

# **Mikro-RNA:iden SNP:ien hyödyntäminen syöpädiagnostiikassa**

Tarkastelun kohteena keuhkosityöpä sekä menetelmien  
soveltamismahdollisuudet

Vilma Hämäläinen

Biologia, fysiologia ja genetiikka

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

27.5.2026

Turku

**Pääaine:** Biologia

**Tekijä:** Vilma Hämäläinen

**Otsikko:** Mikro-RNA:iden SNP:ien hyödyntäminen syöpädiagnostiikassa – Tarkastelun kohteena keuhkosityöpä sekä menetelmien soveltamismahdollisuudet

**Ohjaaja:** Heidi Viitaniemi

**Sivumäärä:** 21 sivua

**Päivämäärä:** 27.5.2026

---

Lukuisat syövät kuuluvat tänä päivänä maailman johtavien terveysongelmien joukkoon, ja aikaisemman hoidon mahdollistamiseksi sairauksien varhaisempaa sekä luotettavaa toteamista pyritään ratkaisemaan uusilla diagnostiikan innovaatioilla. Yksi haastavimmista esimerkeistä on keuhkosityöpä. Koska keuhkot ovat pitkälti tunnottomat, sairaus pääsee usein etenemään pitkälle ennen ensimmäisten oireiden ilmaantumista. Erityisesti tällaisten haastavasti diagnosoitavien syöpien kohdalla mahdollisimman varhainen toteaminen on elintärkeää paremman hoitoennusteen mahdollistamiseksi. Nykyiset laajassa kliinisessä käytössä olevat menetelmät perustuvat koepaloihin, jotka luokitellaan invasiiviseksi eli kehoon kajoavaksi. Potilaille aiheutuvan haitan minimoimiseksi on pyritty löytämään uusia biomerkkiaineita, eli kehon terveyden tilasta kertovia molekyylejä, joista syöpä olisi mahdollista diagnosoida. Uudeksi biomerkkiaineeksi on ehdotettu mikro-RNA:ta sen geenisäätelykeskeisyyden sekä syöpään yhdistetyn epänormaalien ilmentymisten takia. Tarkemmin sanottuna toiminnallisissa ja kypsässä mikro-RNA:ssa sijaitsevia yhden nukleotidin polymorfismeja on pyritty hyödyntämään diagnostisissa menetelmissä, sillä geneettisillä variaatioilla on mahdollista ennakoita yksilöllisemmin esimerkiksi sairastumisriskiä sekä sairauden kulkua. Mikro-RNA:n haastavista ominaisuuksista johtuen tarve uusille menetelmille on suuri, mutta kehitys on vielä alkuvaiheessa. Muutamat kehitetyt uudet menetelmät antavat kuitenkin lupaavia tuloksia siitä, että mikro-RNA:iden yhden nukleotidin polymorfismeja olisi mahdollista hyödyntää tulevaisuudessa myös muiden syöpätyyppien diagnostiikassa. Soveltamista kuitenkin hidastaa esimerkiksi mikro-RNA:iden sekä yhden nukleotidien polymorfismien perustutkimuksen vinoutuneisuus eli painottuminen vain tiettyyn osiin maailmaa.

---

**Avainsanat:** miRNA, SNP, keuhkosityöpä, diagnostiikka

# SISÄLLYS

1	Johdanto .....	1
2	Geenikaskaadin säätelymekanismit.....	2
3	Taustaa keuhkosityövistä ja sen diagnostiikasta .....	3
4	Mikro-RNA:t post-transkriptionaalisena säätelijänä.....	5
4.1	Mikro-RNA:t syövässä.....	6
4.2	SNP:ien vaikutus mikro-RNA:iden toimintaan ja ilmentymiseen .....	7
5	Uusia mikro-RNA:iden SNP:eihin pohjautuvia menetelmiä .....	9
5.1	Ligaatiosta käynnistyvä PfAgo-välitteinen pilkkoutuminen (LTAC) .....	10
5.2	Molekulaariset lyhdyt supramolekulaarisella mikrogeelillä .....	12
6	Uusien menetelmien sekä mikro-RNA:iden SNP:ien soveltamismahdollisuudet syöpädiagnostiikassa .....	14
6.1	Uusien menetelmien mahdollisuudet, haasteet ja sovellettavuus.....	14
6.2	Mikro-RNA-profiilit ja SNP:ien saatavuus.....	15
7	Yhteenveto .....	16
8	Lähteet.....	17

# 1 JOHDANTO

Syövästä erityisesti keuhkosyöpä lukeutuu yhä tänä päivänä niin maailmalla kuin Suomessakin johtavien terveysongelmien joukkoon, mitä pyritään ratkaisemaan uusilla diagnostiikan innovaatioilla. Maailman terveysjärjestön mukaan (2024) vuonna 2022 keuhkosyöpään sairastui lähes 2.5 miljoonaa ihmistä, ja noin 1.8 miljoonaa kuoli sairauteen samana vuonna. Suomessa keuhkosyöpä lukeutuu yleisimpien syöpien joukkoon, ja sen elinennuste on sukupuolesta riippumatta heikompi verrattuna muihin syöpäsairauksiin (Seppä ym., 2025). Aggressiivisten sekä nopeasti levittäytyvien syöpien tapauksessa varhaisen vaiheen tunnistaminen onkin elintärkeää paremman hoitoennusteen mahdollistamiseksi (Baskar ym., 2026; Leppä ym., 2024). Nykyinen diagnostiikka nojaa vahvasti koepaloihin (Imyanitov ym., 2024), joiden käyttö luokitellaan invasiiviseksi eli kehoon kajoavaksi (Baskar ym., 2026). Kajoavuuden lisäksi koepaloihin perustuvien menetelmien heikkoutena ovat komplikaatoriskit (Wei ym., 2026) sekä kustannukset (Baskar ym., 2026). Syövän suuren maailmanlaajuisen terveydellisen taakan sekä perässä laahaavan diagnostiikan takia on pyritty kehittämään yhä tehokkaampaa sekä potilasystävällisempää diagnostiikkaa (Baskar ym., 2026; Caputo ym., 2019). Yhdeksi lähestymiskulmaksi on ehdotettu uusien biomerkkiaineiden, eli kehon terveyden tilasta kertovien molekyylien, käyttöönottoa (Baskar ym., 2026).

Lyhyitä RNA-molekyylejä, mikro-RNA:ita, on ehdotettu uudeksi syövän biomerkkiaineeksi niiden geenisäätelykeskeisyyden ja syöpään yhdistetyn epänormaalien ilmentymisten takia (Lin ym., 2017). Mikro-RNA:t (engl. microRNA, miRNA) ovat noin 21-25 nukleotidia pitkiä yksijuosteisia RNA-molekyylejä, jotka säätelevät merkittävää osaa ihmisen geneistä. Syövässä miRNA:iden ilmentymistasojen sekä erityksen ulos soluista on todettu poikkeavan normaalista tasosta. Lipidikalvoisia miRNA:ta sisältäviä vesikkeleitä kutsutaan eksosomeiksi (Chakraborty ym., 2023), joita solut erittävät syövässä normaalia enemmän esimerkiksi sylkeen, hiekeen ja hengitysilmaan (Baskar ym., 2026). Eksosomaalisen luonteensa takia miRNA:t ovat suojassa RNA:ita hajottavilta entsyymeiltä, ja siten ne säilyvät pitkään stabiileina myös solujen ulkopuolella (Chakraborty ym., 2023). Tämän ominaisuuden puolesta miRNA:t mahdollistavat ei-invasiivisen, eli kehoon kajoamattoman, näytteenoton, mikä veisi diagnostiikkaa potilasystävällisempään suuntaan (Baskar ym., 2026).

