

Jarno Helminen

# Syöpägenetiikan perusteiden pelillistäminen sekä pelin vaikutuksen arvioiminen oppimiseen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Jarno Helminen

# Syöpägenetiikan perusteiden pelillistäminen sekä pelin vaikutuksen arvioiminen oppimiseen

Biolääketieteen laitos

Syyslukukausi 2020

Vastuuohjaaja: Minna Kankuri-Tammilehto

Lähiohjaaja: Taneli Väisänen

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELMINEN, JARNO: Syöpägenetiikan perusteiden pelillistäminen sekä pelin vaikutuksen arvioiminen oppimiseen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 15 s., 29 liites.

Biolääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2024

---

Syöpägenetiikan perusteiden osaaminen on keskeistä esimerkiksi yleislääkärille, sillä syöpien syntyyn liittyy keskeisesti geenien ilmentymisen häiriöitä. Yleislääkärin on myös pystyttävä epäilemään perinnöllistä syöpäalttiutta. Syventävän työni tarkoituksena oli vahvistaa tulevien lääkäreiden syöpägenetiikan osaamista. Tavoitteeseen pyrittiin kehittämällä Turun yliopiston lääketieteen opiskelijoille uudenlainen genetiikan perusteiden sekä syöpägenetiikan oppimiseen tarkoitettu oppimismenetelmä, oppimispeli. Osana syventävää työtäni tein kyseisen oppimispelin lääketieteellisen sisällön. Tarkoituksena oli myös kartoittaa oppimispelin vaikutusta oppimiseen ja opiskelijoiden kokemuksia oppimiseleistä. Lisäksi projektiin kuului kirjallisuuskatsaus oppimispelien käytöstä lääketieteen opetuksessa ja niiden vaikuttavuudesta oppimistuloksiin.

Opinnäytetyöprojektissa kehitettiin oppimispeli yhteistyössä matemaattisluonnontieteellisen tiedekunnan opiskelijoiden kanssa ensimmäisen vuoden lääketieteen opiskelijoille genetiikan kurssille. Peli koostuu useasta minipelistä ja se käsittelee niin genetiikan perusteita kuin syöpägenetiikkaa. Peli lanseerattiin syksyllä 2021. Opiskelijoille lähetettiin Webropol-alustalla tehty kysely genetiikan kurssin loputtua. Kyselyllä kartoitettiin opiskelijoiden tentti menestystä suhteessa pelin pelaamiseen. Lisäksi selvitettiin opiskelijoiden kokemuksia oppimiseleistä. Tulokset kyselystä analysoitiin keväällä 2022 käyttäen JMP®-ohjelman versiota 16.1.0 Pro

Kyselyyn osallistuneista 47 % pelasi oppimispeliä ja heistä 89 %:n mielestä peli edisti oppimista. Oppimispeliä pelanneiden arvosanojen ja peliä pelaamattomien arvosanojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,11$ ). Tilastollisesti oppimispeli ei edistänyt oppimista, mutta subjektiivisesti niin koettiin. Mahdollisesti isommalla otannalla tämä vaikutus olisi saatu näkyviin. Oppimiseleille on kysyntää kyselyn mukaan myös jatkossa. Suurin osa opiskelijoista käytti oppimispeliä kertaamiseen.

Asiasanat: genetiikka, syöpägenetiikka, oppimispeli

# Sisällys

<b>1. JOHDANTO .....</b>	<b>1</b>
1.1 SYÖPÄGENETIIKAN MERKITYS YLEISLÄÄKÄRILLE.....	1
1.2 OPPIMISPELIT LÄÄKETIETEEN OPETUKSESSA .....	3
<b>2. PROJEKTIN RAKENNE JA MENETELMÄT .....</b>	<b>5</b>
<b>3. TULOKSET .....</b>	<b>10</b>
<b>4. PÄÄTELMÄT .....</b>	<b>12</b>
<b>LÄHTEET.....</b>	<b>14</b>
<b>LIITTEET .....</b>	<b>16</b>
LIITE 1 .....	16
LIITE 2 .....	41

# 1. Johdanto

## 1.1 Syöpägenetiikan merkitys yleislääkärille

Genetiikan ja syöpägenetiikan opetus Turun yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa on hajautunut koko tutkinnon ajalle usean kurssin sisälle erinäisiin pieniin kokonaisuuksiin. Ensimmäisenä vuonna opetusjakso on tiivis ja käsittää lähinnä perusteita niin genetiikasta kuin syöpägenetiikasta. Viidentenä vuonna perinnöllisyyslääketieteen kurssilla niin genetiikkaan kuin syöpägenetiikkaankin perehdytään syvällisemmin ja lääkärin työn näkökulmasta. Tämän lisäksi syöpägenetiikkaa ja perinnöllistä syöpäalttiutta käsitellään usean kurssin sisällä lyhyesti tiettyjen syöpien kohdalla, mutta perusteellisempi opetus näistä jää edellä mainittujen kurssien luentoihin.

Genetiikan perusteiden osaaminen on keskeistä jokaiselle lääkärille, sillä jo perusterveydenhuollossa tehdään geenitestejä esimerkiksi laktoosi-intoleranssin toteamiseksi. Geneettisten tutkimusten hyödyntäminen ja sen myötä tarve geneettiseen neuvontaan yleistyy kaikilla erikoisaloilla (Kääriäinen ja Aittomäki 2020.) Hoitavan lääkärin on pystyttävä selittämään geenitutkimusten tulokset ja niiden merkitys potilaalle. Tarve yleislääkärien genetiikan koulutuksen lisäämisen onkin tunnistettu niin Euroopassa kuin Suomessakin (Järvelä 2017). Sosiaali- ja terveysministerin työryhmä ehdottikin jo vuonna 2015 genetiikan koulutuksen vahvistamista niin perusopinnoissa kuin jatko-opinnoissakin (Parempaa terveyttä genomitiedon avulla, kansallinen genomistrategia 2015). Genetiikan perusteiden hallitsemisen lisäksi yleislääkärin tulee ymmärtää syöpägenetiikan perusteet ja tarvittaessa epäillä perinnöllistä syöpäalttiutta.

Syöpien syntyyn liittyy keskeisesti geenien ilmentymisen häiriöitä. Esimerkiksi naisten yleisimmässä syöpätyypissä, rintasyövässä, todetaan dominantisti periytyvä syöpäalttiutta kohottava geenivirhe noin 5–10 %:ssa tapauksista Suomessa (Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2023). Rintasyövän lisäksi esimerkiksi paksusuolisyövän riskiä merkittävästi nostavan Lynchin oireyhtymään liittyvien geenivirheiden yleisyyden väestössä arvioidaan olevan jopa 1:250 (Nagtegaal ym. 2020). Perinnöllisen syöpäalttiuden varhaisella tunnistamisella voidaan syövän ilmaantumista ja syöpään liittyvää mortaliteettia usein pienentää seurannalla ja joskus myös hoidolla.

Syöpäriskin pienentämisestä esimerkkeinä ovat muun muassa korkeaan rintasyöpäriskiin liittyvä perinnöllinen rintasyöpäalttius ja Lynchin oireyhtymä. Rintasyövän riskiä voidaan pienentää mahdollisesti jopa 90 % bilateraalilla mastektomialla. Lisäksi perinnöllistä munasarjasyöpäriskiä voidaan tehokkaasti pienentää munasarjojen ja munanjohtimien poistolla. Munasarjojen poisto voi myös vähentää rintasyöpäriskiä jopa puoleen lähtötilanteesta. (Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2023.) Lynchin oireyhtymän geenivarianttia kantavien mortaliteettia pystytään tehokkaasti pienentämään säännöllisillä kolonoskopiaseurannoilla. Lynchin oireyhtymään liittyvään paksusuolisyöpään sairastuneista 88–92 % oli elossa 10 vuoden jälkeen (Dominguez-Valentin ym. 2019), kun ilman seurantoja viiden vuoden jälkeen vain 54 % oli vielä elossa (Järvinen ym. 2000). Lynchin oireyhtymässä myös säännöllinen suun kautta otettava asetyylisalisylihappo (ASA) vaikuttaa vähentävän paksusuolisyövän ilmaantuvuutta (Seppälä ja Mecklin 2020.)

Ylipäättään seurannan järjestäminen syöpäalttiusgeenivirheen kantajille perustuu siihen, että varhaistoteaminen parantaa hoitomahdollisuuksia ja ennustetta. Esimerkiksi Li-Fraumenin oireyhtymässä potilas voi sairastua nuorella iällä syöpään ja eliniän aikana voidaan sairastaa useita syöpiä. Li-Fraumenin oireyhtymä johtuu ituradassa sijaitsevasta virheestä TP53-kasvunrajoitegeenissä. Tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että tehostetussa seurannassa kuolleisuutta voidaan pienentää. Oireeton syöpä löydettiin 32 %:lta seurantaan osallistuneista. Seurannassa elossaolo-osuus viiden vuoden jälkeen oli 89 %, kun vastaavasti seurantaan osallistumattomissa osuus oli 60 %. (Tarkkanen ym. 2021.)

Perinnöllisen syöpäalttiuden tunnistaminen perusterveydenhuollossa on keskeistä, sillä syöpäalttiudesta aiheutuvaan sairastumisriskiin voidaan mahdollisesti vaikuttaa. Yleislääkärin tulee pystyä vastaanotollaan epäilemään perinnöllistä syöpäalttiutta ja ohjaamaan potilaat eteenpäin. Yhden henkilön lisäksi perinnöllinen syöpäalttius vaikuttaa suvussa useisiin henkilöihin, jotka myös hyötyvät tutkimuksista sekä seurannasta ja mahdollisista syöpäriskiä vähentävistä hoidoista. Syöpäalttiusuvuissa henkilöt usein haluavat tietää kantavatko suvun geenivirhettä.

## 1.2 Oppimispelit lääketieteen opetuksessa

Oppimispelit ovat jatkuvan tutkimuksen kohteena, sillä nykyisessä digitaalisessa muodossaan ne ovat varsin uusia. Aiemmin on ollut fyysiseen maailmaan sidottuja oppimislejettä sekä erilaisia digitaalisia materiaaleja. Tässä opinnäytetyössä jatkossa puhuttaessa oppimislejettä tarkoitetaan tietokoneella tai mobiililaitteella pelattavaa interaktiivista peliä.

Digitalisaation tapahtuessa kaikkialla myös opetusmenetelmiä digitalisoidaan. 2018 aloitettiin MeDIGI-hanke, jonka tavoitteena oli lääketieteen opetuksen yhtenäistämisen lisäksi opetuksen digitalisoiminen. Hanke päättyi vuonna 2021 ja se oli osa valtakunnallista tavoitetta kehittää lääketieteen opetusta. Yksi hankkeen tavoitteista oli tuottaa sähköistä oppimateriaalia ([www.medigi.fi/tietoa-hankkeesta.html](http://www.medigi.fi/tietoa-hankkeesta.html)). Tämän syventävän työn tarkoituksena oli vastata osaltaan tähän haasteeseen sekä arvioida sähköisen materiaalin vaikutusta oppimiseen. Tavoitteena oli luoda Turun yliopiston lääketieteen opiskelijoille uudenlainen genetiikan perusteiden sekä syöpägenetiikan oppimiseen tarkoitettu oppimismenetelmä. Pyrkimys oli auttaa opiskelijoita kertaamaan genetiikan kurssin sisältöä sekä vahvistamaan Turun yliopistosta valmistuvien lääkäreiden genetiikan osaamista.

