CTGGGCCCCATGCTGCTCCAAGGTTG<br><br>0/1   |
| SLC34A1 | rs876661296   | 5:177386231 | VT<br><br>ref.<br>CTGGTCCCCAAGCTGCG<br>CCAGGCTG<br><br>alt.<br>CTGGGCGCCATGCTGCT<br>CAAGGTGC                                       | <b>106-005</b><br>CTGGTCCCCAAGCTGCGCCAGGCTG<br><br>0/0   |
| SLC34A1 | rs876661296   | 5:177386231 | deleetio<br>GGTCCCCAAGCTGCGC<br>CAGGCT>G<br><br>ref.<br>CTGGTCCCCAAGCTGCG<br>CCAGGCTG<br><br>alt.<br>CTGGGCGCCATGCTGCT<br>CAAGGTGC | <b>421-001</b><br>CTGGGCCCCATGCTGCTCCAAGGTTG<br><br>0/1 |
| SLC34A1 | rs876661296   | 5:177386231 | VT<br><br>ref.<br>CTGGTCCCCAAGCTGCG<br>CCAGGCTG<br><br>alt.<br>CTGGGCGCCATGCTGCT<br>CAAGGTGC                                       | <b>421-002</b><br>CTGGTCCCCAAGCTGCGCCAGGCTG<br><br>0/0  |

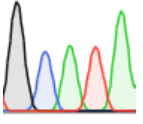
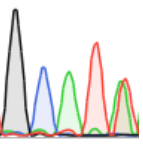
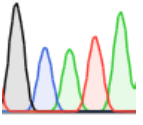
| Geeni          | SNP rs-numero | Positio     | Inframe-variantti, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                      | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|----------------|---------------|-------------|---|---|
|                |               |             | F   |   |
| <i>SLC34A1</i> | rs876661296   | 5:177386231 | VT<br><br>ref.<br>CTGGTCCCAAGCTGCG<br>CCAGGCTG<br><br>alt.<br>CTGGGCGCCATGCTGCT<br>CAAGGTGC | 421-003<br>CTGGTCCCAAGCTGCGCCAGGCTG<br><br>0/0 |
|                |               |             | F   |   |

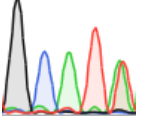
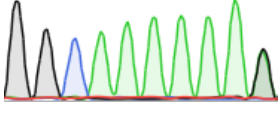
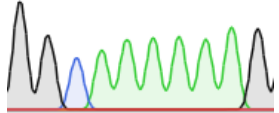
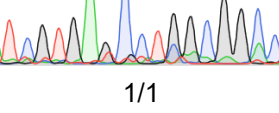
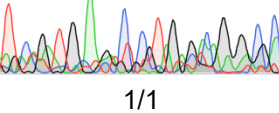
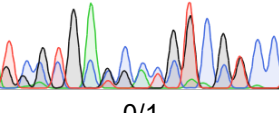
### Liite 3. Terveiden yksilöiden sekvensointitulokset

Sekvensointitulokset geenikohtaisesti terveillä yksilöillä. Geenin lyhenne, SNP rs-numero, kromosomisijainti ja genomisen sijainti, mutaatiotyyppi, referenssi- ja alternative-sekvenssit, käytetty alue, näyttenumero, sekvenssikuva ja genotyyppi ilmenevät taulukosta. Näyttenumero koostuu perhenumerosta ja liukuvasta yksilönumerosta. Genotyyppi 0/0 kertoo homotsygoottista alleelistä referenssiä kohtaan, 0/1 kertoo variantin olevan heterotsygootti ja 1/1 homotsygootti vaihtoehtoista alleelia kohtaan. VT on villityyppi eli referenssisekvenssin kaltainen. SnapGene Viewer-ohjelma ei analysoi tuplasekvenssiä, jonka vuoksi kuvan yläpuolella esiintyvä kirjoitettu sekvenssi ei pidä paikkaansa. Vihreä sekvenssiipikki edustaa adeniinia (A), musta guaniinia (G), sininen sytosiinia (C) ja punainen tyymiinia (T).