Pelkkä miRNA:iden epänormaalin ilmentymisen hyödyntäminen ei ole kuitenkaan välttämättä riittävän tehokas diagnostinen työkalu. Syöpä on mahdollista tunnistaa poikkeavien solujen erittämien miRNA-tasojen perusteella, mutta niiden avulla on haastavaa arvioida yksilöllistä sairauden riskiä sekä ennakoida sen kulkua. miRNA:iden ilmentymiseen vaikuttavat monien tekijöiden lisäksi esimerkiksi geneettinen variaatio. Näin ollen on ehdotettu, että diagnostiikassa hyödynnettäisiin miRNA:ssa sijaitsevia yhden nukleotidin polymorfismeja (engl. single-nucleotide polymorphism, SNP). SNP:llä tarkoitetaan tiettyä kohtaa genomissa, jossa populaation yksilöt eroavat toisistaan ainoastaan yhdellä emäsparilla. Syövän riskiä ja etenemistä onkin mahdollista ennakoida miRNA:iden SNP:ien avulla paljon tarkemmin. (Preskill & Weidhaas, 2013; Rawlings-Goss ym., 2014)

Vaikka miRNA:iden sisältämät SNP:t ovat lupaava uusi lähestymiskulma diagnostiikassa, jarruttavat RNA-molekyylin ominaisuudet sekä tutkimus- ja kehitystyön vähäisyys soveltamismahdollisuuksia. miRNA:t esiintyvät luontaisesti elimistössä hyvin alhaisina pitoisuuksina (Baskar ym., 2026), joita nykyiset vakiintuneet menetelmät eivät kykene tarpeeksi tehokkaasti tunnistamaan (Caputo ym., 2019). Lisäksi tutkimusta hidastavat miRNA:iden pieni koko sekä sekvenssien sisäinen vähäinen variaatio (Caputo ym., 2019). Näiden haasteiden takia miRNA:iden SNP:ejä hyödynnetään vielä vähän kliinisessä tarkoituksessa (Caputo ym., 2019), mutta useat tutkimusryhmät pyrkivät kehittämään yhä parempia sekä tarkempia menetelmiä polymorfismien tunnistamiseksi (Caputo ym., 2019; Su ym., 2025).

Tässä tutkielmassa keskityn keuhkosityövän näkökulmasta SNP:ien vaikutukseen miRNA:n normaaliin toimintaan sekä ilmentymiseen, uusiin kehitettyihin menetelmiin ja niiden soveltamismahdollisuuksiin muiden syöpätyyppien diagnostiikassa.

## 2 GEENIKASKAADIN SÄÄTELYMEKANISMIT

Geenikaskaadi, eli geenin ilmentyminen DNA:sta RNA-välivaiheen kautta proteiiniksi, on tarkoin säädelty tapahtuma. Useat eri säätelymekanismit mahdollistavat hallitun kokonaisuuden ja varmistavat, että jokaista geeniä ilmennetään oikeassa määrin juuri oikeaan aikaan. Eukaryoottisolujen geenikaskaadin alun säätely jaetaan histonimodifikaatioihin ja epigeneettiseen säätelyyn. DNA-juoste on luontaisesti pakkautunut histoniproteiinien ympärille, joiden vapaiden aminohappohäntien metyloinnilla ja asetyloinnilla vaikutetaan

koko histoni-DNA-kompleksin pakkautumisasteeseen. Epigeneettisellä säätelyllä taas tarkoitetaan DNA:n emästen rakenteeseen kohdistuvia muutoksia, jotka eivät vaikuta emäsjärjestykseen. Yleisimpiä DNA:n epigeneettisiä muutoksia ovat sytosiinien metylointi tai asetylointi, mitkä vaikuttavat DNA:n pakkautumisasteeseen ja sitä kautta geenien transkription aktiivisuuteen. Loput geenikaskaadin säätelystä jaetaan muihin transkription säätelymekanismeihin ja translaation säätelyyn.

Yksi keskeisimpiä geenikaskaadin säätelykohtia on transkriptio, jossa DNA:n koodaavan juosteen avulla tuotetaan sekvenssiltään mallijuostetta muistuttavaa lähetti-RNA:ta (engl. messenger-RNA, mRNA). Säätely voidaan jakaa joko transkription aktiivisuuden säätelyyn tai transkription jälkeiseen eli post-transkriptionaaliseen säätelyyn. Geenin alun läheisyydessä sijaitseva promoottorialue on noin 100-1000 emäsparia pitkä alue, johon mRNA:ta tuottava RNA-polymeraasi sitoutuu. Sitoutumisen tehokkuutta lisäävät transkriptioon erikoistuneet proteiinit, transkriptiofaktorit, ja ne muodostavat promoottorialueelle aloituskompleksin ennen RNA-polymeraasin sitoutumista. Lisäksi DNA:n geenin ulkopuolisilla alueilla sijaitsevat tehostaja-alueet (engl. enhancers) tuovat muita transkriptiofaktoreita lähelle promoottorialuetta ja siten vaikuttavat transkription aloituksen todennäköisyyteen.

Toinen keskeinen geenikaskaadin säätelykohta on post-transkriptionaalinen eli transkription jälkeinen säätely, joka kohdistuu transkription lopputuotteeseen eli mRNA:han. Erityisesti eukaryooteilla RNA:han kohdistuvat säätelymekanismit muodostavat merkittävän osan kaikesta geenisäätelystä. Yksi esimerkki tästä on RNA-interferenssi, jossa pienet RNA-molekyylit hiljentävät geenien ilmentymistä estämällä translaatiota eli proteiinien tuotantoa. Sitoutuessaan mRNA:han ne joko estävät translaatiokoneiston kiinnittymisen tai saavat aikaan mRNA:n hajoamisen.

Useat säätelymekanismit ovatkin elintärkeitä solujen homeostasian kannalta. Vaikka geenikaskaadia säädellään tarkasti jokaisessa vaiheessa, pienikin häiriö säätelyketjussa voi olla solulle kohtalokas. Pahimmillaan puutteellinen tai virheellinen säätely voi johtaa hallitsemattomaan solunjakautumiseen ja syövän syntyyn.

### 3 TAUSTAA KEUHKOSYÖVÄSTÄ JA SEN DIAGNOSTIIKASTA

Keuhkosyöpä jaetaan kudosleikkeiden ulkonäön perusteella kahdeksi eri päätyypiksi, joita ovat pienisolainen keuhkosyöpä (engl. small cell lung cancer, SCLC) ja ei-pienisolainen

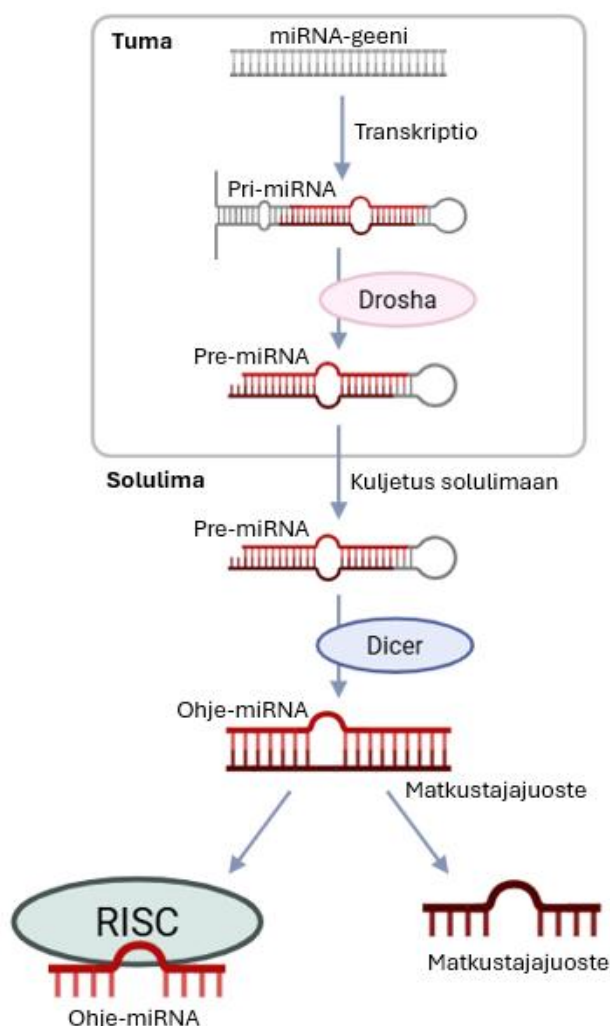
keuhkosityöpä (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) (Alduais ym., 2023). Kaikista keuhkosityöpätapauksista noin kolmasosa luokitellaan kuuluvaksi ei-pienisoluiseen keuhkosityöpään, jonka alatyyppejä ovat adenokarsinoma (engl. adenocarcinome, ADC), okasolusyöpä (engl. squamous cellcarcinome, SCC) sekä suurisolukarsinoma (engl. large-cell carcinome, LCC) (Alduais ym., 2023; Baskar ym., 2026). Yleensä erityisesti ei-pienisoluisen keuhkosityövän oireet voivat olla hyvinkin epäspesifejä, kuten yskää ja rintakipua, (Alduais ym., 2023) johtuen keuhkojen tunnottomuudesta (Leppä ym., 2024). Keuhkosityöpä havaitaankin vasta myöhäisessä vaiheessa, kun tauti on ehtinyt kehittymään jo pitkälle, ja mahdollisesti leviämään muihin kudoksiin sekä elimiin (Alduais ym., 2023).