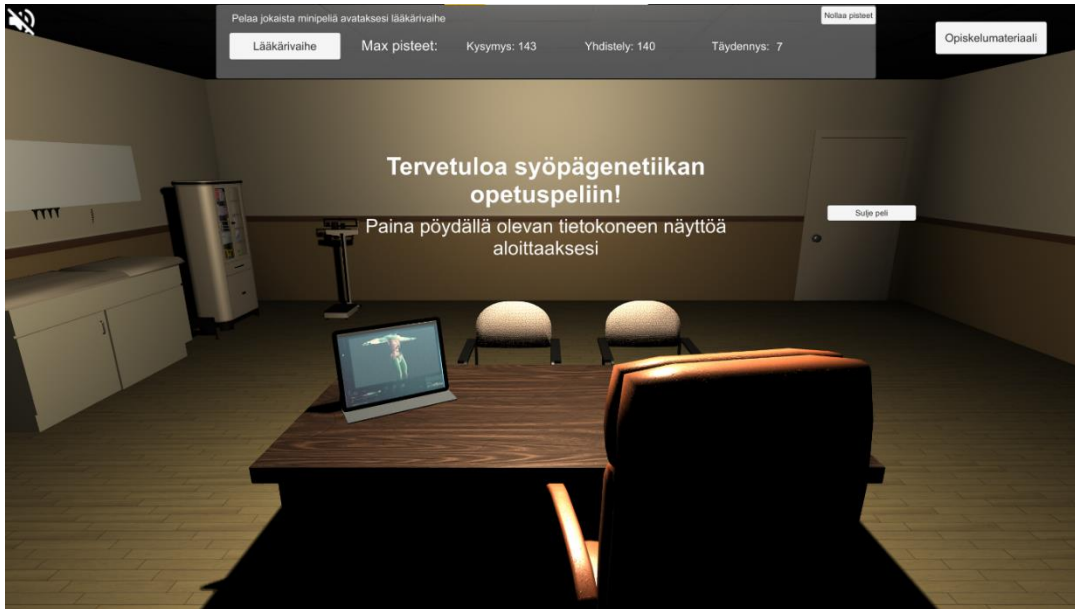
Lääketieteellisessä opetuksessa ei juurikaan ole tutkittu oppimispelien käyttöä. Aiemmat tutkimustulokset oppimispelien vaikuttavuudesta oppimiseen terveydenhuoltoalalla verrattuna perinteiseen opetukseen ovat osaltaan ristiriitaisia. Gorbanev ym. (2018) havaitsivat systemaattisessa katsauksessaan, että useimmat tutkimukset raportoivat oppimispeleillä olleen positiivisia vaikutuksia oppimiseen. Tutkimuksissa kuitenkin oli mitattu eri lopputuloksia, joten pedagogisen efektin vaikutusta on vaikea arvioida. Lisäksi tässä katsauksessa ongelmaksi muodostui, etteivät oppimispelejä tutkivat metodit olleet standardisoituja. Tämän takia tulosten taso usein jäi heikoksi. Maheu-Cadotte ym. (2020) taas raportoivat, etteivät oppimispelit pärjänneet paremmin juuri millään osa-alueella perinteisiin opetusmetodeihin verrattuna. Ainoastaan opiskelijoiden itseluottamus heidän omaan taitoihinsa oli parempi heidän käytettyään oppimispelejä. Toisaalta opiskelijat sisäistivät tietoa paremmin oppimispelien avulla kuin perinteisemmällä e-materiaaleilla. Huomattavaa on myös, että oppimispeleillä saavutettiin parempia tuloksia kliinisessä työssä

kuin muilla elektronisilla oppimismetodeilla. Systemaattisessa katsauksessaan Gentry ym. (2019) havaitsivat, että oppimispelit tuottavat vähintään yhtä hyviä tuloksia kuin muut opetusmuodot, ja taitojen oppimisessa oppimispelit tuottivat parempia tuloksia. Opiskelijat motivoituvat opiskeluun paremmin oppimisleleillä, koska niissä yleensä on konkreettiset tavoitteet ja välitön reflektointimahdollisuus (Kim ja Castelli 2021).

Oppimislelejä koskeva tutkimus on pitkälti hajanaista ja tulokset osittain ristiriitaisia. Tutkimusten tuloksissa on kuitenkin yleisesti ottaen nähtävissä oppimisleleiden positiivinen vaikutus. Tässä projektissa tehtiin katsaus siihen, miten Turun yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa oppimisleleitä koetaan. Opinnäytetyö toteutettiin tuottamalla genetiikan perusteisiin ja syöpägenetiikkaan keskittyvä oppimislele tietokoneelle ja teettämällä peliä pelanneille opiskelijoille kyselytutkimus kurssin päätyttyä.

## 2. Projektin rakenne ja menetelmät

Opinnäytetyön tarkoitus oli edellä mainittujen seikkojen lisäksi selvittää oppimisleleiden mahdollisia hyötyjä prekliinisessä lääketieteellisessä opetuksessa sekä lääketieteellisen tiedekunnan opiskelijoiden yleistä suhtautumista oppimisleleihin. Opinnäytetyöprojekti alkoi yhdessä matemaattisluonnontieteellisen tiedekunnan opiskelijoiden kanssa vuoden 2020 syksyllä järjestetyllä CAPSTONE-kurssilla. Kurssin tarkoituksena oli koota tiimejä, jotka ideoivat ja kehittävät asiakkaiden haluamia konsepteja. Tiimin tarkoituksena oli luoda ensimmäisen vuoden lääketieteen opiskelijoille genetiikan kurssille oppimislele, joka käsittelee niin genetiikan perusteita kuin syöpägenetiikkaa.

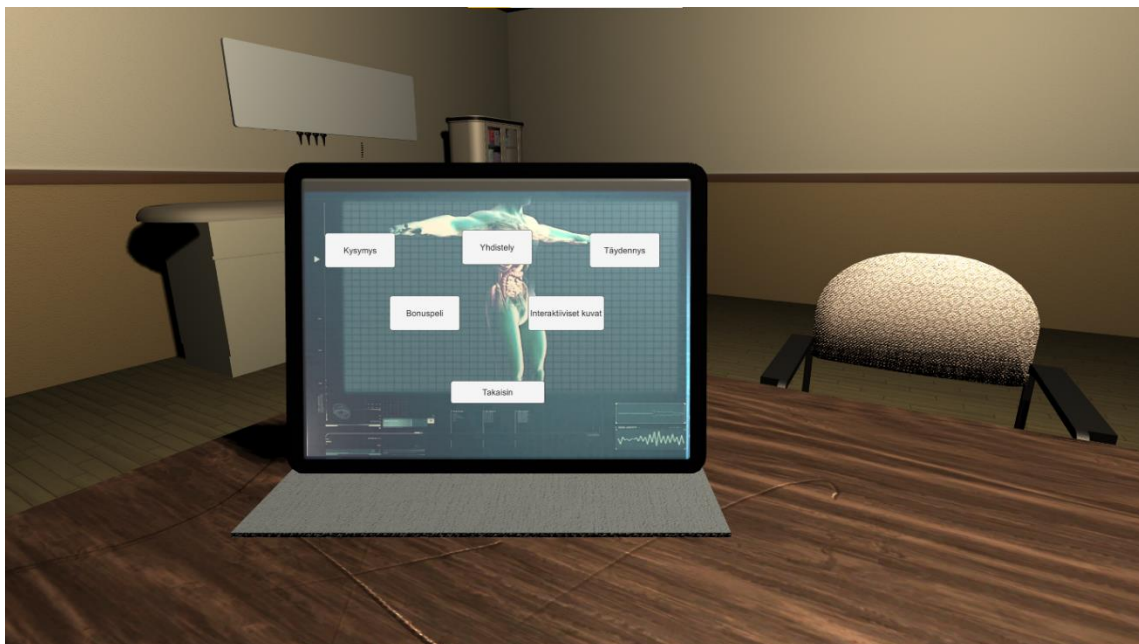


Kuva 1. Oppimispelin aloitusnäyttö.

Kehitystyön päätteeksi keväällä 2021 lopulliseksi tuotteeksi oli kehittynyt oppimispeli, joka sisältää kokoelman erilaisia minipelejä sekä opiskelumateriaalin. Peli koostuu mahdollisuudesta valita erilaisten minioppimispelien välillä; näitä ovat kysymyspeli, yhdistelypeli, täydennyspeli, interaktiiviset kuvat sekä potilastapaukset. Kysymyspeli sisältää niin monivalintakysymyksiä kuin oikein-väärin-kysymyksiä. Aikaa vastata kysymyksiin on kaksi minuuttia, ja väärästä vastauksesta menettää aikaa. Yhdistelypelissä yhdistetään sanoja ja lauseita pareiksi tai joukoiksi. Aikaa on 45 sekuntia ja väärästä yhdistelmästä menettää aikaa. Täydennyspelissä (Kuva 3) on täydennettävä lauseita sanoilla, sanat on valittava satunnaisten sanojen joukosta, jotka tippuvat näytön yläreunasta. Interaktiivisissa kuvissa on käyty läpi genetiikan perusteita, ja niissä pääsee valitsemaan ja siirtämään erilaisia objekteja. Potilastapaukset opiskelija saa auki pelaamalla ensin kaikkia minipelejä.

Potilastapauksia on kaksi, ja niiden tarkoitus on linkittää opittua potilastyöhön. Lisäksi peliin tehtiin erillinen pelaajien käytössä oleva opetusmateriaali sekä opiskelutaukoja varten yksinkertainen peli, jossa hypitään esteiden yli.

Oppimispeli toteutettiin projektityyppisenä CAPSTONE-kurssin aikana ja tämän takia sen luomiseen oli käytössä rajallinen määrä aikaa ja resursseja. Peli luo kuitenkin hyvän pohjan myös mahdollisesti tulevaisuudessa tehtävillä päivityksille ja opiskelumateriaalin laajennukselle.



*Kuva 2. Pelivalikko.*



Kuva 3. Täydennyspeli.

Osana opinnäytetyötäni tuotin peliin sen lääketieteellisen sisällön eli opiskelumateriaalin (liite 1) sekä sen pohjalta jokaiseen erilliseen minipeliin sisällön. Opinnäytetyössä osallistuin lisäksi oppimispelin kehitykseen osana moniammatillista tiimiä. Materiaali kirjoitettiin kirjallisuuden pohjalta vastaamaan opetussuunnitelman kurssille laatimia tavoitteita sekä luentojen sisältöä, jotta se palvelisi parhaiten opiskelijoita. Opetuspeliä ajateltiin lähtökohtaisesti käytettäväksi opiskelun tukikeinona ja eritoten kertaamistyökaluna tenttiin opiskelussa. Opinnäytetyössä tutkimusaineistona ovat oppimispelistä laaditun Webropol-kyselyn tulokset.