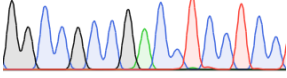
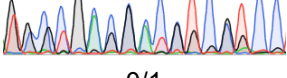
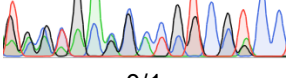
A.) Frameshift-mutaation sisältävät geenivariantit. B.) Stop-loss-mutaation sisältävät geenivariantit.

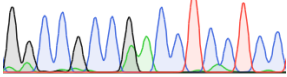
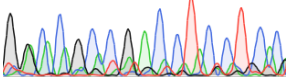
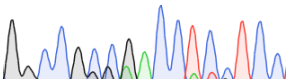
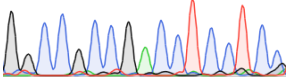
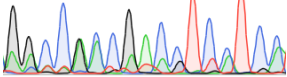
#### A.

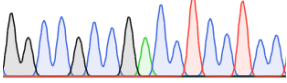
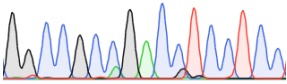
| Geeni        | SNP rs-numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), alue  | Näyttenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|--------------|---------------|-------------|--|--|
| <i>PEX19</i> | rs267608186   | 1:160280077 | VT<br><br>ref. GC <b>A</b> TA<br>alt. GC <b>A</b> TT<br><br>F            | 051-008<br>G C A T A<br><br>0/0 |
| <i>PEX19</i> | rs267608186   | 1:160280077 | insertio A>AT<br><br>ref. GC <b>A</b> TA<br>alt. GC <b>A</b> TT<br><br>F | 051-014<br>G C A T T<br><br>0/1 |
| <i>PEX19</i> | rs267608186   | 1:160280077 | VT<br><br>ref. GC <b>A</b> TA<br>alt. GC <b>A</b> TT<br><br>F            | 051-018<br>G C A T A<br><br>0/0 |

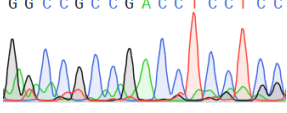
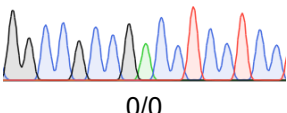
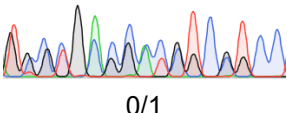
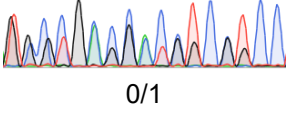
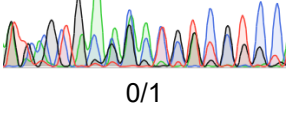
| Geeni        | SNP rs- numero | Positio      | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                                   | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|--------------|----------------|--------------|--|--|
| <i>PEX19</i> | rs267608186    | 1:160280077  | insertio A>AT<br><br>ref. GC <b>A</b> TA<br>alt. GC <b>AT</b> T<br><br>F                                   | 051-019<br>G C A T A<br><br>0/1                           |
| <i>ATM</i>   | rs773570504    | 11:108326152 | insertio C>CA<br><br>ref. GGC <b>A</b> AAAAAAG<br>alt. GGC <b>CA</b> AAAAAAA<br><br>F                      | 442-004<br>G G C A A A A A A G<br><br>0/1                 |
| <i>ATM</i>   | rs773570504    | 11:108326152 | VT<br><br>ref. GGC <b>A</b> AAAAAAG<br>alt. GGC <b>CA</b> AAAAAAA<br><br>F                                 | 442-008<br>G G C A A A A A A G<br><br>0/0                |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842    | 11:637536    | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>GCCGCCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> C<br><br>R | 015-005<br>T C G T G G C C T G G C G G C C<br><br>1/1   |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842    | 11:637536    | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>GCCGCCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> C<br><br>R | 015-006<br>T C G T G A G C C T G G C G G C C<br><br>1/1 |
| <i>DRD4</i>  | rs587776842    | 11:637536    | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>GCCGCCGACCTCCTCC<br><br>R                                      | 015-009<br>T C G T G A G C C C G T C G T C C<br><br>0/1 |