Keuhkosityövän suurimpana laukaisevana riskitekijänä pidetään elintapoja, mutta genotyypillä voi olla vaikutusta erityisesti taudinkuvaan (Andersson ym., 2019). Esimerkiksi jopa yhdeksän kymmenestä keuhkosityöpätapauksesta johtuu tupakan pitkäaikaisesta käytöstä (Alduais ym., 2023), mutta toisaalta myös ympäristötekijät, kuten ilmansaasteet (Chen ym., 2022), ja sosioekonomiset tekijät sekä niihin kytkeytyvä alkoholin kulutus voivat lisätä sairastumisen todennäköisyyttä (Alduais ym., 2023; Baskar ym., 2026). Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että pelkästään perimän vaikutus sairastumisriskiin on suhteellisen pieni, mutta perimän poikkeavuuksilla yksilöiden kesken on pyritty erottelemaan samassa patologisessa vaiheessa olevien keuhkosityöpien ennustetta sekä arvioimaan hoitovastetta (Shin ym., 2016).

Nykyiset potilaskäytössä olevat diagnostiset menetelmät keskittyvät tunnistamaan erityisesti DNA:n kinaaseja ja onkogenejä aktivoivia mutaatioita, kromosomien rakenteellisia muutoksia sekä geenien fuusioitumista, mutta alalle ei ole vakiintunut käyttöön ainoastaan yhtä menetelmää. On todettu, että sairastuneiden iällä, sukupuolella ja tupakointitaustalla voi olla sidonnaisuus tiettyihin geneettisiin mutaatioihin. Esimerkiksi nuorilta ihmisiltä on löydetty enemmän kromosomien rakenteellisia muutoksia tai fuusioita kinaaseja koodaavien geenien alueilla, kun taas pitkään tupakoivilla on havaittu vain yksittäisiä nukleotidien mutaatioita samoilla geenialueilla. Tunnettujen syöpää aiheuttavien geenimuutosten poissulkeminen ei ole kuitenkaan mahdollista, vaan kaikki testit pyritään tekemään jokaiselle potilaalle lyhyen ajan sisällä heidän taustastaan riippumatta. Taustatekijät voivat siitä huolimatta antaa suuntaviivoja diagnostiikalle, kuten ohjata tietyn geenin tutkimuksiin PCR:llä, mutta nykyään alaa on valtaamassa erityisesti RNA:han kohdistuvat toisen sukupolven sekvensointimenetelmät (engl. next-generation sequencing, NGS). (Imyanitov ym., 2024)

#### 4 MIKRO-RNA:T POST-TRANSKRIPTIONAALISENA SÄÄTELIJÄNÄ

RNA-interferenssiin kuuluvat miRNA:t säätelevät jopa noin kahta kolmasosaa ihmisen geneistä (Diener ym., 2024), ja pienet muutokset ja häiriöt säätelyssä voivat vaikuttaa merkittävästi solujen homeostasiaan (Matulić ym., 2022). miRNA:iden tärkeimpiä säätelykohteita ovat mRNA:t, jotka liittyvät joko yksilön kehitykseen tai solujen kasvuun, jakaantumiseen ja metaboliaan (Matulić ym., 2022; Tian ym., 2009). miRNA:iden omat geenit sijaitsevat muiden geenien introneissa sekä DNA:n ei-koodaavilla alueilla, ja niiden aktiivisuutta säätelevät esimerkiksi erilaiset transkriptiofaktorit (Matulić ym., 2022; Pozniak ym., 2022).



Kuva 1. Toimintakykyisen miRNA:n biogeneesin eli tuotantoketjun vaiheet. Muokattu lähteestä Matulić ym. (2022) Biorender-ohjelmalla.

Kypsää ja toimintakykyistä miRNA:ta tuotetaan biogeneesissä, jossa monet entsyymit, kuten Drosha ja Dicer, muokkaavat transkriptoitua RNA-molekyyliä useassa välivaiheessa (kuva 1). Tumassa RNA-polymeraasi tuottaa osittain hiuspinnirakenteella olevaa primaari-miRNA:ta (engl. primary miRNA, pri-miRNA), josta Droshan tekemien muutosten jälkeen jäljelle jää ainoastaan hiuspinnirakenteinen pre-miRNA. Tämän välivaiheen jälkeen pre-miRNA kuljetetaan solulimaan, jossa Dicer poistaa pre-miRNA:n hiuspinnin loopilla olevan osan. Näin syntyy lähes toimintakykyinen kaksijuosteinen miRNA, jonka juosteet on nimetty ohje-miRNA:ksi (engl. miRNA-guide strand) sekä matkustajajuosteeksi (engl. miRNA-passenger strand). Lopuksi proteiineista koostuva RNA:n indusoima vaimennuskompleksi (engl. RNA-Induced Silencing Complex, RISC) sitoo itseensä ohje-miRNA:n samalla kun toinen juosteista yleensä hajotetaan. (Matulić ym., 2022; Pozniak ym., 2022)

miRNA säätelee osana RISC:iä, missä säätely perustuu mRNA:n translaation estymiseen. Kompleksin miRNA sitoutuu joko mRNA:n koodaavaan alueeseen (engl. coding region) tai toiseen 3'- ja 5'-päissä sijaitsevista ei-transloitavista alueista (engl. untranslated region, UTR) (Chakraborty ym., 2023; Diener ym., 2024). RISC käyttää miRNA:ta apunaan tunnistamaan kohde-mRNA:n, jolloin sitoutuminen saa aikaan translaation keskeytymisen tai mRNA:n hajoamisen ennen translaation aloitusta (Pozniak ym., 2022). Säätelymekanismille keskeistä on se, että miRNA sitoutuu vain osittain omalta pituudeltaan kohde-mRNA:han (Diener ym., 2024; Pozniak ym., 2022). Epäspesifinen sitoutuminen mahdollistaa yhden miRNA:n sitoutumisen useiden eri geenien mRNA:han, jolloin yksi miRNA voi olla samanaikaisesti tärkeä säätelijä useassa eri aineenvaihduntareitissä (Diener ym., 2024). Näin ollen miRNA:n keskeisyys geenisäätelyssä tarjoaa uuden ja merkittävän lähestymiskulman syövän syntymekanismien ymmärtämiseen.

#### *4.1 Mikro-RNA:t syövässä*

Syöpä on geneettinen sairaus, jossa useisiin geneihin kasaantuneet haitalliset mutaatiot ajavat soluja kohti tuumorigeneesiä eli kasvaimen muodostumista. Syöpää aiheuttavat geenit jaetaan kahteen eri ryhmään niiden solusykliin vaikuttavan tehtävän perusteella. Molemmilla tarkoitetaan terveiden solujen genejä, joiden toiminta on muuttunut mutaation seurauksena epänormaaliksi. Nämä geenit jaetaan niin sanottuihin syövän syntyä edistäviin geneihin eli onkogeneihin ja syövän syntyä estäviin geneihin eli kasvunrajoitegeneihin. Onkogeneit ovat alun perin mutatoituneet proto-onkogeneistä, jotka terveissä soluissa vastaavat solusyklistä sekä muista tärkeistä elintoiminnoista. Kasvunrajoitegeenien tärkein tehtävä taas

on huolehtia solujen homeostasiasta jarruttamalla solujen hallitsematonta kasvua ja jakaantumista. Ne vaikuttavat esimerkiksi genomiseen eheyteen, solujen erilaistumiseen ja hallittuun ohjelmoituun solukuolemaan eli apoptoosiin.