Oppimispeli lanseerattiin syksyllä 2021 Genomiikka-kurssin alussa ensimmäisen vuoden lääketieteen opiskelijoille. Oppimispelistä pidettiin infoluento Zoom-

videoneuvottelualustalla, johon osallistui n. 50 opiskelijaa, kun kurssikoko oli 152 opiskelijaa. Infoluento nauhoitettiin ja tallennettiin kurssin Moodle-alueelle. Opiskelijoille lähetettiin myös sähköpostitse infoa oppimispeleistä. Tämän lisäksi laadittiin opiskelijoille ohjeet oppimispelein lataamiseen sekä Windows- että Mac-tietokoneilla. Kurssin päätyttyä, tentin jälkeen, opiskelijoille lähetettiin sähköpostilla linkki Webropol -kyselyyn. Vastauksia haluttiin mahdollisimman laajalti niin oppimispelejä pelanneilta kuin pelaamattomilta, joten kaikkien kyselyyn vastanneiden kesken arvottiin kaksi kappaletta elokuvalippuja.

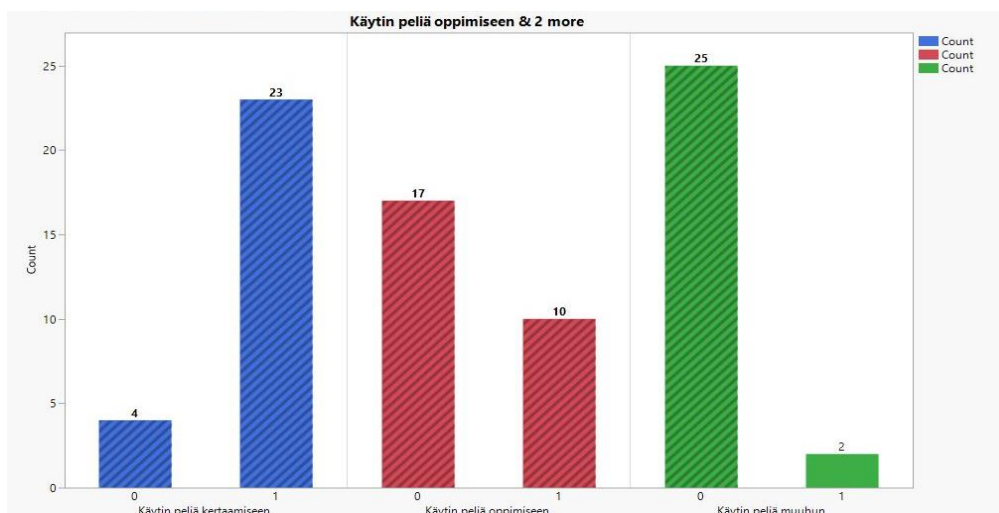
Kysely (Liite 2) sisälsi 16 kysymystä, joista 8 oli avoimia kysymyksiä ja 8 monivalintoja. Kysymysten avulla pyrittiin kartoittamaan oppimispelein vaikutusta opiskelijoiden arvosanaan sekä kokemukseen oppimisesta. Lisäksi selvitettiin opiskelijoiden oppimispelein käyttöä sekä mielipiteitä oppimispeleistä sekä oppimispeleistä yleensä.

Tilastolliset testit tehtiin JMP®-versiolla 16.1.0 Pro. Tilastollisen merkitsevyyden raja kaikissa analyyseissa oli  $p < 0,05$ . Jatkuvista muuttujista raportoitiin keskiarvo sekä keskihajonta (SD), jos normaalijakaumaoletus oli voimassa, muutoin raportoitiin mediaani sekä kvartaalit (Q1) Q3. Ikä ilmoitettiin keskiarvona sekä vaihteluvälinä. Kategorisista muuttujista raportoitiin määrä (n) ja prosenttiosuudet.

Normaalijakaumaoletukset tarkastettiin visuaalisesti käyttäen vinoutta, huipukkuutta ja kvantiilikuviota. Lisäksi oletus tarkastettiin vielä Shapiro–Wilks-testillä. Data ei noudattanut lainkaan normaalijakaumaoletusta, joten analysointiin käytettiin Wilcoxonin järjestyssummatestiä sekä monivertailuissa Kruskal–Wallisin testiä. Kategoristen muuttujien vertailuun käytettiin frekvenssitaulukoita sekä khiin neliö -testiä.

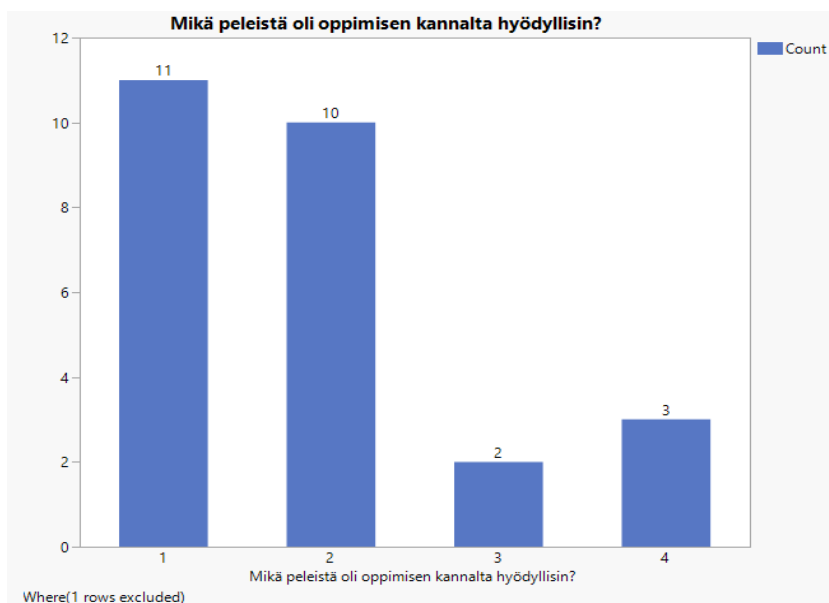
### 3. Tulokset

Tutkimukseen osallistui 58 opiskelijaa, joista 41 (70,7 %) oli naisia ja 17 (29,3 %) miehiä. Kaikkien osallistujien keski-ikä oli 22 vuotta (19–50). Osallistujista 27 (46,6 %) pelasi oppimispeliä, heistä 19 (70,4 %) oli naisia ja 8 (29,6 %) miehiä. Naisista 46,3 % ja miehistä 47,1 % pelasi oppimispeliä. Opetuspelin pelaamisessa sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,96$ ). Peliä pelanneista 14 (51,9 %) ilmoitti pelanneensa peliä harvemmin kuin joka toinen viikko, ja 7 (25,9 %) ilmoitti pelaavansa peliä kerran viikossa tai useammin. Pelin suosituin käyttötarkoitus oli käyttää sitä opitun kertaamiseen (kuva 4). Opiskelijoista 85 % käytti peliä jo opitun kertaamiseen ja 37 % aiheen oppimiseen. Opiskelija saattoi vastata kysymyksessä käyttäneensä peliä sekä kertaamiseen että aiheen oppimiseen.



Kuva 4 . Pelin käyttötarkoitus. 1 = Kyllä, 0 = Ei. Opiskelija pystyi valitsemaan useamman. Vastaajia N=27. Kertaaminen oli suosituin käyttötarkoitus pelille.

Opiskelijoista 24 (88,9 %) oli jokseenkin samaa mieltä, että oppimispeli edisti oppimista. Yleisesti oppimispelien oppimista edistävästä vaikutuksesta oli jokseenkin samaa mieltä 20 (74,1 %) opiskelijoista. Kaikkien opiskelijoiden arvosana mediaani oli 3 (Q1: 3; Q3: 4). Oppimispeliä pelanneiden arvosanan mediaani oli 4 (Q1: 3; Q3: 4) ja pelaamattomien mediaani oli 3 (Q1: 3; Q3: 4). Oppimispeliä pelanneiden arvosanojen ja peliä pelaamattomien arvosanojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,11$ ) (kuva 6). Myöskään pelin pelaamiseen käytetyn ajan ja arvosanojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,70$ ). Jatkossa 26 (96,3 %) käyttäisi vastaavaa oppimispeliä. Opiskelijoista 16 (59,3 %) oli jokseenkin samaa mieltä, että oppimispelin sisältö vastasi kurssin tavoitteita.



Kuva 5: Kyselytutkimuksen tulokset\_ 1 = kysymyspeli, 2 = yhdistelypeli, 3 = täydennyspeli, 4 = interaktiiviset kuvat. Hyödyllisimmäksi peliksi koettiin kysymyspeli. Opiskelija saattoi valita useamman kohdan.



Suurimpana virhelähteenä tutkimuksessa oli otannan ja vastausprosentin pienuus. Tämän takia tuloksia ei voida yleistää kaikkiin ensimmäisen vuoden opiskelijoihin. Kattavamman tuloksen saisi tutkimalla saman kurssin opiskelijoita useampana vuonna. Yleisin syy pelin pelaamattomuuteen opiskelijoiden keskuudessa oli, että he olivat unohtaneet koko pelin. Muita yleisiä syitä olivat, etteivät olleet ehtineet tai saaneet tietoa pelistä. Muutamassa vastauksessa ilmeni myös, että peliä ei osattu ladata. Näiden vastausten valossa pelistä olisi kannattanut tiedottaa kurssin aikana useaan otteeseen. Peli esiteltiin heti kurssin alussa, joten jos opiskelija on ajatellut käyttävänsä peliä kurssin lopussa kertaamiseen, on selvää, ettei siinä kohtaa välttämättä koko pelin olemassa-oloa enää muista.

Mahdollisesti kyselyyn vastanneet opiskelijat yli- tai aliarvioivat oppimispeliin käytettyä aikaa. Tutkimuksen pienellä otoskoolta sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, mutta eroa naisten ja miesten välillä oppimispelin pelaamisessa voi pitää suurena. Tulevaisuudessa mielenkiintoinen tutkimuskohde voisi olla tähän eroon perehtyminen ja syiden selvittely. Toinen mielenkiintoinen tutkimuskohde olisi nähdä mihin oppimisen alueeseen opiskelijat itse haluaisivat oppimispeleistä apua. Tutkimuksen perusteella opiskelijat saivat oppimispelistä eniten tukea kertaamiseen, johon yleensä oppilaitoksen puolesta, luentomateriaalin lisäksi, ei ole opiskelumateriaalia saatavilla. Projektin kuluessa kävi selväksi, että peli mahdollisesti soveltuisi kertaamiseen parhaiten, tämän tutkimus myös osoitti, joten projektia voi pitää onnistuneena.

## Lähteet

1. Dominguez Valentin, M. ym. (2019) Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract.* [Online] 17(1), 28.
2. Gentry, S. V. ym. (2019) Serious gaming and gamification education in health professions: systematic review. *Journal of medical Internet research.* [Online] 21(3), e12994–e12994.
3. Gorbanev, I. ym. (2018) A systematic review of serious games in medical education: quality of evidence and pedagogical strategy. *Medical education online.* [Online] 23(1), 1438718–1438719.
4. Järvelä, I. (2017) Lisää genetiikan osaamista yleislääkäreille. *Lääkärilehti.* 72(38) 2072–2073.
5. Järvinen, H. J. ym. (2000) Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943).* [Online] 118(5), 829–834.
6. Kim, J. & Castelli, D. M. (2021) Effects of gamification on behavioral change in education: A meta-analysis. *International journal of environmental research and public health.* [Online] 18(7), 3550–.
7. Kyaw, B. M. ym. (2019) Effectiveness of digital education on communication skills among medical students: Systematic review and meta-analysis by the digital health education collaboration. *Journal of medical Internet research.* [Online] 21(8), e12967–e12967.
8. Kääriäinen, H. & Aittomäki, K. (2020) Merkittävä geneettinen löydös - kuka neuvoo potilasta? *Duodecim* 136(15) 1652–9.