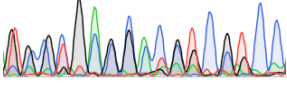
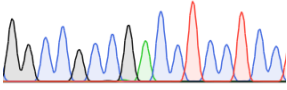
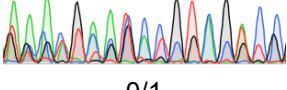
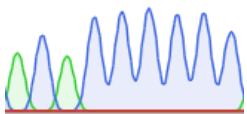


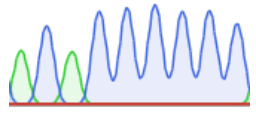
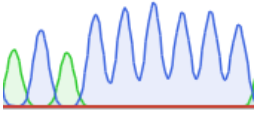
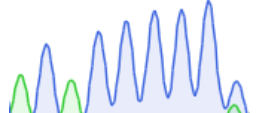
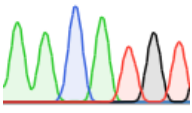
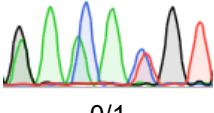
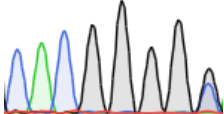
| Geeni       | SNP rs- numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                                | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------------|----------------|-----------|---|---|
|             |                |           | R   |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                           | 275-015<br>GGCCG <b>CA</b> CCCTCCTCC<br><br>0/0    |
|             |                |           | R   |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 275-016<br>GGCCG <b>CA</b> CCCGTCTCC<br><br>0/1    |
|             |                |           | R   |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 306-002<br>GGCCG <b>CA</b> CCCCGTCTCC<br><br>0/1 |
|             |                |           | R   |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 306-004<br>TGG <b>CA</b> CCCGTCTCC<br><br>0/1    |
|             |                |           | R   |   |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 306-005<br>GGCCG <b>CA</b> CCCTCCTCC<br><br>0/1  |

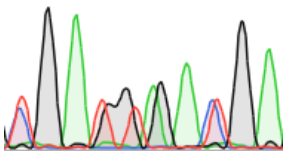
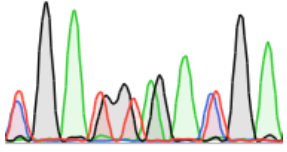
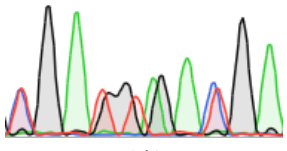
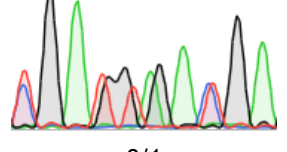
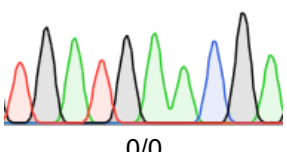
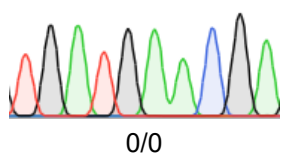
| Geeni       | SNP rs- numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke   | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|----------------|-----------|--|--|
|             |                |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>G</b> CCG <b>C</b> CGAC <b>C</b> TC <b>C</b> TC <b>C</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGC <b>C</b> CTGGCG <b>G</b> CC | 375-007<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0   |
|             |                |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>G</b> CCG <b>C</b> CGAC <b>C</b> TC <b>C</b> TC <b>C</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGC <b>C</b> CTGGCG <b>G</b> CC | 375-009<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0   |
|             |                |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>G</b> CCG <b>C</b> CGAC <b>C</b> TC <b>C</b> TC <b>C</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGC <b>C</b> CTGGCG <b>G</b> CC | 375-011<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0 |
|             |                |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>G</b> CCG <b>C</b> CGAC <b>C</b> TC <b>C</b> TC <b>C</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGC <b>C</b> CTGGCG <b>G</b> CC | 375-016<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0 |
|             |                |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>G</b> CCG <b>C</b> CGAC <b>C</b> TC <b>C</b> TC <b>C</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGC <b>C</b> CTGGCG <b>G</b> CC | 375-018<br>G G C C A C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0 |
|             |                |           | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT   | 393-007  |