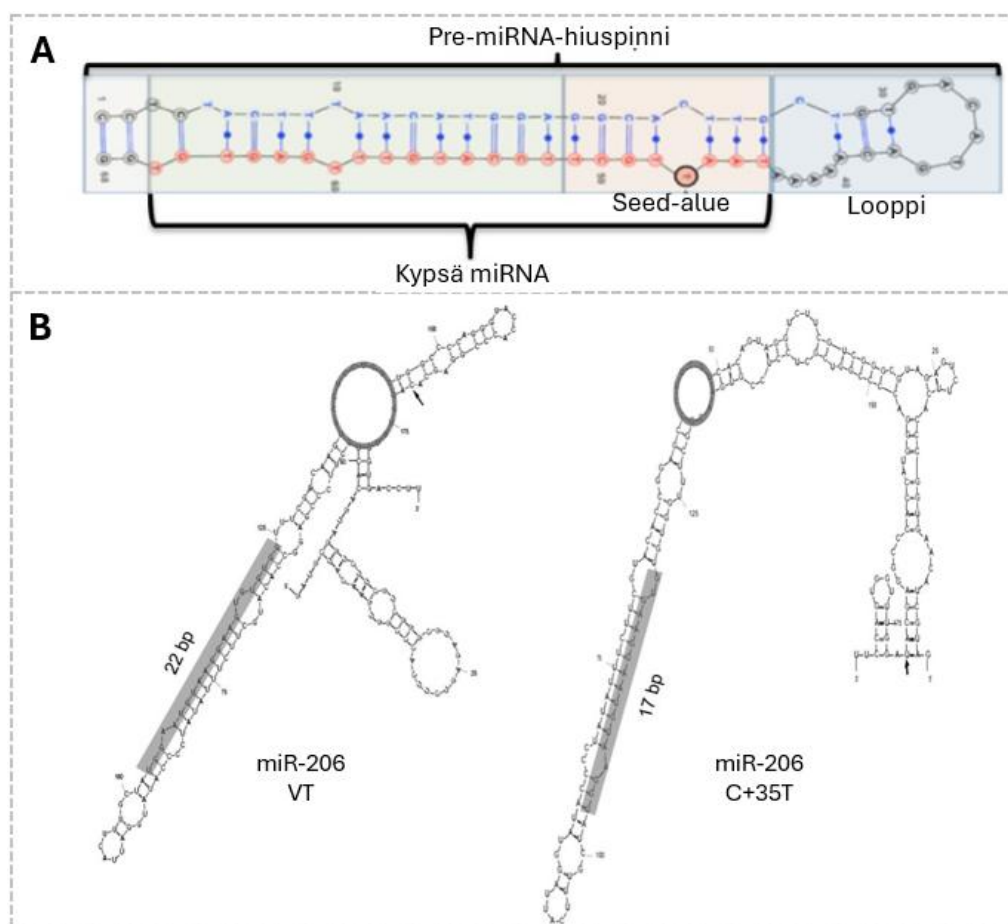
miRNA:t vastaavat onkogeneenien ja kasvunrajoitegeenien säätelystä, mutta säätelytekijöiden epänormaalit ilmentymistasot voivat olla aiemmin ajateltua merkittävämpi tekijä häiriintyneessä metaboliassa ja kasvainten synnyssä. Useiden miRNA:iden on todettu ali- tai yli-ilmentyvän syövässä, jolloin solusykliä säätelevät geenit eivät ole enää hallinnassa. miRNA:t jaetaan karkeasti kahteen ryhmään niiden kohdegeeniryhmän perusteella, mutta raja ryhmien välillä on häilyvä. Tuumorisupressori-miRNA:t (engl. tumor-suppressor miRNA, TS-miRNA) hallitsevat onkogeneenien liiallista ilmentymistä, ja niiden tehtävänä on hiljentää syövän kasvua edistävää mRNA:ta. Syövässä TS-miRNA:ita kuitenkin ali-ilmennetään, mikä johtaa onkogeneenien runsaaseen ilmentymiseen. OncomiR:t (engl. oncomiR) taas säätelevät kasvunrajoitegeenejä, mutta säätelytekijöiden yli-ilmentäminen johtaa geenien lähes täydelliseen hiljentämiseen. Yhdessä onkogeneenien yli-ilmentäminen ja kasvunrajoitegeenien hiljentäminen lisäävät riskiä solusyklin epänormaalille toiminnalle, solujen hallitsemattomalle jakautumiselle ja kasvaimen muodostumiselle. (Chakraborty ym., 2023)

Keuhkosityöpään on tunnistettu kytkeytyvän useita miRNA-perheitä ja miRNA:ita, ja niiden epänormaalien ilmentymisen on todettu edistävän sairaudelle ominaisia piirteitä. Esimerkiksi miR-29- ja miR-34-perheen ali-ilmentyminen lisää solujen hallitsematonta kasvua ja jakaantumista sekä etäpesäkkeiden lähettämistä. Myös let-7-perhe on todettu keskeiseksi onkogeneenien säätelijäksi. Lisäksi miRNA-19a:n ja miRNA-21:n yli-ilmentymisen on osoitettu edistävän kasvaimen koon kasvua. (Chakraborty ym., 2023)

#### *4.2 SNP:ien vaikutus mikro-RNA:iden toimintaan ja ilmentymiseen*

SNP:t ovat genomin yleisin muuntelun muoto. Jotta SNP kuitenkin määritellään oikeaksi, eikä esimerkiksi hyvin harvinaiseksi variantiksi, on sen esiintyvyyden populaatiossa oltava vähintään 1 %. Alun perin SNP:t syntyvät yksittäisestä mutaatiosta, joka on tapahtunut tietyn yksilön tietyssä ituradan kromosomissa ja myöhemmin levinnyt laajemmin populaatioon. Mutaatiokohdan lähettävillä sijaitsevat muut SNP:t ja geneettiset variantit, kuten sairaudelle altistavat geenit, ovat näin ollen kytkeytyneitä uuteen syntyneeseen SNP:iin. Ihmisen genomista on löydetty paljon SNP:ejä leviittäytyneenä hyvin laajalle alueelle ja niitä on tunnistettu jopa tuhannen emäsparin välein.

miRNA:n omissa geeneissä sijaitsevien SNP:ien yhteyttä syöpään tunnetaan vielä heikosti, mutta polymorfismien sekä miRNA:iden epänormaalin toiminnan sekä ilmentymisen välillä on löydetty yhteyksiä (Shin ym., 2016). Toiminnan kannalta kriittisillä alueilla sijaitsevat SNP:t voivat vaikuttaa niin miRNA:n säätelykykyyn kuin myös ilmentymistasoihin, ja johtaa ei-toivottuun fenotyypiseen vaihteluun (Lin ym., 2017; Rawlings-Goss ym., 2014). Polyformismit vaikuttavat erityisen paljon miRNA:n toimintaan sijaitessaan joko seed-alueella (engl. seed region) tai muualla miRNA:n esiasteissa (Diener ym., 2024; Wu ym., 2008).



Kuva 2. Kypsan miRNA:n sekä pre-miRNA-esiasteen rakenne (A), ja SNP:n alleelin vaikutus miRNA:n laskostumiseen (B). Muokattu lähteistä Rawlings-Goss ym. (2014) ja Wu ym. (2008).

Seed-alueella tarkoitetaan miRNA:n 5'-päässä sijaitsevaa kahdeksan nukleotidia pitkää aluetta (kuva 2A), josta miRNA on toiminnallisesti riippuvainen (Diener ym., 2024). miRNA:n tunnistuskyky ja sitoutumistehokkuus riippuvat mRNA:han ensisijaisesti sitoutuvan seed-alueen nukleotidien määrästä (Diener ym., 2024). Mitä enemmän nukleotideja sitoutumiseen osallistuu, sitä tehokkaampi juosteiden välinen pariutuminen on, mutta

onnistuneen sitoutumisen kriittinen raja kulkee noin viiden nukleotidin kohdalla (Diener ym., 2024). Seed-alueella sijaitsevat SNP:t voivatkin vaikuttaa merkittävän paljon miRNA:n toimintakykyyn (Diener ym., 2024; Rawlings-Goss ym., 2014). Esimerkiksi on mahdollista, että seed-alueen tunnistuskyky ei toimi tarpeeksi tehokkaasti, jolloin sitoutuminen miRNA:n ja kohde-mRNA:n välillä ei tapahdu oikein (Lin ym., 2017).

Lisäksi miRNA:n muilla rakenteellisilla alueilla sijaitsevat SNP:t voivat vaikuttaa negatiivisesti miRNA:n toimintaan, vaikka ne eivät suoranaisesti häiritse mRNA:han sitoutumista. Esimerkiksi miRNA:n esiasteissa, kuten pri-miRNA:ssa ja pre-miRNA:ssa, sijaitsevat SNP:t häiritsevät miRNA:n normaalia laskostumista (kuva 2B) (Wu ym., 2008). Tällöin biogeneesiin osallistuvat entsyymit eivät välttämättä tunnista käsiteltävää miRNA:ta oikein, jolloin tuotantoprosessi häiriintyy. Tämä voi johtaa miRNA:in epänormaaliin ilmentymistasoon kuten ali- tai yli-ilmentymiseen (Shin ym., 2016).

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että tietyt miRNA:issa sijaitsevat SNP:t linkittyvät kohonneeseen keuhkosityövän riskiin, mutta kyseisiä polymorfismeja on tunnistettu vasta muutamia. Esimerkiksi genotyypin AG/GG aiheuttama miR-21:n ali-ilmentyminen mahdollisesti lisää perinnöllisen sairastumisen riskiä (Andersson ym., 2019). Lisäksi genotyyppi CC saa aikaan miR-196a2:n yli-ilmentymisen (Tian ym., 2009) sekä miR-499:n ja miR-608:n SNP:t yhdistyvät kohonneeseen keuhkosityövän riskiin (Chakraborty ym., 2023). Myös keskeisestä onkogenejä säätelevästä perheestä, let-7:stä, on löydetty miRNA:n ilmentymistä häiritsevä polymorfismi (Shin ym., 2016).