9. Maheu-Cadotte, M-A. ym. (2020) Efficacy of Serious Games in Healthcare Professions Education: A Systematic Review and Meta-analysis. *Simulation in healthcare : journal of the Society for Medical Simulation*. [Online] 16(3), 199–212.
10. <https://www.medigi.fi/tietoa-hankkeesta.html>
11. Nagtegaal, I. D. ym. (2020) The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. [Online] 76(2), 182–188.
12. Rasser, J. C. ym. (2007) Nurse, joystick! (The Impact of Video Games on Training Surgeons in the 21st Century). *The Atlantic monthly* (1993). 299(5), 36–.
13. Seppälä, Mecklin (2020) Lynchin oireyhtymän syöpää ehkäisevä seuranta muuttuu geenikohtaiseksi. *Duodecim* 136(17) 1867–9
14. Sosiaali- ja terveysministeriö (2015) Parempaa terveyttä genomitiedon avulla. Kansallinen genomistrategia, työryhmän ehdotus.
15. Suomen Rintasyöpäryhmä RY (2023) Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus.
16. Tarkkanen, M. ym. (2021) Perinnöllinen retinoblastooma ja Li–Fraumenin oireyhtymä – mitä klinikon pitäisi huomioida? *Duodecim* 137(9) 957–64

# Liitteet

## Liite 1

# Opiskelumateriaali

<b>1. GENETIIKAN PERUSTEET.....</b>	<b>1</b>
1.1 DNA JA RNA .....	1
1.2 TRANSKRIPTIO.....	1
1.3 TRANSLAATIO.....	3
1.4 GEENI.....	3
1.5 PERIYTYMISTAVAT .....	4
1.6 MUTAATIOIT .....	6
1.7 DNA:N KORJAUSMEKANISMIT .....	7
1.8 SOLUSYKLI.....	9
<b>2. SYÖPÄGENETIIKKA.....</b>	<b>10</b>
2.1 KNUDSONIN TEORIA .....	11
2.2 ONKOGEENIT .....	12
2.3 KASVUNRAJOITEGEENIT.....	13
2.4 GENOMIN INSTABILITEETTI.....	14
2.5 SYÖPÄALTTIUSOIREYTYMÄT.....	15
2.5.1 Rintasyöpä .....	16
2.5.2 Suolistosyöpä .....	17
<b>3. LÄHTEET.....</b>	<b>18</b>

# Genetiikan perusteet

## 1.1 DNA ja RNA

DNA koostuu deoksiriboosi – fosfaattitukirangasta sekä neljästä emäksestä, adeniini (A), tyymiini (T), guaniini (G), sytosiini (C). DNA on kaksiketjuinen sekä komplementaarinen. Komplementaarisuus johtuu emästen kyvystä muodostaa vetysidoksia vain tietyn emäksen kanssa. Nämä emäsparit ovat adeniini – tyymiini (2 vetysidosta) ja guaniini – sytosiini (3 vetysidosta). DNA sisältää yksilön geenit, jotka toimivat proteiineja koodaavina. Geenien lisäksi perimän DNA sisältää myös osia, jotka eivät koodaa aminohappoja vaan esimerkiksi sääteleviä RNA molekyylejä, kuten mikro-RNA:ta. Suurin osa DNA:sta on ei-koodaavaa ja vain noin 1–2 %:a genomista on proteiinia koodaavaa. <sup>(2)</sup>

DNA:n sisältämien geenien ilmentymisen kannalta keskeinen molekyyli on RNA. RNA muodostuu riboosi – fosfaattirungosta sekä neljästä emäksestä adeniini (A), urasiili (U), guaniini (G), sytosiini (C). RNA on yksiketjuinen, mutta se pystyy muodostamaan erilaisia rakenteita sitoutumalla itseensä sekä proteiineihin. Erilaisia RNA -muotoja ovat esimerkiksi lähetti-RNA (lRNA), ribosomaalinen RNA (rRNA), siirtäjä RNA (tRNA).<sup>(2)</sup>

## 1.2 Transkriptio

Biologinen tieto kulkee DNA:sta RNA:n kautta proteiineiksi. Geenien ilmentyminen on tarkoin säädeltyä ja jokainen solutyyppe ilmentää eri geenejä eri tavoin. Ensimmäinen vaihe geenien ilmentymisessä on transkriptio eli DNA:n kopioituminen RNA:ksi. DNA:n koodaava juoste eli sense -juoste ( $5' \rightarrow 3'$ ) kopioidaan RNA juosteeksi mallijuosteen (antisense -juoste,  $3' \rightarrow 5'$ ) mukaisesti. Koodaava juoste sisältää geenin tiedon. Kopioimisen tekee RNA-polymeraasi, joka tekee RNA:ta mallijuosteen avulla ja syntetisoi RNA:ta  $5' \rightarrow 3'$  suunnassa. RNA-polymeraaseja on kolme, jokaisella erilaiset kohdegeenit. RNA-polymeraasi ei tarvitse aluketta kopioimisen aloittamiseen eikä sillä ole oikolukua, joka korjaisi sen tekemiä virheitä. Samasta geenistä voidaan tehdä yhtäaikaisesti useampaa transkriptia. RNA-polymeraasi sitoutuu DNA:n mallijuosteen promoottori alueelle. Sitoutuakseen promoottori alueelle RNA-polymeraasi tarvitsee transkriptiotekijöitä. Näitä promoottoreita on useita erilaisia samalla geenillä, ja ne vaikuttavat geenien ilmentymiseen eri kudoksissa. RNA-polymeraasi lisää emäksiä  $5' \rightarrow 3'$  suuntaan niin kauan kuin DNA:ssa tulee vastaan lopetuskohta eli terminaattori, jossa RNA-polymeraasi irtoaa ja RNA-ketju vapautuu. <sup>(1)(2)</sup>

Transkription kanssa samanaikaisesti tapahtuu lähetti-RNA:n muokkaus, jossa siihen lisätään  $5'$ CAP ja tehdään  $3'$ polyadenylaatio sekä silmukointi.  $5'$ CAP eli huppu on RNA-ketjun  $5'$  päähän liitettävä 7-metyyliguanosiini, joka on välttämätön RNA:n siirtymiseen tumasta sytoplasmaan sekä kiinnittymiseen ribosomiin.  $3'$  polyadenylaatioissa lähetti-RNA:n  $3'$  päähän liitetään pitkä poly-A-häntä eli useita adeniiniemäksiä. Häntän tarkoitus on stabiloida RNA:ta sekä auttaa sen siirtymisessä tumasta. <sup>(2)</sup>

Silmukoinnissa RNA:sta poistetaan intronit, ja jäljelle jää vain geenin koodaavat osat eli eksonit. Spliseosomit tunnistavat intronien ja eksonien liitoskohdan tunnistusjaksot ja muodostavat intronista silmukan, joka irtoaa eksonien välistä. Vaihtoehtoisessa silmukoinnissa osa eksoneista silmukoituu myös pois, ja näin saadaan lisättyä geneettistä vaihtelua. Silmukointikohtiin osuvat geenivirheet voivat olla myös sairautta aiheuttavana mekanismina häiriten normaalia geenin silmukointia. RNA:ta voidaan myös muokata lisäämällä, poistamalla tai vaihtamalla nukleotideja. Prosessoitu valmis lähetti-RNA siirretään sytoplasmaan. <sup>(2)</sup>

### 1.3 Translaatio

Translaatiossa lähetti-RNA:sta tehdään aminohappoketju, joka sitten laskostetaan proteiiniksi. Lähetti-RNA:ssa oleva DNA:n geneettinen koodi luetaan kolmen emäksen ryhmissä eli kodoneissa. Yhteensä erilaisia kodoneita on 64, joista 3 toimii ainoastaan lopetuskodoneina, nämä ovat UAG, UAA, UGA. Aloituskodonina toimii AUG, joka koodaa metioniini-aminohappoa. Lähetti-RNA on mahdollista lukea käyttäen kolmea lukuraamia riippuen mistä emäksestä aloittaa, mutta vain yksi koodaa haluttua proteiinia. Lähetti-RNA luetaan ribosomissa, siirtäjä-RNA:n toimesta. Siirtäjä-RNA:ssa on kussakin spesifinen aminohappo ja toisessa päässä antikodoni, jolla RNA:n sekvenssiltään vastaava kodoni tunnistetaan. Tämä tunnistaminen tapahtuu ribosomilla, joka koostuu ribosomaalisesta RNA:sta sekä proteiineista. Ne katalysoivat aminohappojen välille syntyvän peptidisidoksen. Ribosomissa on kolme kohtaa A, P ja E, joista A:ssa siirtäjä-RNA sitoutuu kodoniin, P:ssä aminohappo irtoaa siirtäjä-RNA:sta ja E:ssä siirtäjä-RNA vapautuu. Lopetuskodonia vastaavaa siirtäjä-RNA:ta ei ole olemassa vaan lopetuskodonin tullessa vastaan vapauttajatekijä sitoutuu ribosomin A:han ja saa aikaan H<sub>2</sub>O:n liittämisen peptidi ketjuun ja peptidin irtoamisen sekä translaatiokoneiston purkautumisen. <sup>(2)</sup>

## 1.4 Geeni

Geenillä tarkoitetaan proteiinia koodaavaa perimän osaa. Kromosomeissa on jokaiselle geenille oma paikkansa, lokus. Paikallinen geenitiheys vaihtelee kromosomeissa, usein kuitenkin sentromeerien lähellä tiheys on pieni ja telomeerien läheisyydessä suuri. Geneistä on erilaisia muotoja, alleeleja, jotka periytyvät jälkeläisille. Geenit koostuvat proteiineja koodaavista alueista, eksoneista, sekä ei-koodaavista introneista. Osa geneistä ei koodaa lainkaan proteiineja, vaan esimerkiksi erilaisia solun toimintaan osallistuvia RNA-molekyylejä. Genejä arvioidaan olevan noin 20 000 kappaletta ihmisen perimässä. <sup>(1)</sup>

Autosomissa periytyvissä geneissä yksilö perii normaalitilanteessa kummaltakin vanhemmaltaan yhden alleelin. Mikäli alleelit ovat identtiset on yksilö homotsygootti geenin suhteen, jos alleelit eivät ole identtiset on yksilö geenin suhteen heterotsygootti. Alleelit voivat olla dominoivia tai resessiivisiä. Resessiivisesti periytyvät ominaisuudet vaativat ominaisuuden aiheuttavan muutoksen kummassakin alleelissa. Dominoiva ominaisuus tulee esiin jo yhden alleelin muutoksesta. Eri sairaudet noudattavat eri periytymismalleja. <sup>(1)</sup>