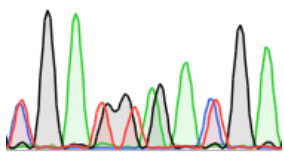
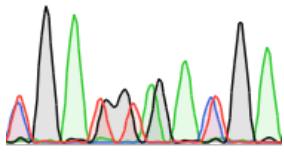
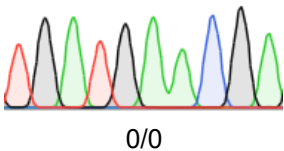
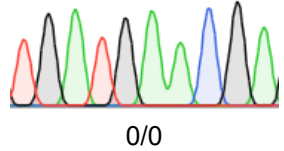
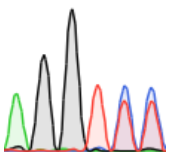
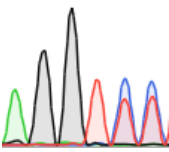
| Geeni       | SNP rs- numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                                | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|----------------|-----------|---|--|
|             |                |           | ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                                 | G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0                |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 393-009<br>C C C G A A C A C G T C C T C C<br><br>0/1       |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                           | 393-011<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0    |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                           | 393-015<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0   |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 396-002<br>. T C G C G A C C C C G T C G T C C<br><br>0/1 |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                           | 400-003<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0   |

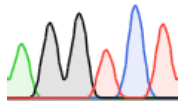
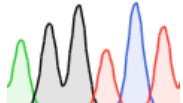
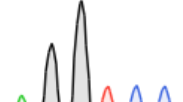
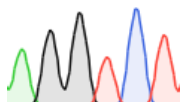
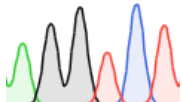
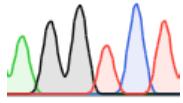
| Geeni       | SNP rs- numero | Positio   | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                                    | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|----------------|-----------|---|--|
|             |                |           | alt.<br>TCGTGAGCCTGGCGGCC   |  |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br><br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                           | 400-011<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0     |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | VT<br><br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b>                           | 408-010<br>G G C C G C C G A C C T C C T C C<br><br>0/0     |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 408-012<br>. T G C C G A C C A C G T C G T C C<br><br>0/1 |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 408-014<br>G G C C G C C C A C C T C C T C C<br><br>0/1   |
|             |                |           | R   |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536 | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>G <b>GCCGCCGACCTCCT</b> CC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>GCC</b> | 427-009<br>A G C C G A A C A C G T C G T C C<br><br>0/1   |
|             |                |           | R   |  |