## 5 UUSIA MIKRO-RNA:IDEN SNP:EIHIN POHJAUTUVIA MENETELMIÄ

DNA:ssa sijaitsevat SNP:t on valjastettu sairauksien diagnostiikan markkereiksi niiden monimuotoisuuden, kytkeytymisen ja laajan levinneisyyden takia. Nykyinen sairauksien tunnistaminen perustuu haplotyypeihin, jotka koostuvat tietyssä kromosomissa tai sen osassa sijaitsevista SNP:ien ryhmistä ja muista geneettisistä varianteista. Ihmisten erilaisia haplotyypejä on mahdollista tunnistaa ja erotella toisistaan vain muutamien SNP:ien avulla, sillä ryhmän sisältämät SNP:it ovat fyysisesti linkittyneinä toisiinsa ja näin ollen myös periytyvät hyvin todennäköisesti yhdessä. Haplotyyppien ja SNP:ien tunnistamiseksi on kehitetty useita menetelmiä, joista laajassa käytössä ovat esimerkiksi DNA-mikrosirutekniikat (engl. microarray) (Su ym., 2025) ja genomien laajuiset assosiaatiotutkimukset (engl. genome-

wide association studies, GWAS) (Lin ym., 2017). DNA-mikrosirutekniikat perustuvat koettimien kanssa hybridisoituihin leimattuihin DNA-näytteisiin, mikä saa aikaan fluoresoivan valon (Siddika & Heinemann, 2021). Valon värin perusteella pystytään tunnistamaan, mitä haplotyyppiä näyte edustaa (Siddika & Heinemann, 2021). Genomin laajuisissa assosiaatiotutkimuksissa taas tutkitaan samanaikaisesti useiden yksilöiden perimää, minkä perusteella pyritään tunnistamaan koko genomin laajuisesti poikkeavia variantteja yksilöiden kesken (Verlouw ym., 2021). GWAS onkin ollut tehokas menetelmä tunnistamaan useita syöpäriskiä lisääviä SNP:ejä ihmisen genomista (Lin ym., 2017).

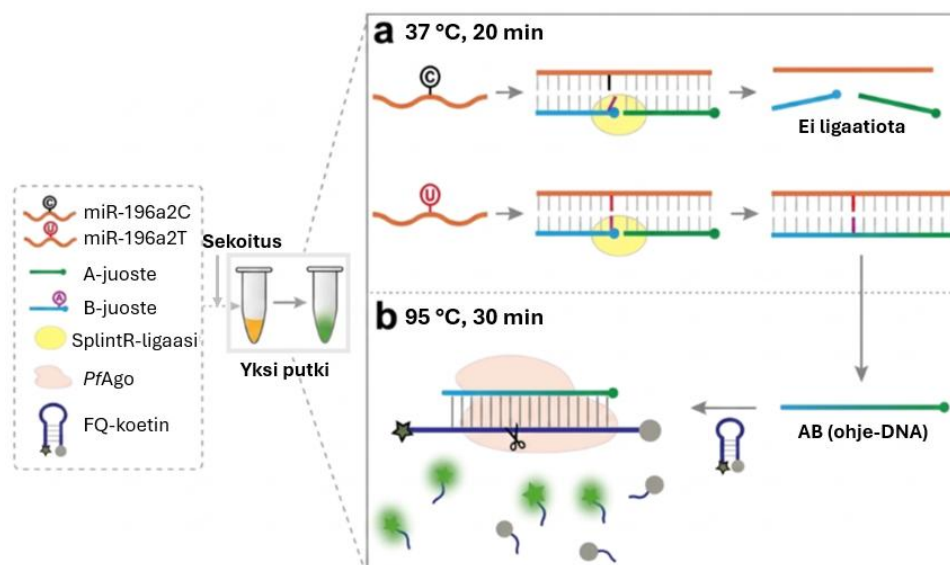
Vaikka haplotyyppien hyödyntäminen on ollut tehokas keino tunnistamaan sairauksille altistavia geenimuotoja, eivät ne lähestymiskulmana sekä niihin sovelletut menetelmät ole välttämättä optimaalisimpia miRNA:iden SNP:ien tapauksessa. Kypsien ja toimintakykyisten miRNA:iden ilmentämät SNP:t sekä niiden tasot eivät ole identtisiä genomissa sijaitsevan tiedon kanssa, sillä miRNA:iden ilmentymistasot ovat vahvasti riippuvaisia monista tekijöistä kuten muista geneista, transkriptiofaktoreista ja biogeneesiin osallistuvista entsyymeistä (Su ym., 2025). Genomista tunnistettujen miRNA:iden SNP:t eivät välttämättä siis tuota yhtä luotettavaa tietoa syöpäriskistä kuin suoraan miRNA:sta tutkittuna (Lin ym., 2017; Su ym., 2025). Menetelmät, kuten DNA-mikrosirutekniikat, eivät myöskään kykene tunnistamaan miRNA:iden SNP:ejä tarpeeksi tehokkaasti, ja menetelmien soveltaminen nykyisessä muodossaan miRNA:ihin vaatisi vähintään käänteiskopiointia ja amplifikaatiota (Su ym., 2025), mikä lisää työvaiheiden määrää, kestoja ja kustannuksia. Lisäksi esimerkiksi GWAS menetelmänä ei ota huomioon geenien yhteyttä biologisiin reaktioihin, ja menetelmä on epäonnistunut erottamaan eri varianttien välisiä riskitasoja (Lin ym., 2017). Näistä syistä johtuen useammat tutkimusryhmät ovat pyrkineet kehittämään uusia menetelmiä, jotka kykenisivät kiertämään aiempien menetelmien heikkoudet ja siten samalla edistämään miRNA:iden SNP:ien avulla tehtävää tutkimustyötä.

### *5.1 Ligaatiosta käynnistyvä PflAgo-välitteinen pilkkoutuminen (LTAC)*

Sun ja hänen tutkimusryhmänsä (2025) kehittämä ligaatiosta käynnistyvä PflAgo-välitteinen pilkkoutuminen (engl. ligation-triggered *Pyrococcus furiosus* Argonaute (PflAgo) cleavage, LTAC) on kaksivaiheinen menetelmä, joka perustuu lämpötilalla säädeltyjen entsyymien toimintaan. Menetelmän reaktioseos sisältää SplintR- ja PflAgo-entsyymien lisäksi kahta keinoitekoisesti valmistettua DNA-oligonukleotidia, juosteita A ja B, ei-pienisoluisesta keuhkosyövästä eristettyä miRNA-196a2:ta sekä FQ-koettimen. Koetin koostuu

yksijuosteisesta DNA:sta, jonka 3'-pään vaimennin sammuttaa juosteen 5'-päässä sijaitsevan valoa tuottavan leiman.

Reaktioketjun käynnistymisestä vastaava entsyymi, SplintR-ligaasi, käyttää mallinaan yksijuosteista RNA:ta, ja liittää yhteen kaksi sen kanssa komplementaarista yksijuosteista DNA-molekyyliä. Alunperin *Chlorella*-viruksesta eristetty DNA-ligaasi on herkkä havaitsemaan templaattijuosteesta jopa yhden nukleotidin mutaatiot, mikä tekee siitä tehokkaan työkalun esimerkiksi miRNA:iden SNP:ien tutkimuksessa. (New England Biolabs)



Kuva 3. LTAC-menetelmän toimintaperiaate. Kaksivaiheisen menetelmän ensimmäisessä vaiheessa kaikki reaktioseokseen tulevat komponentit sekoitetaan yhdessä putkessa, ja lämpötila nostetaan 37 °C:eseen, jossa ligaatio tapahtuu (A). Reaktion toisessa vaiheessa (B) lämpötilaa nostetaan yhä 95 °C:eseen, jossa pilkkoutuminen tapahtuu. Muokattu lähteestä Su ym. (2025).