## 1.5 Periytymistavat

Autosomissa dominoivassa periytymisessä ilmiasun muutos kuten sairaus tulee ilmi, vaikka vain toisessa alleelissa olisi kyseinen mutaatio, resessiivisessä periytymisessä sairaus tulee ilmi vain, jos sitä aiheuttava muutos esiintyy kummassakin alleelissa. Dominoivasti periytyvä sairaus periytyy jälkeläisille 50 % todennäköisyydellä, kun taas resessiivisesti periytyvää

sairautta sairastavan henkilön lapset perivät sairauden kantajuuden, ja ovat yleensä oireettomia. Jälkeläisten sairastuminen resessiiviseen sairauteen vaatii tautia aiheuttavan alleelin periytymisen myös toiselta vanhemmalta, mikä on usein hyvin harvinaista. Autosomissa periytyvää sairautta esiintyy yleensä yhtä paljon kummallakin sukupuolella. Resessiivisesti periytyvälle sairaudelle on tyypillistä sukupolven yli hyppääminen, mutta se on mahdollista myös dominoivalle geenille. Tällöin puhutaan epätäydellisestä penetranssista. Tämä tarkoittaa sitä, että sairauden ilmiäisy ei välttämättä tule kaikilla geenivirhettä kantavilla esiin. Joskus tämä voi olla seurausta taudin myöhäisestä alkamisikästä, jolloin taudin oireet eivät ehdi alkamaan henkilön elinaikana. <sup>1)</sup>

X-kromosomaalisesti periytyvissä sairauksissa on merkittävä sukupuolien välinen ero, koska naisilla on kaksi X-kromosomia ja miehillä vain yksi. Naisillakin on solutasolla käytössä vain toinen X-kromosomeista, koska toinen inaktivoituu jo varhain alkionkehityksen aikana prosessissa, jota kutsutaan lyonisaatioksi. Se kumpi X-kromosomi on kussakin solussa aktiivisena, vaihtelee ja usein valinta on sattumanvarainen. X-kromosomissa dominoivasti periytyvät sairaudet eivät usein tule esiin miespuolisilla henkilöillä, koska ne ovat usein letaaleja jo raskausaikana. Mikäli sairautta esiintyy kummallakin sukupuolella, on oirekuva yleensä naisilla lievempi, X-kromosomin vaihtelevasta inaktivaatiosta johtuen. Resessiivisesti X-kromosomissa periytyvät sairaudet esiintyvät yleensä lähinnä miespuolisilla henkilöillä, ja geenivirhettä kantavat naiset ovat usein oireettomia tai selvästi lieväoireisempia. X-kromosomin inaktivaatio voi kuitenkin eri syistä vinoutua suosien selvästi enemmän jompaakumpaa X-kromosomeista. Tällaisissa tapauksissa voi naispuolinenkin henkilö saada vaikeamman taudin, vaikka kyseessä olisi X-kromosomissa resessiivisesti periytyvä sairaus. <sup>(1)</sup>

Pieni osa geneista periytyy myös Y-kromosomissa, silloin se periytyy isältä kaikille pojille. Y-kromosomissa ei juurikaan ole sairautta aiheuttavia genejä, mutta siittiötuotannolle välttämättömien geenien alueella esiintyy mikroleetioita, jotka teoriassa voivat periytyä Y-kromosomaalisesti, mutta nämä deleetiot yleensä aiheuttavat infertiliteettiä. <sup>(1)</sup>

Osa sairauksista voi periytyä myös mitokondriaalisen DNA:n kautta. Mitokondriot periytyvät äidiltä lapsille, ja joskus puhutaan myös suoraan maternaalisesta periytymisestä. Mikäli mitokondriaalisen DNA:n muutos on kaikissa periytyvissä mitokondrioissa, on kyseessä homoplasmia. Mikäli osa mitokondrioista ei sisällä muutosta, käytetään tilasta nimitystä heteroplasmia. <sup>(1)</sup>

Nämä esimerkit olivat monogeenisten sairauksien periytymisestä, mutta yleiset sairaudet ovat usein monitekijäisiä ja niiden syntyyn vaikuttavat useat geenit sekä myös erilaiset ympäristötekijät. <sup>(1)</sup>

## 1.6 Mutaatiot

Genomissa tapahtuu runsaasti erilaisia muutoksia, joita kutsutaan usein mutaatioksi, vaikka nykyään suositaankin enemmän termiä variantti. Erilaisten mutaatioiden syntymekanismit ovat erilaisia, ja useimmiten ne syntyvät replikaation aikana sattuvista virheistä, vaikka myös ulkoiset tekijät aiheuttavat elämän aikana DNA-vaurioita. Tällaisia yleisiä ulkoisia DNA:ta vaurioittavia tekijöitä ovat esimerkiksi tupakansavu ja auringon UV-säteily. Eri mutaatioiden vaikutus riippuu niiden sijainnista ja tyypistä. Vaikutukset vaihtelevat vakavasta sairaudesta täysin harmittomaan tai jopa hyödylliseen. Vain ituradan soluissa tapahtuvat mutaatiot periytyvät suvussa eteenpäin, eli mutaatio on tapahtunut sukusoluissa tai alkionkehityksen aikana sukusoluja muodostavissa soluissa. DNA-vaurioita syntyy paljon, mutta elimistössä on paljon erilaisia mekanismeja, jotka normaalitilanteessa pystyvät korjaamaan suurimman osan syntyvistä virheistä. <sup>(1)</sup>

Mutaatiot voidaan jaotella pääperiaatteiden mukaan viiteen eri muotoon: Emäksen vaihdokseen eli substituutioon, emäksen häviämään eli deleetioon, emäksen lisäykseen eli insertioon, DNA-pätkän kääntymiseen eli inversioon sekä kahden DNA-jakson paikan vaihdokseen eli siirtymään eli translokaatioon. Lisäksi on olemassa insertion erikoismuoto, duplikaatio, jossa sama emäs tai emäkset kopioituvat kahteen kertaan. Mutaation tyyppin lisäksi, sen sijainti vaikuttaa suuresti siitä aiheutuviin seurauksiin. Mutaatioiden koko voi vaihdella yhdestä emäksestä koko kromosomiin. <sup>(1)</sup>

Patologiset eli sairautta aiheuttavat mutaatiot osuvat yleensä eksonien, eksoni-introni rajapintojen tai erilaisten säätelyalueiden kohdalle. Osa mutaatioista on hiljaisia, eli

emäksen vaihtuminen ei muuta tulevan proteiinin aminohapposekvenssiä ja tämänkaltaiset mutaatiot ovat harvoin patogeenisia. Missense-mutaatioissa emäksen vaihdos aiheuttaa myös aminohapposekvenssin muuttumisen tulevassa proteiinissa. Tällaisen muutoksen merkitys riippuu suuresti siitä mitkä aminohapot ovat kyseessä, ja missä kohtaa proteiinia muutos sijaitsee. Myös erilaisista missense-muutoksista suurin osa on luonteeltaan hyvänlaatuisia. Nonsense-mutaatiot aiheuttavat proteiinisynteesin loppumisen ennenaikaisesti koodaamalla liian aikaisen lopetuskodonin. Merkittävä osa nonsense-mutaatioista on patogeenisia, mutta tämäkin riippuu suuresti mutaation sijainnista ja kyseessä olevan geenin toiminnasta. Erilaiset insertiot ja deleetiot voivat aiheuttaa lukukehyksen rikkoutumisen, jolloin tulevan proteiinin aminohapposekvenssi muuttuu ja usein tästä voi aiheutua ennenaikainen lopetuskodoni. Silmukoimisalueen mutaatiot voivat aiheuttaa vaihtoehtoisen silmukoinnin, ja näin suurestikin muuttaa tulevan proteiinin rakennetta. <sup>(1)</sup> Mutaatiot voivat olla aktivoivia tai inaktivoivia. Aktivoiva mutaatio eli gain of function -mutaatio lisää geenin toimintaa, kun taas inaktivoiva, loss of function, sammuttaa toimintaa. <sup>(1)(3)</sup>

Genomissa esiintyy myös toistojaksoja eli DNA-pätkiä, jotka toistuvat useaan kertaan peräkkäin. Nämä pätkät voivat olla muutamasta nukleotidista satoihin nukleotideihin. Toistojaksot luokitellaan pituutensa mukaan satelliiteiksi (sada- tai tuhannesta miljoonaan emästä), minisatelliiteiksi (sada- tai kymmeniin tuhansiin), ja mikrosatelliiteiksi (alle sata emästä). Perimästä noin 2 % on toistojaksoja, ja erilaiset mikrosatelliitit ovat näistä yleisimpiä. Toistojaksoalueet ovat luonteeltaan instabiileja, ja alttiita deleetioille ja duplikaatioille. Näin toistojaksoalue voi myös pidentyä tai lyhentyä ja eri geenien alueella olevat toistojaksot voivatkin myös vaikuttaa geenin toimintaan niin, että esimerkiksi liian pitkä toistojakso haittaa sen toimintaa ja aiheuttaa tätä kautta sairauden puhkeamisen. Tämän tyyppisiä toistojakso-sairauksia ovat esimerkiksi Fragile X -oireyhtymä ja Huntingtonin tauti. <sup>(1)</sup>

## 1.7 DNA:n korjausmekanismi

DNA:n replikaatiovirheille sekä mutaatioille on olemassa erilaisia korjausmekanismeja, jotka mahdollistavat mutaatiovirheiden korjauksen ja ylläpitävät näin genomin vakautta. Ne estävät virheiden monistumisen solunjakautumisessa ja näin estävät DNA-virheiden kertymistä solukkoon, mikä altistaa syöpäkasvainten kehittymiselle. Erilaisten arvioiden perusteella solussa voi tapahtua päivittäin jopa 25 000 DNA-muutosta, mutta tehokkaiden korjausmekanismien ansiosta vain murto-osa näistä ikinä päätyy replikoituvaa DNA:han. DNA-korjausmekanismeja on useita erilaisia, ja ne voidaan jaotella esimerkiksi korjattavan vaurion tyyppin mukaan. <sup>(6)</sup>

DNA:n molempien juosteiden katkeamia korjataan ei-homologisten päiden yhdistämisellä (non-homologous end joining, NHEJ) ja homologisella rekombinaatiolla (homologous recombination, HR). NHEJ on yleisempi ja siinä saatetaan menettää osa emäksistä, koska DNA-juosteiden päät muokataan yhteensopiviksi. Toisin kuin NHEJ:ssä homologisessa rekombinaatiossa korjauksen mallina käytetään ehjää sisarkromatidia ja täten korjaus on lähes virheetön. Homologiseen rekombinaatioon liittyvistä geeneistä keskeisimpiä ovat BRCA 1 ja BRCA 2. <sup>(6)</sup>

Yhden DNA-juosteen korjaukset tehdään emäksenkorjauksella ja nukleotidinpoistokorjauksella, joissa molemmissa käytetään ehjää juostetta mallina. Emäksenkorjauksessa (base excision repair, BER), jokaiselle emäsvauriotyypille on omat spesifiset korjauksesta vastaavat glykosylaasiproteiinit. BER-mekanismilla korjataan virheitä, jotka eivät vaikuta DNA:n kaksoiskierakerakenteeseen. BER-korjausmekanismin vika altistaa esimerkiksi resessiivisesti periytyvälle MUTYH-geenivirheestä johtuvalle suolistopolypoosille, jossa virheellisesti toimiva DNA:n korjausmekanismi altistaa paksu- ja peräsuolisyöville. Nukleotidinpoistokorjaus (nucleotide excision repair, NER) korjaa tyypillisesti UV-säteilyn aiheuttamia laajoja virheitä, jotka vääristävät kaksoiskierakerakennetta, kuten useamman emäksen puutokset ja rakennemuutokset. <sup>(6)</sup>