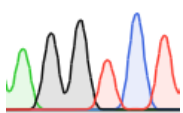
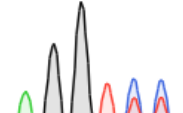
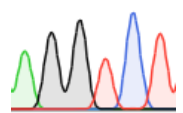
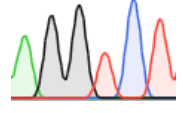
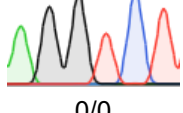
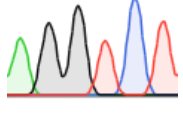
| Geeni       | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke                                     | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------------|----------------|-------------|--|--|
|             |                |             | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536   | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>G <b>G</b> CCGCCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> CC | 427-017<br>GGCCGAGCACGTCGTCC<br><br>0/1                               |
|             |                |             | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536   | VT<br><br>ref.<br>G <b>G</b> CCGCCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> CC                           | 427-022<br>GGCCGCCGACCTCCTCC<br><br>0/0                               |
|             |                |             | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536   | deleetio<br>GCCGCCGACCTCCT>G<br><br>ref.<br>G <b>G</b> CCGCCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> CC | 427-026<br>AAACGAAACCCGTCCGACC<br><br>0/1                           |
|             |                |             | R  |  |
| <i>DRD4</i> | rs587776842    | 11:637536   | VT<br><br>ref.<br>G <b>G</b> CCGCCGACCTCCTCC<br>alt.<br>TCGTGAGCCTGGCG <b>G</b> CC                           | 427-028<br>GGCCGCCGACCTCCTCC<br><br>0/0                             |
|             |                |             | R  |  |
| <i>GJB2</i> | rs80338939     | 13:20189546 | VT<br><br>ref. AC <b>A</b> CCCCC<br>alt. AC <b>A</b> CCCCA   | 082-003<br>A <b>C</b> A <b>C</b> CC <b>C</b> CC <b>C</b><br><br>0/0 |
| <i>GJB2</i> | rs80338939     | 13:20189546 | VT   | 082-004  |

| Geeni             | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke   | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|-------------------|----------------|-------------|--|---|
|                   |                |             | ref. AC <b>A</b> CCCCC<br>alt. AC <b>A</b> CCCCA<br><br>F                  | ACA C C C C C C<br><br>0/0             |
| <i>GJB2</i>       | rs80338939     | 13:20189546 | VT<br>ref. AC <b>A</b> CCCCC<br>alt. AC <b>A</b> CCCCA<br><br>F            | 082-005<br>ACA C C C C C C<br><br>0/0  |
| <i>GJB2</i>       | rs80338939     | 13:20189546 | deleetio AC>A<br>ref. AC <b>A</b> CCCCC<br>alt. AC <b>A</b> CCCCA<br><br>F | 082-006<br>ACA C C C C C C<br><br>0/1 |
| <i>ARHGAP 11A</i> | rs555387669    | 15:32637142 | VT<br>ref. AAC <b>A</b> TGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R              | 215-001<br>AA C A T G T<br><br>0/0   |
| <i>ARHGAP 11A</i> | rs555387669    | 15:32637142 | deleetio CAT>C<br>ref. AAC <b>A</b> TGT<br>alt. GAA <b>A</b> CGT<br><br>R  | 215-002<br>G A C A C G T<br><br>0/1  |
| <i>SORD</i>       | rs55901542     | 15:45069018 | deleetio CG>C<br>ref. CAC <b>G</b> GGGG<br>alt. CAC <b>G</b> GGGC<br><br>F | 235-001<br>CAC G G G G G<br><br>0/1  |
| <i>DUOX2</i>      | rs530719719    | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T   | 215-001   |

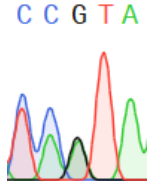
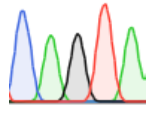
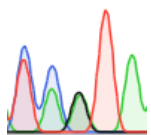
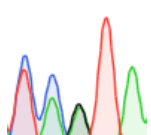
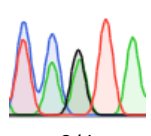
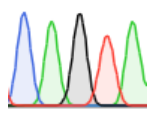
| Geeni        | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke  | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|--------------|----------------|-------------|---|--|
|              |                |             | ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGTGAT <b>TGA</b>                     | T G A T G G A T G A<br><br>0/1              |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719    | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGTGAT <b>TGA</b> | 215-002<br>T G A T G A A T G A<br><br>0/1   |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719    | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGTGAT <b>TGA</b> | 413-006<br>C G A T G A A C G A<br><br>0/1  |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719    | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGTGAT <b>TGA</b> | 413-007<br>T G A T G G A C G A<br><br>0/1 |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719    | 15:45101227 | VT<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGTGAT <b>TGA</b>               | 413-008<br>T G A T G A A C G A<br><br>0/0 |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719    | 15:45101227 | VT<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGTGAT <b>TGA</b>               | 413-009<br>T G A T G A A C G A<br><br>0/0 |
| <i>DUOX2</i> | rs530719719    | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA                             | 413-010  |