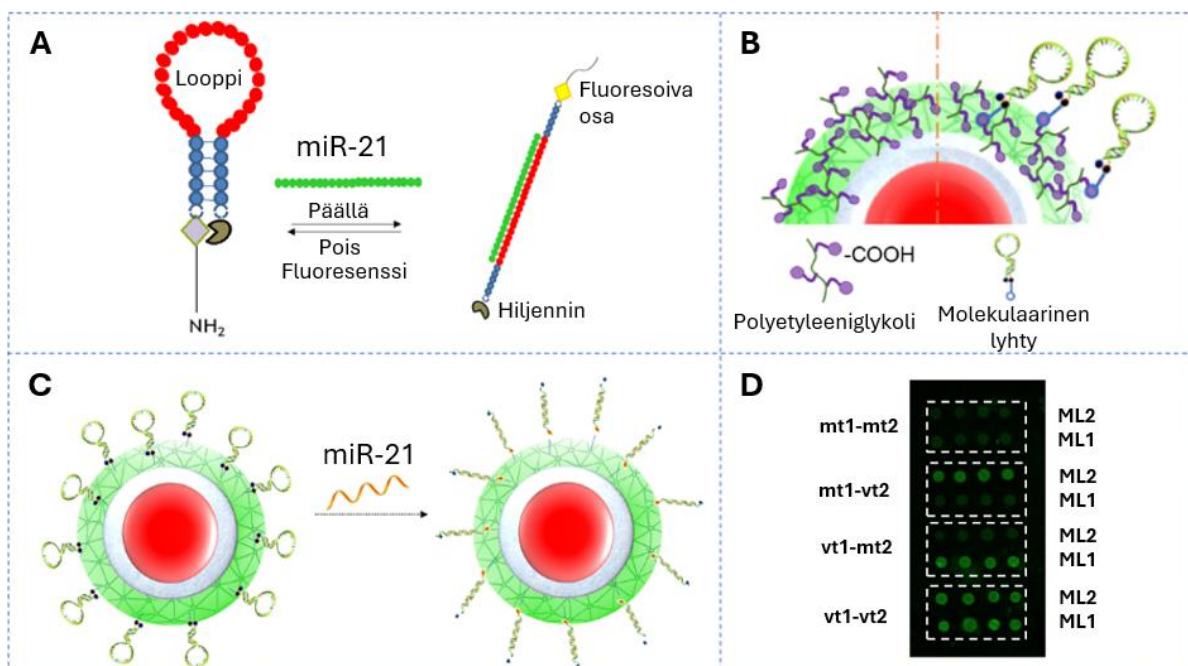
Menetelmän ensimmäisessä vaiheessa SplintR-ligaasi käyttää mallinaan miRNA:ta ja liittää oligonukleotidit A:n ja B:n yhdeksi juosteeksi (kuva 3A). Jos miRNA:n SNP:n nukleotidi on tyypiltään villityyppiä, miRNA:n ja keinotekoisien juosteiden liitoskohtaan syntyy mismatch-rakenne. Entsyymi havaitsee poikkeavan rakenteen, jolloin liitosta ei tapahdu ja menetelmän reaktioketju pysähtyy. Jos taas miRNA:n SNP:n nukleotidi on tutkittua syöpäriskiä lisäävää geenivarianttia, miRNA sekä oligonukleotidit ovat täysin komplementaariset ja ligaatio tapahtuu. (Su ym., 2025)

Menetelmän toisessa vaiheessa *PfuAgo*-entsyymin pilkkomistoiminnolla saadaan aikaan fluoresoivan merkkiaineen syntyminen, mistä pystytään päättelemään näytteen sisältämä SNP-tyyppi (kuva 3B). Lämpötilan nostamisella saadaan aikaan miRNA:n irtoaminen

aiemmassa reaktiossa syntyneestä AB-juosteesta eli opas-DNA:sta. PfAgo-entsyymiin kiinnittyvä opas-DNA toimii entsyymien templaattina FQ-koettimen pilkkomiselle juuri oikeasta kohdasta. Koettimen pilkkoutumisen seurauksena syntyy fluoresoivia merkkiaineita, jotka ilmaisevat kyseisen näytteen sisältävän miRNA:ta, joka on tyypiltään syöpäriskiä lisäävää geenivarianttia. (Su ym., 2025)

## 5.2 Molekulaariset lyhyt supramolekulaarisella mikrogeelillä

Caputo ja hänen tutkimusryhmänsä (2019) ovat kehittäneet mikrogeelin, jonka tavoitteena on parantaa fluoresoivien molekulaaristen lyhtyjien havainnointikykyä. Synteettisesti valmistettujen molekulaaristen lyhtyjien eli oligonukleotidien rakenne koostuu fluoresoivasta molekyylistä, varren muodostavista nukleotideista, miRNA:ta vastaavasta sekvenssistä sekä fluoresoivan molekyylin hiljentävästä molekyylistä (kuva 4A). miRNA:ta vastaavat sekvenssialueet on suunniteltu jokaiseen molekulaariseen lyhtyyn niin, että vain tietty miRNA-tyyppi kykenee sitoutumaan juuri sille spesifiseen molekulaariseen lyhtyyn.



Kuva 4. Molekulaaristen lyhtyjien rakenne sekä toiminta (A) yhdistettynä supramolekulaariseen mikrogeeliin (B). miRNA:n sitoutuminen molekulaarisiin lyhtyihin saa aikaan konformaation muutoksen ja fluoresoivan valon syntymisen (C), jonka intensiteettiä mittaamalla pystytään päättämään miRNA:n sisältämän SNP:n geenivariantti (D). Muokattu lähteistä Caputo ym. (2019) ja Guo ym. (2016).

Molekulaarisen lyhdyn fluoresoiva ominaisuus perustuu oligonukleotidin rakenteen konformaation muutoksiin, joista ensimmäisessä se muodostaa itsensä kanssa hiuspinnirakenteen, kun taas toisessa se on avoimessa konformaatiossa. Hiuspinnirakenne mahdollistaa hiljentävän molekyylin sitoutumisen fluoresoivaan molekyyliin, jolloin sen toiminta estyy. Kun miRNA sitoutuu sitä vastaavaan sekvenssiin, se saa aikaan oligonukleotidin rakenteen avautumisen hiuspinnirakenteelta, mikä vie fluoresoivan molekyylin pois hiljentävän molekyylin ulottuvilta. Tämä vapauttaa fluoresoivan molekyylin, ja saa aikaan valoreaktion. (Caputo ym., 2019)

Molekulaariset lyhdyt ovat kiinnittyneet mikrogeelin kuorikerrokseen (kuva 4B). Pallonmuotoisen mikrogeelin pinta koostuu polyetyleeniglykolista, PEG:stä, jonka vapaat karboksyylioryhmät mahdollistavat molekulaaristen lyhtyjen kovalenttisen sitoutumisen mikrogeelin pintaan. Mikrogeelin rakenne mahdollistaa spesifisen miRNA:iden tunnistamisen jopa alhaisista pitoisuuksista, tekee kompleksista stabiilimman sekä mahdollistaa useiden miRNAiden havainnoinnin samanaikaisesti. (Caputo ym., 2019)

Menetelmä jaetaan kahteen vaiheeseen, jotka perustuvat molekulaaristen lyhtyjen sitoutumiseen miRNA:iden kanssa sekä reaktion aiheuttaman fluoresenssin havaitsemiseen. Ensimmäisessä vaiheessa molekulaarinen lyhty -mikrogeeli-kompleksia lisätään ihmisestä kerättyyn näytteeseen, joka sisältää tutkittavaa miRNA:ta, kuten miR-21 (kuva 4C). Näytteen sisältämä syöpäriskiä lisäävä miRNA-variantti ei pysty sitoutumaan molekulaariseen lyhtyyn, toisin kuin SNP:ltään villityyppinen miRNA. (Caputo ym., 2019; Guo ym., 2016)

Toisessa vaiheessa näytteen sisältämän miRNA:n SNP:n tyyppi selvitetään fluoresenssin intensiteetin avulla (kuva 4D). Intensiteettiä voidaan mitata esimerkiksi konfokaalisella mikroskopiolla tai spektrofluorometrialla. Näistä saatavien tulosten perusteella voidaan päätellä, onko tutkittava miRNA-näyte SNP:ltään villityyppinen vai syöpäriskiä lisäävä alleeli. Jos näyte sisältää villityypin alleelia, sitoutuminen havaitaan korkean intensiteetin fluoresoivana valona. Jos taas näyte sisältää syöpäriskiä lisäävää geenivarianttia, fluoresenssin intensiteetti on huomattavasti matalampi. (Caputo ym., 2019; Guo ym., 2016)

## 6 UUSIEN MENETELMIEN SEKÄ MIKRO-RNA:IDEN SNP:IDEN SOVELTAMISMAHDOLLISUUDET SYÖPÄDIAGNOSTIIKASSA

Kaksi uutta menetelmää, LTAC ja molekulaariset lyhdyt supramolekulaarisella mikrogeelillä, eroavat toimintaperiaatteeltaan toisistaan, mutta molemmat pyrkivät tunnistamaan keuhkosyöpärisiä lisääviä SNP:ejä fluoresenssin avulla. LTAC perustuu lämpötilalla säädeltyjen entsyymien toimintaan, kun taas molekulaariset lyhdyt hyödyntävät konformaation muutosta sekä menetelmän tarkkuutta parantavaa mikrogeeliä toiminnassaan.