Yleisimmät DNA:n replikaatiossa tapahtuvat virheet liittyvät emästen virheelliseen pariutumiseen. DNA-polymeraasi pyrkii korjaamaan virheitä replikaation aikana, mutta näiden virheiden korjaamiseen on myös oma mekanisminsa nimeltä mismatch repair (MMR). Tämän avulla tunnistetaan ja korjataan syntetisoituun DNA-juosteeseen replikaation aikana syntyneet väärät emäsparit, sekä pienikokoiset insertiot ja deleetiot. MMR-mekanismiin liittyviä geenejä ovat mm MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. MMR-geeneillä on myös iso kliininen merkitys, ja osa niistä liittyy suhteellisen yleiseen syöpäalittuisoireyhtymään, Lynchin oireyhtymään. <sup>(6)</sup> MMR:n aktivaatio on suurinta solusyklin synteesivaiheessa, vaikka sillä onkin aktivaatiota läpi solusyklin. <sup>(9)</sup>

## 1.8 Solusykli

Solutyypit kiertävät elinaikanaan läpi tietyt vaiheet, muutamaa solutyyppiä lukuun ottamatta. Nämä vaiheet jaetaan jakautumisvaiheeseen eli mitooseiin, sekä välivaiheeseen eli interfaasiin. Interfaasi sisältää järjestyksessä vaiheet G1, S ja G2. G1 on välitila (gap) mitoosin ja synteesivaiheen (S) välillä. G1:ssä solu kasvaa ja valmistautuu DNA:n replikaatioon, mutta se voi myös siirtyä pois solusyklistä lepo vaiheeseen G0. Synteesivaiheessa (S) DNA replikoidaan ja jokainen kromosomi kopioituu. G2 on välitila S-vaiheen ja mitoosin välillä, missä solu valmistautuu mitooseiin syntetisoimalla RNA:ta ja proteiineja. <sup>(7)(8)</sup>

Solusykli on tarkoin säädelty ja säätelystä vastaavia proteiineja kutsutaan sykliineiksi ja sykliineistä riippuvaisiksi kinaaseiksi (CDK, cyclin-dependent kinases), jotka aktivoituessaan muodostavat yhteisen kompleksin. Proto-onkogeenit Ras ja Myc tuottavat CDK:a sekä

sykliiniä G1:ssä sekä G2:ssa, mutta CDK:t aktivoidaan vain tietyissä pisteissä solusyklin aikana sykliinien toimesta. Näitä pisteitä kutsutaan tarkastuspisteiksi ja solun on läpäistävä ne päästäkseen solusyklin seuraavaan vaiheeseen. Tarkastuspisteillä varmistetaan, että solu on onnistuneesti käynyt läpi edellisen vaiheen, jos näin ei ole ja virheitä tai puutteita on tapahtunut, solusykli pysähtyy ja ongelmat pyritään korjaamaan. Mikäli ongelmien tai virheiden korjaaminen ei onnistu, solu ohjautuu apoptoosiin eli ohjelmoituun solukuolemaan. G1-S-tarkastuspiste on ennen S vaihetta ja siinä varmistetaan, ettei DNA:ssa ole vaurioita, solu on kasvanut tarpeeksi ja solulla on tarpeeksi ravinteita. G2-M-tarkastuspisteessä varmistetaan replikaation onnistuminen ja DNA:n virheettömyys. Näiden lisäksi mitoosin metafaasissa on myös oma tarkastuspisteensä.

Normaalitilanteessa G1-S-tarkastuspisteellä sykliinien toimesta tapahtuva CDK:n aktivaatio aiheuttaa pRB:n (kasvunrajoitegeeni) fosforyloitumisen. Fosforylaatio estää pRB:n sitoutumisen transkriptiofaktoriin E2F, ja mahdollistaa näin tarkastuspisteen läpäisemisen. DNA-vaurion havaitessaan CDK:t inaktivoidaan ja pRb pääsee sitoutumaan estäen E2F:n toiminnan ja pysäyttää solun tarkastuspisteelle. Kasvunrajoitegeeni TP53 reagoi DNA-vaurioihin tuottamalla p21 proteiinia, joka inaktivoi tarvittavat CDK-sykliini-kompleksit. TP53 on myös keskeinen apoptoosin käynnistäjä, jos havaittuja DNA-virheitä ei pystytä korjaamaan. Keskeisen roolinsa vuoksi TP53-geenin mutaatiot ovatkin yleisiä syövän syntyyn johtavia tekijöitä. G2-M-tarkastuspisteellä TP53 geenin aktivoituminen ei ole välttämätöntä CDK-inaktivaation kannalta kuten se on G1-M-tarkastupisteellä. <sup>(7)(8)(11)</sup>

Aktivoiva mutaatio esimerkiksi proto-onkogeeneissa Ras saa solun tuottamaan ylimäärin kasvua edistäviä tekijöitä sekä tarkistuspisteen läpäisemiseen tarvittavia CDK:a sekä sykliinejä. Normaalisti tällainen solu ei läpäise tarkistuspistettä kasvunrajoitegeenien kuten RB1:n takia, mutta jos kasvunrajoitegeenissä on tapahtunut inaktivoiva mutaatio, pääsee solu tarkastuspisteen läpi ja jatkaa kasvuaan syöpäsoluksi. <sup>(1)</sup>

## Syöpägenetiikka

Syöpä on aina geneettinen sairaus, mutta ei kuitenkaan perinnöllinen. Syöpäkasvaimet kehittyvät hankinnaisten perimän muutosten kautta, jotka lopulta aiheuttavat solukon hallitsemattoman kasvun. Lähes kaikista syöpätyypeistä on löydetty myös perinnöllisiä altistavia tekijöitä, vaikka syöpä ei sairautena periydykään. Mutaatioiden tapahtuessa solujen kasvua, erilaistumista, jakaantumista tai solukuolemaan säätelevissä geeneissä, voivat ne pahimmallaan ohjata syövän kehittymistä. Mutaatiota voi syntyä hyvin erilaisiin geeneihin, mutta suurin osa voidaan luokitella pääryhmiin, onkogeeneihin ja kasvunrajoitegeeneihin. <sup>(1)</sup>

Syöpäsolut ovat monoklonalisia eli edustavat yhtä solutyyppeä. Kaikilla syöpäsoluilla on niille tunnusomaisia piirteitä. Ne tuottavat itse omat solunjakautumista edistävät signaalit sekä ovat riippumattomia kasvua rajoittavista signaaleista. Ne pystyvät monistumaan rajattomasti sekä väistämään apoptoosin ja välttämään immuunipuolustuksen. Syöpäsolut pystyvät muodostamaan etäpesäkkeitä, tunkeutumaan kudokseen sekä muodostamaan ja ylläpitämään verisuonia. <sup>(1)</sup>

## 2.1 Knudsonin teoria

Alfred Knudson esitti vuonna 1971 retinoblastoomatutkimuksensa pohjalta kahden osuman teoriansa. Teorian mukaan solun muuttuminen syöpäsoluksi edellyttää kasvunrajoitegeeniin kahta mutaatiota, molempiin alleeleihin. Ensimmäisen mutaation ollessa perinnöllinen tarvitaan elämän aikana enää toisen alleelin inaktivaatio syövän syntymiseen.

Satunnaisessa, eli sporadisessa, syövässä molempien alleelien mutaatiot ovat hankinnaisia elämän aikana syntyneitä. Tämä selittää perinnöllisten syöpien aikaisemman toteutumisensa sekä useat syöpäkasvaimet. <sup>(3)</sup>

Knudsonin teorian poikkeuksia ovat haploinsuffiensi ja dominanttinegatiivisuus.

Haploinsuffiensi tarkoittaa tilannetta, jossa yhden kasvunrajoitegeenin alleelin puutos aiheuttaa syöpämuutoksia, koska puolittunut geenituotteen määrä ei riitä säätämään geenin normaalia toimintaa. Esimerkiksi PTEN-geenin toisen alleelin deleetio aiheuttaa hiirikokeissa eturauhassyöpää. Dominanttinegatiivisuudessa mutatoituneen alleelin tuottama mutanttiproteiini aiheuttaa kasvunrajoitegeenin toiminnassa muutoksia kuten esimerkiksi häiritsee normaalin alleelin tuottaman proteiinin toimintaa tai aiheuttaa solun yliproliferoitumista, koska toimivaa proteiinia ei tuoteta tarpeeksi. Esimerkiksi Li-Fraumeni potilailla osassa kasvaimista on toinen TP53-alleeli normaali. <sup>(1)</sup>

## 2.2 Onkogeenit

Proto-onkogeeni tarkoittaa geeniä, jonka aktiivisuutta lisäävä mutaatio edistää syövän syntymistä. Tällä tavalla mutatoitunutta proto-onkogeeniä kutsutaan onkogeeniksi.

Onkogeenin proteiinituote voi johtaa syövän syntyä, sillä se tuottaa yliaktiivisia muotoja normaaleista proteiineista, ja sitä havainnollistetaan usein auton kaasupolkimena.

Proteiinituotteet voivat olla apoptoosin estäjiä, kasvutekijöiden reseptoreita, solunulkoisia kasvutekijöitä, transkriptiotekijöitä, solukierron edistäjiä tai solunsisäisiä signaalinkuljettajia.

Solutasolla onkogeenit käyttäytyvät dominantisti, eli jos toisen alleelin mutaatio voi johtaa syövän syntyyn. Myös ituradassa esiintyessään onkogeenin mutaatiot aiheuttavat

vallitsevasti periytyviä syöpäalttuisuusyhtymiä. Onkogeenin ituratamutaatioihin liittyviä perinnöllisiä syöpäalttuisuusyhtymiä tunnetaan vain muutamia, kuten MET-geenivirheestä

johtuva alttius sairastua papillaariseen munuaissyöpään tai RET-onkogeenin mutaatioista johtuva kilpirauhassyöpäalttius. Hankinnaisia onkogeeneja tunnetaan lukuisia, joista

tunnetuimpia on osaan rintasyövistä liittyvä HER2-onkogeenin monistuma. CDK4 on esimerkki proto-onkogeenistä, joka normaalitilanteessa on tärkeä solusyklin säätelijä.