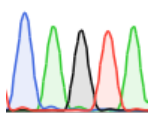
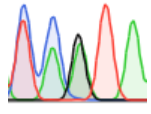
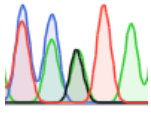
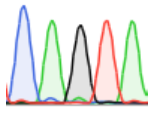
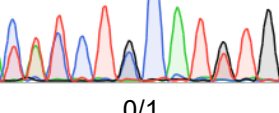
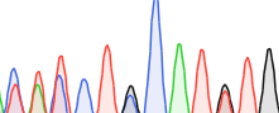
| Geeni         | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi  |
|---------------|----------------|-------------|--|---|
|               |                |             | alt. CGAGT <b>GATGA</b>  | C G A T G G A C G A<br>0/1  |
|               |                |             | R  |    |
| <i>DUOX2</i>  | rs530719719    | 15:45101227 | deleetio TGAAC>T<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGT <b>GATGA</b> | 413-013<br>T G A T G G A C G A<br>0/1   |
|               |                |             | R  |    |
| <i>DUOX2</i>  | rs530719719    | 15:45101227 | VT<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGT <b>GATGA</b>               | 413-017<br>T G A T G A A C G A<br>0/0   |
|               |                |             | R  |   |
| <i>DUOX2</i>  | rs530719719    | 15:45101227 | VT<br>ref. TGAT <b>TGAAC</b> GA<br>alt. CGAGT <b>GATGA</b>               | 413-018<br>T G A T G A A C G A<br>0/0   |
|               |                |             | R  |  |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br>ref. AG <b>GTC</b> T<br>alt. AG <b>G</b> TTC           | 051-008<br>A G G T C C<br>0/1   |
|               |                |             | F  |  |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br>ref. AG <b>GTC</b> T<br>alt. AG <b>G</b> TTC           | 051-014<br>A G G T C C<br>0/1   |
|               |                |             | F  |  |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT   | 051-018   |

| Geeni         | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|---------------|----------------|-------------|--|--|
|               |                |             | ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                             | A G G T C T<br><br>0/0              |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 051-019<br>A G G T C T<br><br>0/0   |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC           | 106-001<br>A G G T C C<br><br>0/1   |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 106-007<br>A G G T C T<br><br>0/0 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 106-008<br>A G G T C T<br><br>0/0 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 106-009<br>A G G T C T<br><br>0/0 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT   | 215-001  |

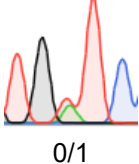
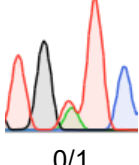
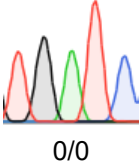
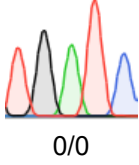
| Geeni         | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|---------------|----------------|-------------|--|--|
|               |                |             | ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                             | A G G T C T<br><br>0/0              |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | deleetio GTC>G<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC           | 215-002<br>A G G T C C<br><br>0/1   |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 283-001<br>A G G T C T<br><br>0/0  |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 283-005<br>A G G T C T<br><br>0/0 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 283-011<br>A G G T C T<br><br>0/0 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC                       | 393-007<br>A G G T C T<br><br>0/0 |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | deleetio GTC>G   | 393-008  |