### *6.1 Uusien menetelmien mahdollisuudet, haasteet ja sovellettavuus*

LTAC sekä mikrogeeliin yhdistetyt molekulaariset lyhdyt ovat lupaavia uusia tulokkaita miRNA:n SNP:ihin pohjautuvan diagnostiikan kehityksessä. Erityistä on se, että molemmilla menetelmillä on huomattavia etuja, joita muilla saman alan innovaatioilla ei ole. Menetelmien herkkyys, toisin sanoen kyky havaita analyttia eli miRNA:ta, on molemmilla menetelmillä pieni verrattuna esimerkiksi perinteisiin DNA-mikrosirutekniikoihin. Mitä pienempi herkkyys menetelmällä siis on, sitä pienempiä miRNA-pitoisuuksia se on kykeneväinen havaitsemaan. Kahdesta menetelmästä erityisesti mikrogeeliin yhdistetyillä molekulaarisilla lyhdyillä herkkyys on todella pieni. (Caputo ym., 2019; Su ym., 2025)

Lisäksi menetelmillä on paljon hyötyjä, jotka tekevät niistä erityisen käyttäjäystävällisiä. Merkittävää on, että ne tarvitsevat vain vähän näytemateriaalia eikä kumpikaan menetelmistä vaadi amplifikaatiota, josta monet nykyiset vakiintuneessa käytössä olevat menetelmät ovat riippuvaisia. Kumpikin menetelmistä on myös hyvin nopea toteuttaa. Esimerkiksi mikrogeeliin yhdistettyjen molekulaaristen lyhtyjen kesto vaihtelee 30 minuutista kolmeen tuntiin, kun taas LTAC on valmis jo alle tunnissa. Mikrogeeli tekee kompleksista myös erityisen stabiilin, ja sitä on mahdollista hyödyntää suoraan veren seerumiin ilman erottelua. LTAC:in spesifisenä etuna taas on vain yhdessä putkessa tapahtuva reaktio, joka ei vaadi paljoa pipetointia sekä näytteen siirtämistä. Tämä vähentää huomattavasti työvaiheiden määrää, mahdollista kontaminaatiota sekä pienentää RNA:n hajoamisen riskiä. LTAC ei ole myöskään sidonnainen havaitsemaan tiettyjä SNP:ejä, ja se pystyy tunnistamaan lähes kaikkia oikean pituisia sekvenssejä. (Caputo ym., 2019; Su ym., 2025)

Toisaalta molemmissa menetelmissä esiintyy myös haasteita. Esimerkiksi LTAC:in herkkyys on verrattain heikko muiden miRNA:iden SNP:ihin erikoistuvien menetelmien keskuudessa.

Toisaalta menetelmässä haasteita tuottaa myös entsyymikeskeisyys, ja erityisesti niiden stabiiliusongelmat sekä niistä aiheutuvat kustannukset. Myös menetelmän hyödyntäminen ja soveltaminen vieritestauksessa ja in vivo -tutkimuksissa on vielä vaiheessa. Mikrogeeliin yhdistettyjen molekulaaristen lyhtyjen heikkous taas on se, että se on kehitetty spesifiksi tunnistamaan ainoastaan miRNA-21:ä, joten menetelmä ei ole sovellettavissa sellaisenaan muihin miRNA:ihin. (Caputo ym., 2019; Su ym., 2025)

Yleisesti voidaan todeta, että molemmat menetelmät ovat lupaavia innovaatioita miRNA:iden sovelluksissa, mutta kehitys on vielä alkuvaiheessa. Menetelmät ovat diagnostiikkaystävällisiä niiden lyhyen keston sekä kustannustehokkuuden takia. Erityisesti LTAC on jo tässä vaiheessa melko hyvin sovellettavavissa moniin miRNA-tyyppeihin sen monipuolisen tunnistuskyvyn takia, kun taas mikrogeeliin pohjautuva menetelmä vaatii enemmän kehitystyötä. On kuitenkin todettava, että molempien menetelmien heikkoudet ovat suhteellisen pieniä verrattuna hyötyjen sekä mahdollisuuksien määrään, ja heikkoudet johtuvat lähinnä tutkimus- ja kehitystyön vähäisyydestä. (Caputo ym., 2019; Su ym., 2025)

## 6.2 Mikro-RNA-profiilit ja SNP:ien saatavuus

Aiemman populaatiohistorian tutkimuksen vähäisyys sekä vinoutuneisuus hidastavat miRNA:iden hyödyntämistä syövän biomerkkiaineina. Suurin osa aihetta käsittelevästä tutkimuksesta on painottunut joko Eurooppaan tai Aasiaan, joten vähäiset tulokset eivät siten ole yleistettävissä globaalisti. Tämä vinouma haastaa miRNA-profiilien, eli miRNA:n ilmentymistasojen, hyödyntämistä diagnostiikassa, sillä populaatiohistoriasta johtuva geneettinen variaatio ja populaatiospesifiset variantit muokkaavat miRNA-profiileja. Tästä huolimatta miRNA-profiilit ovat osoittautuneet spesifisiksi esimerkiksi syövän eri etenemisvaiheille. (Rawlings-Goss ym., 2014)

Vaikka syövän biomerkkiaineiksi soveltuvia SNP:ejä on löydetty jo useita kaikista syöpätyypeistä (Preskill & Weidhaas, 2013), tunnettujen polymorfismien määrä on yhä riittämätön. Koko genomin sekvensointitutkimuksissa miRNA-geenien kattavuus on vähäistä, mikä vaikeuttaa harvinaisten varianttien luotettavaa tunnistamista ja todentamista. Haasteita lisää myös tutkimuksen painottuminen DNA-mikrosirutekniikoiden kaltaisiin menetelmiin, jotka eivät kykene tunnistamaan ennalta tuntemattomia varianteja. Tämän vuoksi on todennäköistä, että osa syöpäriskiä lisäävistä geneettisistä varianteista on vielä löytämättä. Lisäksi osa tutkimuksesta on keskittynyt pelkästään miRNA-geenien SNP:eihin, mikä ei

välttämättä heijasta oikeissa suhteissa kypsissä miRNA:issa esiintyviä polymorfismeja (Su ym., 2025). (Rawlings-Goss ym., 2014)

## 7 YHTEENVETO

miRNA:iden SNP:t ovat lupaava työkalu kliinisessä diagnostiikassa, mutta niiden laajempi käyttöönotto edellyttää vielä lisää perustutkimusta sekä uusien menetelmien kehitystä. Keskeinen rooli geenisäätelystä, SNP:ien aiheuttamat toiminalliset muutokset sekä poikkeavat ilmentymistasot syövässä tekevät miRNA:ista potentiaalisen biomerkkaineen syövän tunnistamiseksi. Merkittävänä etuna on mahdollisuus eristää miRNA:ta kehoon kajoamatta, mikä kiertäisi aiempien koepaloihin perustuvien menetelmien heikkoudet. Toistaiseksi miRNA:iden ja erityisesti niiden SNP:ien perustutkimus on kuitenkin painottunut maantieteellisesti vain tiettyihin osiin maailmaa. Lisäksi tutkimus on keskittynyt vahvasti miRNA:iden geeneihin, mikä ei ole välttämättä luotettavin lähetyskulma, kun miRNA:iden ominaisuudet sekä niiden ilmentymiseen vaikuttavat tekijät otetaan huomioon. Menetelmien kehitystä haastavat myös miRNA:iden pieni koko, alhaiset pitoisuudet sekä sekvenssien sisäinen vähäinen variaatio.

Keuhkosityöissä esiintyvien miRNA:iden SNP:eihin erikoistuneita menetelmiä on kehitetty jo muutamia, mutta niiden soveltaminen muihin syöpätyyppeihin vaatii vielä menetelmien lisäkehittämistä. Esimerkiksi LTAC:illa on mahdollista tunnistaa useita miRNA:iden polymorfismeja, mutta menetelmän herkkyys ei ole vielä tarpeeksi pieni sekä siihen liittyy kustannusongelmia. Toisaalta supramolekulaariseen mikrokeeliin yhdistettyjen molekulaaristen lyhtyjen herkkyys on jo toivotulla tasolla, mutta rakenteellisista syistä johtuen menetelmä kykenee tunnistamaan vain tietyn miRNA:n tiettyä SNP:iä.