Muututtuaan aktivoivan mutaation seurauksena onkogeeniksi se aiheuttaa sekä sporadista melanoomaa, että perinnöllistä melanooma-alttiutta ituradassa esiintyessään. <sup>(1)</sup>

Proto-onkogeenin tyypillisiä mutaatiomekanismeja onkogeeneiksi ovat pistemutaatiot, deletio ja insertio. Mutaatioita tavataan sekä geenin alueella, että geeniin liittyvällä promootorialueella. Lisäksi esiintyy kromosomitranslokaatioita, jotka siirtävät proto-onkogeenin paikkaan, jossa se ilmenee aktiivisempänä tai yhdistävät proto-onkogeenin toisen geenin kanssa, muodostaen fuusiogeenin, joka toimii onkogeena. Esimerkki fuusiogeenistä on Philadelphia kromosomi, jossa kromosomien 9 ja 22 osat, jotka sisältävät vastaavasti geenit ABL1 ja BCR, ovat yhdistyneet ja näin luoneet geenin BCR-ABL, joka altistaa etenkin krooniseen myeloidiseen leukemialle (KML). <sup>(10)</sup>

## 2.3 Kasvunrajoitegeenit

Kasvunrajoitegeenit, eli tuumorisuppressorigeenit, estävät nimensä mukaisesti normaalisti toimiessaan erilaisten kasvainten syntymistä. Solutasolla ne toimivat resessiivisesti, eli yleensä syövän syntyprosessissa vaaditaan kummankin alleelin inaktivoiva mutaatio. Suurin osa perinnöllisistä syöpäalttiusoireyhtymistä johtuu nimenomaan kasvunrajoitegeenien mutaatiosta, ja alttius periytyy yleensä vallitsevasti. Knudsonin teorian mukaisesti syövän syntyyn tarvitaan kuitenkin vielä toisen alleelin inaktivaatio solutasolla. <sup>(1)</sup>

Kasvunrajoitegeenit voidaan jakaa karkeasti, portinvartijoihin (gatekeeper-geenit), huoltojoukkoihin (caretaker-geenit) ja kasvu ympäristöön vaikuttajiin (landscaper-geenit). Portinvartijageenien tehtävä on kontrolloida solujen kasvua. Esimerkkejä kliinisesti tärkeistä portinvartijageeneistä ovat APC-, TP53- ja PTEN-geenit. Näistä APC-geenivirheet altistavat etenkin suolistosyövälle, kun taas TP53- ja PTEN-geeneihin liittyy laajemmat syöpäriskit. <sup>(3)</sup> Kasvu ympäristöön vaikuttavat geenit edistävät syövän kasvua epäsuorasti. Niiden inaktivoituminen muuttaa kudoksen rakennetta ja näin voi aiheuttaa kasvuedun jollekin

tietylle solutyypille. SMAD4 on esimerkki kasvu ympäristöön vaikuttavasta geenistä, jonka mutaatiot muuttavat epiteelinalaisten strooman solujen kasvua ja siten edistävät epiteelisolujen ylikasvua paksusuolella. <sup>(4)</sup> Mutatoituessaan ituradassa SMAD4 altistaa juveniili polypoosi -oireyhtymälle, jolle on tyypillistä runsaat suolipolypoosit ja kohonnut paksusuolisyövän riski. <sup>(1)</sup> Kasvu ympäristön häiriöitä voivat aiheuttaa myös ei-geneettiset syyt kuten krooninen tulehdus. Yleistyvä esimerkki tästä ovat tulehdukselliset suolistosairaudet kuten haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa), johon liittyy moninkertaisesti kohonnut paksusuolisyövän riski. <sup>(4)</sup> Huoltogeenit vastaavat genomien pysyvyydestä korjaamalla erilaisia vaurioita, kuten DNA:n katkoksia ja replikaatiovirheitä, spesifeillä entsyymeillä. Huoltogeenit korjaavat myös muiden kasvunrajoitegeenien virheitä, ja ovat näin ollen keskeisessä roolissa ehkäisemässä syövän kehittymistä. Huoltojoukkogeenien toiminnan inaktivoituminen johtaa usein spontaanien mutaatioiden lukumäärälliseen kasvuun, joka helposti aiheuttaa mutaatioiden kertymistä myös muihin kasvunrajoite- ja proto-onkogeeneihin. Esimerkiksi MLH1-geenin ituratamutaatiot altistavat Lynchin oireyhtymälle ja BRCA1- sekä BRCA2-geenien ituratamutaatiot rinta- ja munasarjasyöväälle. Keskeisestä roolistaan johtuen huoltojoukkogeenien mutaatiot ovatkin yleisimpiä perinnöllisten syöpäalttiusoireyhtymien aiheuttajia. <sup>(3)</sup>

## 2.4 Genomin instabiliteetti

Onkogeenien ja kasvunrajoitegeenien lisäksi syöpäsoluille tyypillinen piirre on geneettinen instabiliteetti. Normaalilla mutaatiotiheydellä ihmisen soluihin kertyy vain muutama mutaatio ihmisen elinaikana, mutta syöpäsolussa voi olla jopa 10 000–100 000 mutaatiota. Valintaetu sekä DNA:n instabiliteetti ovat mekanismeja, jotka osaltaan selittävät mutaatioiden kertymistä syöpäsoluihin. Normaalitilanteessa perimäaines kopioituu mitoosin aikana lähes virheettömästi erilaisten replikaatio- ja korjausmekanismien ansiosta. Syöpäsoluissa nämä mekanismit toimivat usein virheellisesti, mikä aiheuttaa mutaatioiden kasautumista niistä lähtöisin oleviin solupopulaatioihin. Nykykäsityksen mukaan noin 2–8 geeniin kohdistuvat mutaatiot riittävät tarjoamaan solulle kasvuedun, joka ohjaa kohti syövän kehittymistä. Näistä geeneistä käytetään kuvaavaa nimeä, driver-geenit. Driver-geenit ovat usein proto-onkogeenien ja kasvunrajoitegeenien mutaatiot. Driver-geenit tarjoavat myös potentiaalisen kohteen erilaisille syövän hoidossa käytettäville täsmälääkkeille. Geenejä, joihin kertyy mutaatioita syövän syntyprosessia, mutta jotka eivät suoraan edistä syövän kehittymistä kutsutaan usein passenger-geeneiksi. <sup>(3)(4)</sup>

Genomin instabiliteetti voidaan jakaa kahteen tyyppiin, kromosomitason instabiliteettiin (CIN, chromosomal instability) sekä DNA-tason mikrosatelliitti instabiliteetti (MIN tai MSI, microsatellite instability). CIN ilmenee kromosomien rakennepoikkeavuuksina tai lukumäärän muutoksina. Syöpäsoluissa onkin tyypillisesti lukuisia eri kromosomitason translokaatioita, deleetioita sekä duplikaatioita. Lisäksi syöpäsolujen kromosomimäärä voi olla kasvanut jopa niin, että solussa on normaalin 46 kromosomin sijasta kromosomeja 60 tai jopa 90. MIN ilmenee DNA:n toistojaksojen pituusvaihteluna tai pistemutaatioina. Tunnetuin syy mikrosatelliitti instabiliteetille on DNA kahdentumisvirheiden korjausjärjestelmän (DNA mismatch repair, MMR) häiriö. MSI voi liittyä perinnölliseen syöpäalttiusoireyhtymään, ja hankinnaisena sitä esiintyy noin 15 %:ssa syöpäkasvaimista.

(3)(4)

## 2.5 Syöpäalttiusoireyhtymät

Syöpä on geneettinen tauti, mutta se ei kuitenkaan ole perinnöllistä. Joissain suvuissa voi kuitenkin periä eri syöville altistavia geenivirheitä. Näissä suvuissa Knudsonin teorian mukaisesti syövän kehityksen ensimmäinen osama kulkee ituradassa mukana alkionkehityksestä asti, ja siksi syövän kehittyminen on todennäköisempää ja vie vähemmän aikaa kuin normaalisti. Eri syöpäalttiusoireyhtymiin liittyy jokaiseen kohonnut riski sairastua niille tyypillisiin syöpiin. Näin esimerkiksi BRCA1-geenivirheen yhteydessä suvussa nähdään usein poikkeavan paljon rinta- ja munasarjasyöpiä. On kuitenkin hyvä muistaa, että samoissa suvuissa esiintyy myös sporadisia syöpiä, eivätkä kaikki syöpätaudit välttämättä liity suvussa periytyvään geenivirheeseen. Vielä ei ole löydetty alttiutta, joka perinnöllisenä altistaisi kaikille mahdollisille syöville, mutta toisaalta harva syöpäalttiusoireyhtymäkään altistaa vain yhdelle syöpätyypille. Esimerkiksi ituradan mutaatio TP53-geenissä johtaa harvinaiseen

dominoivasti periytyvään Li-Fraumenin oireyhtymään, joka altistaa etenkin rintasyövälle, luusto- ja pehmytkudossarkoomille, aivokasvaimille, leukemioille ja lapsuusiän lisämunuaisen adenokarsinoomalle. Laaja-alaisten riskien vuoksi Li-Fraumeni potilaille järjestetään kattavat vuosittaiset seurannat. <sup>(1)(3)</sup>

Suurin osa tunnetuista syöpäalttiusoireyhtymistä on dominoivasti periytyviä, johtuen siitä, että ne ovat olleet helpointa tunnistaa. Syöpäalttiusoireyhtymän tunnistaminen on vaikeaa, joskus se on mahdollista kasvainta tutkimalla, mutta usein syöpäalttius tunnistetaan sukua tutkimalla. Syöpäalttiusoireyhtymän tunnistaminen suvustakin voi joskus olla vaikeaa, etenkin jos suku on pieni tai sukutietoja ei ole käytössä. Merkittävimmät perinnöllisen syöpäalttiuden tunnusmerkit ovat sairastuneen nuori ikä, epätyypillinen kasvaintyyppi ja usean lähisukulaisen sairastuminen. Lähes kaikkiin syöpäalttiusoireyhtymiin liittyy lisäksi epätäydellinen penetranssi, jolloin kaikki geenivirheen kantajat eivät elämänsä aikana sairastu. Tunnettujen syöpäalttiusoireyhtymien diagnoosi tapahtuu yleensä osoittamalla mutaatio verestä eristetystä DNA:sta sekvensoimalla. Edelleen kuitenkin merkittävä osa todettavasta suvuttaisesta syöpäalttiudesta liittyy tuntemattomiin tekijöihin. Perinnöllisestä alttiudesta voidaan tiettyjen tapausten yhteydessä saada viitteitä myös patologin tutkimuksilla, kuten immunohistokemiallisella värjäyksellä. Näin toimitaan esimerkiksi suolistosyöpien tai paraganglioomien yhteydessä. Immunohistokemiallisessa värjäyksessä tiettyihin proteiineihin sitoutuvilla vasta-aineilla voidaan osoittaa jonkin oleellisen geenituotteen puuttuminen kasvainkudoksesta. <sup>(1)</sup>

## 2.5.1 Rintasyöpä

Vuonna 2018 Suomessa todettiin naisilla noin 5000 uutta rintasyöpätapausta. <sup>(5)</sup> Rintasyöpä onkin naisten yleisin syöpä ja arviolta joka kahdeksas nainen sairastuu siihen elämänsä aikana. Korkean riskin perinnöllisestä alttiudesta johtuvan rintasyövän osuuden arvioidaan olevan tästä noin 5–10 %. Tärkeimmät korkean riskin geenit ovat BRCA1 ja BRCA2. Lisäksi suuri rintasyöpäriski liittyy TP53, PTEN, STK11 ja CDH1 geeneihin, jotka aiheuttavat myös laajempia syöpäalttiuisoireyhtymiä. <sup>(1)</sup> Elinikäinen rintasyöpäriski jaetaan usein korkeaan riskiin (yli 50 %) ja keskisuureen riskiin (20–40 %). Keskisuuren riskin geneejä ovat esimerkiksi CHEK2, PALB2 ja ATM. Yleisesti mitä suurempi riski sitä harvinaisempia ovat geenimutaatioon liittyvät syövät suomalaisessa väestössä. <sup>(3)</sup>