| Geeni         | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi |
|---------------|----------------|-------------|--|------------------------------------|
|               |                |             | ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC<br><br>F                    | A G G T C C<br><br>0/1             |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC<br><br>F          | 393-009<br>A G G T C T<br><br>0/0  |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC<br><br>F          | 393-011<br>A G G T C T<br><br>0/0  |
| <i>PDE11A</i> | rs202117698    | 2:178104442 | VT<br><br>ref. AG <b>G</b> TCT<br>alt. AG <b>G</b> TTC<br><br>F          | 393-015<br>A G G T C T<br><br>0/0  |
| <i>CHEK2</i>  | rs555607708    | 22:28695868 | VT<br><br>ref. C <b>A</b> GTA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R            | 001-001<br>C A G T A<br><br>0/0    |
| <i>CHEK2</i>  | rs555607708    | 22:28695868 | VT<br><br>ref. C <b>A</b> GTA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R            | 001-003<br>C A G T A<br><br>0/0    |
| <i>CHEK2</i>  | rs555607708    | 22:28695868 | deleetio AG>A  | 001-018                            |

| Geeni | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------|----------------|-------------|--|--|
|       |                |             | ref. C <b>AG</b> TA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R                      | C C G T A<br><br>0/1              |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | VT<br><br>ref. C <b>AG</b> TA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R            | 001-019<br>C A G T A<br><br>0/0   |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | deleetio AG>A<br><br>ref. C <b>AG</b> TA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R | 351-003<br>C C G T A<br><br>0/1  |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | deleetio AG>A<br><br>ref. C <b>AG</b> TA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R | 351-004<br>C C G T A<br><br>0/1 |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | deleetio AG>A<br><br>ref. C <b>AG</b> TA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R | 351-006<br>C C G T A<br><br>0/1 |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | VT<br><br>ref. C <b>AG</b> TA<br>alt. TC <b>A</b> TA<br><br>R            | 427-009<br>C A G T A<br><br>0/0 |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | VT   | 427-017  |

| Geeni | SNP rs- numero | Positio     | Frameshift-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|-------|----------------|-------------|--|--|
|       |                |             | ref. CAGTA<br>alt. TCATA   | C A G T A<br><br>0/0                            |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | deleetio AG>A<br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA                                | 427-022<br>C C G T A<br><br>0/1                 |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | deleetio AG>A<br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA                                | 427-026<br>C C A T A<br><br>0/1                |
| CHEK2 | rs555607708    | 22:28695868 | VT<br>ref. CAGTA<br>alt. TCATA   | 427-028<br>C A G T A<br><br>0/0               |
| EYS   | rs528919874    | 6:63721375  | deleetio TTCTGCATG>T<br>ref. TTCTGCATGTG<br>alt. CACCTCCATTG             | 359-006<br>C T T C T G C A T G T G<br><br>0/1 |
| EYS   | rs528919874    | 6:63721375  | deleetio TTCTGCATG>T<br>ref. TTCTGCATGTG<br>alt. CACCTCCATTG             | 359-007<br>C T T C T G C A T G T G<br><br>0/1 |

## B.

| Geeni        | SNP rs- numero | Positio     | Stop-loss-mutaatio, referenssi- ja alternative-sekvenssi (5'-3'), aluke | Näytenumero, sekvenssi, genotyyppi   |
|--------------|----------------|-------------|---|--|
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | SNP A>T<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R      | 402-005<br>T G T T C<br><br>0/1   |
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | SNP A>T<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R      | 402-006<br>T G T T C<br><br>0/1   |
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | VT<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R           | 402-014<br>T G A T C<br><br>0/0 |
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | VT<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R           | 408-018<br>T G A T C<br><br>0/0 |
| <i>IREB2</i> | rs191113858    | 15:78471774 | VT<br><br>ref. TG <b>A</b> TC<br>alt. TG <b>T</b> TC<br><br>R           | 408-019<br>T G A T C<br><br>0/0 |