Vielä on haastavaa sanoa, kuinka paljon miRNA:n SNP:eihin pohjautuvat menetelmät tulevat valtaamaan tilaa perinteiseltä koepaloihin perustuvalta diagnostiikalta. Tällä hetkellä vakiintuneessa käytössä olevia koepaloja hyödyntäviä menetelmiä on niin paljon, että siirtymä eri biomerkkiaineeseen pohjautuviin menetelmiin ei ole todennäköisesti tapahtumassa lähiaikoina. On todennäköisempää, että tulevaisuuden matalan kynnyksen alkuseulontaa on mahdollista toteuttaa miRNA:iden SNP:ejä hyödyntävillä menetelmillä. Toteutuessaan tämä laskisi diagnostiikan kynnyksestä suuremmalle joukolle ihmisiä, ja tekisi siitä myös kustannustehokkaampaa.

miRNA:ihin sekä niiden SNP:eihin liittyy myös muita lupaavia tutkimuskohteita niin diagnostiikasta hoidon kohdentamiseen. Jatkossa miRNA:ita hyödynnettäessä yhä tärkeämpää on huomioida geneettisten variaatioiden ja ilmentymistasojen eroavaisuudet eri populaatioiden välillä. Esimerkiksi erilaisilla geneettisillä variaatiolla on todettu olevan huomattavaa vaikutusta hoitovasteeseen, ja tätä tietoa hyödyntämällä hoitoa on mahdollista kohdentaa yksilöllisemmin (Qiu ym., 2015). Myös mielenkiintoisia tulevaisuuden tutkimuskohteita ovat mRNA:n sitoutumiskohdissa sijaitsevat SNP:t, jotka vaikuttavat miRNA:n toimintaan (Lin ym., 2017; Preskill & Weidhaas, 2013).

## 8 LÄHTEET

- Alduais, Y., Zhang, H., Fan, F., Chen, J., & Chen, B. (2023). Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine*, *102*(8), e32899. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032899>
- Andersson, B.-Å., Sayardoust, S., Löfgren, S., Rutqvist, L. E., & Laytragoon-Lewin, N. (2019). Cigarette smoking affects microRNAs and inflammatory biomarkers in healthy individuals and an association to single nucleotide polymorphisms is indicated. *Biomarkers*, *24*(2), 180–185. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1539764>
- Baskar, R., Saravanan, S., Devendiran, V., Palaniyandi, T., Palaniappan, N. A., Abdul Wahab, M. R., Surendran, H., Rab, S. O., & Saeed, M. (2026). Non-invasive biomarkers in lung cancer. *Clinica Chimica Acta*, *578*, 120552. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120552>
- Caputo, T. M., Battista, E., Netti, P. A., & Causa, F. (2019). Supramolecular Microgels with Molecular Beacons at the Interface for Ultrasensitive, Amplification-Free, and SNP-Selective miRNA Fluorescence Detection. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *11*(19), 17147–17156. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b22635>

- Chakraborty, A., Patton, D. J., Smith, B. F., & Agarwal, P. (2023). miRNAs: Potential as Biomarkers and Therapeutic Targets for Cancer. *Genes*, *14*(7), 1375. <https://doi.org/10.3390/genes14071375>
- Chen, P., Liu, Y., Wen, Y., & Zhou, C. (2022). Non-small cell lung cancer in China. *Cancer Communications*, *42*(10), 937–970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
- Diener, C., Keller, A., & Meese, E. (2024). The miRNA–target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Research*, *52*(4), 1544–1557. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1142>
- Guo, Q., Bai, Z., Liu, Y., & Sun, Q. (2016). A molecular beacon microarray based on a quantum dot label for detecting single nucleotide polymorphisms. *Biosensors and Bioelectronics*, *77*, 107–110. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.09.031>
- Imyanitov, E. N., Preobrazhenskaya, E. V., & Orlov, S. V. (2024). Current status of molecular diagnostics for lung cancer. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, *5*(3), 742–765. <https://doi.org/10.37349/etat.2024.00244>
- Leppä, S., Pasanen, A., Pitkäniemi, J., Puolakkainen, P., Tenhunen, O., & Vaalavirta, L. (2024). Keuhkosyövät, mesotelioma ja välikarsinan kasvaimet. Teoksessa *Syöpäsairaudet* (s. 290–293). Kustannus Oy Duodecim.
- Lin, J., Zandi, R., Shao, R., Gu, J., Ye, Y., Wang, J., Zhao, Y., Pertsemlidis, A., Wistuba, I. I., Wu, X., Roth, J. A., & Ji, L. (2017). A miR-SNP biomarker linked to an increased lung cancer survival by miRNA-mediated down-regulation of FZD4 expression and Wnt signaling. *Scientific Reports*, *7*(1), 9029. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09604-4>
- Mailman terveystieteiden tiedekunta. (2024). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. (Vierailtu 19.5.2026) <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>

- Matulić, M., Gršković, P., Petrović, A., Begić, V., Harabajsa, S., & Korać, P. (2022). miRNA in Molecular Diagnostics. *Bioengineering*, *9*(9), 459.  
<https://doi.org/10.3390/bioengineering9090459>
- New England Biolabs. SplintR ligase. (Vierailtu 27.10.2025)  
[https://www.neb.com/en/products/m0375-splintr-ligase?srsId=AfmBOorlfLLezDectExcebi5a\\_EoFwnk1eCm1jShvhHhG4rluWttgwOh#Citations---Technical-Literature](https://www.neb.com/en/products/m0375-splintr-ligase?srsId=AfmBOorlfLLezDectExcebi5a_EoFwnk1eCm1jShvhHhG4rluWttgwOh#Citations---Technical-Literature)
- Pozniak, T., Shcharbin, D., & Bryszewska, M. (2022). Circulating microRNAs in Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(7), 3996.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23073996>
- Preskill, C., & Weidhaas, J. B. (2013). SNPs in MicroRNA Binding Sites as Prognostic and Predictive Cancer Biomarkers. *Critical Reviews in Oncogenesis*, *18*(4), 327–340.  
<https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013007254>
- Qiu, F., Yang, L., Ling, X., Yang, R., Yang, X., Zhang, L., Fang, W., Xie, C., Huang, D., Zhou, Y., & Lu, J. (2015). Sequence Variation in Mature MicroRNA-499 Confers Unfavorable Prognosis of Lung Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, *21*(7), 1602–1613.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1174>
- Rawlings-Goss, R. A., Campbell, M. C., & Tishkoff, S. A. (2014). Global population-specific variation in miRNA associated with cancer risk and clinical biomarkers. *BMC Medical Genomics*, *7*(1), 53. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-7-53>
- Seppä, K., Lappi-Heikkinen, S., Johansson, S., Malila, N., & Pitkäniemi, J. (2025). *Syöpä 2023. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta*. Suomen syöpäyhdistys.
- Shin, K. M., Jung, D. K., Hong, M. J., Kang, H. J., Lee, W. K., Yoo, S. S., Lee, S. Y., Cha, S. I., Lee, J., Kim, C. H., Seok, Y., Cho, S., Son, J. W., Lee, E. B., Jheon, S., Kim, Y. T.,

- & Park, J. Y. (2016). The pri-let-7a-2 rs1143770C>T is associated with prognosis of surgically resected non-small cell lung cancer. *Gene*, 577(2), 148–152.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.11.036>
- Siddika, T., & Heinemann, I. U. (2021). Bringing MicroRNAs to Light: Methods for MicroRNA Quantification and Visualization in Live Cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 619583.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.619583>
- Su, F., Zhao, W., Zhao, F., Cao, M., Zhu, T., Lv, W., & Li, B. (2025). Pyrococcus furiosus Argonaute-Based Fluorometric Biosensor for One-Tube Detection of Cancer-Associated Single Nucleotide Polymorphisms in MicroRNAs. *Analytical Chemistry*, 97(8), 4678–4686. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c07109>
- Tian, T., Shu, Y., Chen, J., Hu, Z., Xu, L., Jin, G., Liang, J., Liu, P., Zhou, X., Miao, R., Ma, H., Chen, Y., & Shen, H. (2009). A Functional Genetic Variant in microRNA-196a2 Is Associated with Increased Susceptibility of Lung Cancer in Chinese. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(4), 1183–1187.  
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0814>
- Verlouw, J. A. M., Clemens, E., De Vries, J. H., Zolk, O., Verkerk, A. J. M. H., Am Zehnhoff-Dinnesen, A., Medina-Gomez, C., Lanvers-Kaminsky, C., Rivadeneira, F., Langer, T., Van Meurs, J. B. J., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., Uitterlinden, A. G., & Broer, L. (2021). A comparison of genotyping arrays. *European Journal of Human Genetics*, 29(11), 1611–1624. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00917-7>
- Wei, X.-Y., Xu, M.-Y., Wang, Y.-C., Huang, H.-T., Chen, Q., Chen, B.-F., Bao, X.-H., & Li, J.-C. (2026). Emerging Omic-derived biomarkers for early diagnosis of non-small cell lung Cancer. *Clinica Chimica Acta*, 579, 120617.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120617>

Wu, M., Jolicoeur, N., Li, Z., Zhang, L., Fortin, Y., L'Abbe, D., Yu, Z., & Shen, S.-H. (2008).

Genetic variations of microRNAs in human cancer and their effects on the expression of miRNAs. *Carcinogenesis*, 29(9), 1710–1716. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn073>