BRCA 1 ja BRCA 2 geenit ovat tärkeimmät tunnetut rintasyöpäalttiutta aiheuttavat geenit. BRCA 1 ja BRCA2 geenivirheisiin liittyy noin 70 % rintasyövän riski. Lisäksi BRCA1 geenivirheeseen liittyy noin 44 % munasarjasyövän riski elämän aikana ja BRCA 2-geenivirheeseen noin 17 %. <sup>(9)</sup> Suomessa BRCA-geenien mutaatiot selittävät jopa 20 % suuren riskin rintasyöpäsuvuista. Geenivirheen todennäköisyyttä voidaan arvioida suvun sairaushistorian avulla (rinta- ja munasarjasyöpien määrä ja sairastumisiät). BRCA1- tai BRCA2-geenivirhettä kantavat henkilöt sairastuvat rinta- ja munasarjasyöpiin todennäköisemmin, ja usein myös selvästi nuorempina kun väestössä keskimäärin. Tämän vuoksi geenivirheen kantajilla järjestetään säännölliset rintojen kuvantamistutkimukset jo 25–30-vuotiaasta lähtien. Kuvantamiset toteutetaan usein etenkin aluksi magneettikuvauksella ja myöhemmin mammografialla ja ultraäänellä. Korkean riskin geenivirhettä kantaville naisille tarjotaan myös mahdollisuus riskejä vähentävään kirurgiaan rintojen ja munasarjojen osalta, mikä vähentää selvästi sairastumisriskiä. Munasarjojen ja -

torvien poisto vähentää niiden maligniteettien riskiä noin 80–85 % ja premenopausaalisilla naisilla se pienentää myös rintasyöpäriskiä. Molemminpuolinen mastektomia, eli rintojen poisto, vähentää rintasyöpäriskiä n. 90–95 %, eli selvästi alle väestön keskimääräisen riskin.

(1)(3)

## 2.5.2 Suolistosyöpä

Vuonna 2018 uusia paksu- ja peräsuolisyöpä tapauksia todettiin 3538 (1673 naisilla ja 1865 miehillä).<sup>(5)</sup> Paksu- ja peräsuolisyöpien ilmaantuvuus kasvaa koko ajan etenkin länsimaisessa yhteiskunnassa, mutta vain noin 5 % liittyy selvään perinnölliseen alttiuteen vaikkakin jopa 15 % tapauksista havaitaan jonkinasteista suvuttaista kertymää. Valtaosa tapauksista on kuitenkin sporadisia. Suolistosyövät kehittyvät yleensä limakalvosoluista kasvaneen hyvänlaatuisen polyyppin muuttuessa hiljalleen pahanlaatuiseksi. Sporadisissa suolistosyövässä ensimmäisiä polyyppin syntyyn vaikuttavia mutatoituvia geenejä on yleensä kasvunrajoitegeeni APC, tämän jälkeen muissa proto-onkogeeneissa ja kasvunrajoitegeeneissä tapahtuvat mutaatiot nopeuttavat polyyppin pahanlaatuistumista. Monet sporadiseen paksusuolisyöpään johtavista geeneistä liittyvät myös perinnöllisiin alttiuksiin, kun niissä olevat virheet sijaitsevat ituradassa.<sup>(1)(3)</sup>

Paksusuolisyöpäoireyhtymät jaetaan karkeasti polyyppien lukumäärän mukaan syöpiin, jossa polyyppien määrä on kasvanut eli polypoottisiin ja syöpiin, jossa polyyppien määrä on sama kuin yleisväestössä eli ei-polypoottisiin. Polypoottisesta esimerkkinä on familiaalinen adenomatoottinen polypoosi (FAP), jossa polyyppeja voi olla samanaikaisesti jopa tuhansia. Se periytyy autosomissa vallitsevasti, ja aiheutuu kasvunrajoitegeeni APC:n mutaatioista.

Hankalissa tautimuodoissa elinikäinen sairastumisriski on lähes 100 %, ja usein päädytään paksusuolen poistoon eli kolektomiaan.

Ei-polypoottisiin paksusuolisyöpäoireyhtymiin kuuluu Lynchin oireyhtymä, jota kutsuttiin ennen nimellä HNPCC (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Se periytyy autosomissa vallitsevasti, ja johtuu yleensä DNA:n kahdentumisvirheiden korjauksesta vastaavien eli MMR-geenien mutaatioista. Yleensä mutaatiot tapahtuvat geneeissä MLH1, MSH2, MSH6 ja PMS2, joskus myös EPCAM nimisessä geenissä. Lynchin oireyhtymässä polyypien määrä ei ole yleensä voimakkaasti lisääntynyt, mutta polyypin muuttuminen pahanlaatuiseksi on nopeutunut ja pahanlaatuistumisen riski on kasvanut. Lynchin oireyhtymää sairastaville paksusuolisyöpä ilmaantuu keskimäärin noin 40–60-vuotiaana, mikä on noin 20 vuotta aikaisemmin kuin sporadisissa tapauksissa. Lynchin oireyhtymä aiheuttaa noin 1–2 % kaikista paksusuolisyövistä. Korkean paksusuolisyöpäriskin lisäksi naisilla on korkea riski kohdun runko-osan syöpää ja myös mahalaukun, munasarjojen sekä virtsateiden syöpien riski on kohonnut oireyhtymää sairastavilla. Lynchin oireyhtymä potilaille tehdään kolonoskopia yleensä 2–3 vuoden välein sekä naisilla tehdään gynekologinen kaikututkimus sekä otetaan kohdunrunгон limakalvonäyte. Naisilla kohtusyövän ja munasarjasyövän kohonneen riskin vuoksi tarjotaan yleensä ennaltaehkäisevää kohdun ja sivuelinten poistoa myöhemmällä aikuisiällä. Lynchin oireyhtymässä seuranta vaihtelee myös osittain kyseessä olevan geenin mukaan. Esimerkiksi MSH2-geenivirheen osalta suositellaan myös virtsaelinten seuranta korkean uroteelikarsinooma-riskin vuoksi. Lynchin oireyhtymään liittyvää geenivirhettä kantaville suositellaan myös suun kautta otettavaa asetyylisalisyylihappoa (ASA), jonka on osoitettu vähentävän paksusuolisyövän riskiä. Oikein toteutetulla seurannalla suolistosyöpäkasvaimet havaitaan ajoissa ja geenivirheen kantajien perä- ja paksusuolisyövästä aiheutuva kuolleisuus laskee yleisen väestön tasolle. <sup>(1)(3)(12)</sup>

## Lähteet

1. Aittomäki, K. et al. (2016) Lääketieteellinen genetiikka. Kustannus Oy Duodecim2.
2. Fletcher, H. L. (Hugh L.) et al. *Genetics*. 4th ed., Garland Science, 2013
3. Kankuri-Tammilehto, Schleutker 2017: Geneettinen alttius syövälle. Duodecim (19) 133: 1773–81
4. Bunz, F. (2008) Principles of cancer genetics. Dordrecht: Springer.
5. Syöpä 2018 -raportti, Syöpärekisteri, [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi)
6. Kansikas, Nyström, Peltomäki 2017: DNA:n korjausmekanismien häiriöt ja niiden lääketieteellinen merkitys. Duodecim (3) 133: 259–65
7. Wenzel, E. S., & Singh, A. (2018). Cell-cycle Checkpoints and Aneuploidy on the Path to Cancer. *In vivo (Athens, Greece)*, 32(1), 1–5
8. Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell proliferation*, 36(3), 131–149.
9. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2019, Suomen Rintasyöpäryhmä RY
10. Chial, H. (2008) Proto-oncogenes to oncogenes to cancer. *Nature Education* 1(1), 33
11. Chow, A. Y. (2010) Cell Cycle Control by Oncogenes and Tumor Suppressors: Driving the Transformation of Normal Cells into Cancerous Cells. *Nature Education* 3(9), 7
12. Seppälä, Mecklin (2020) Lynchin oireyhtymän syöpää ehkäisevä seuranta muuttuu geenikohtaiseksi. Duodecim 136(17) 1867–9

## Liite 2

### Opetuspeli

Pakolliset kysymykset merkitty tähdellä (\*)

Kyselyn tarkoituksena on selvittää opetuspelin vaikutusta kurssin sisällön oppimiseen sekä kerätä tietoa, siitä miten ja missä opetuspeli onnistui. Kyselyn tietoja käytetään vain opetuspelin kehittämiseen sekä syventävän työni tutkimukseen. Kyselyssä ei kerätä henkilötietoja ja vastaukset annetaan anonymisti, eikä niitä pysty yhdistämään tiettyyn henkilöön. Kyselyn lopussa voit osallistua arvontaan jättämällä sähköpostiosoitteesi. Sähköpostiosoitettasi käytetään vain arvonnan suorittamiseen, jonka jälkeen se poistetaan. Sähköpostiosoitettasi ei yhdistetä vastauksiisi. Vastaukset poistetaan Webropolin palvelimelta tutkimuksen valmistumisen jälkeen.

Kiitos kun vastaat kyselyyn ja annat arvokasta dataa syventävää työtäni varten!

Jos sinulla on kysyttävää ole yhteydessä

Jamo Helminen

jakhel@utu.fi

#### 1. Sukupuoli \*

- Nainen  
 Mies  
 Muu

#### 2. Syntymävuosi \*

---

#### 3. Arvosana Genomiikka kurssista? (0-5) \*

---

#### 4. Pelasitko opetuspelejä? \*

- Kyllä  
 Ei

### 5. Kuinka usein pelasit opetuspelejä? \*

	Harvemmin	Joka toinen viikko	Kerran viikossa	2-4 kertaa viikossa	Päivittäin
*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 6. Mihin tarkoitukseen käytit peliä? \*

- Oppimiseen
  - Kertaamiseen
  - muu, mikä?
- 

### 7. Vastaa väittämiin \*

	Täysin eri mieltä	Jokseenkin eri mieltä	Jokseenkin samaa mieltä	5
Opetuspeli edisti oppimistani. *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oppimispelit edistävät yleisesti oppimistani. *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oppimispelin sisältö vastasi kurssin oppimistavoitteita. *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### 8. Mikä peleistä oli oppimisen kannalta hyödyllisin? \*

- Kysymyspeli
- Yhdistelypeli
- Täydennyspeli
- Interaktiiviset kuvat

### 9. Jatkossa käyttäisitkö vastaavia oppimislejää? \*

- Kyllä
- En

**10. Miksi et jatkossa käyttäisi vastaavia oppimispelejä? \***

---

---

---

---

---

**11. Millaista oppimispeleä voisit käyttää jatkossa?**

---

---

---

---

---

**12. Anna arvosana opetuspeleiden eri osa-alueille. \***

	1	2	3	4	5
Sisältö *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ulkoasu *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Käytettävyys *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**13. Oliko sinulla ongelmia pelin kanssa? Jos oli, niin millaisia? \***

**14. Kehitysideoita? Vapaa sana.**

---

---

---

---

---

---

**15. Miksi et pelannut opetuspelejä? \***

---

---

---

---

---

---

**16. Millaista opetuspelejä pelaisit? \***

---

---

---

---

---

---

**17. Osallistun arvontaan (kirjoita sähköpostiosoitteesi)**

---