

Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiencyTaina T. Nieminen¹, Marie-Françoise O'Donohue^{2,3}, Yunpeng Wu^{4,5}, Hannes Lohi⁶⁻⁸, Stephen W. Scherer^{9,10}, Andrew D. Paterson⁹, Pekka Ellonen¹¹, Wael M. Abdel-Rahman^{1,12}, Satu Valo^{1,13}, Jukka-Pekka Mecklin^{14,15}, Heikki J. Järvinen¹⁶, Pierre-Emmanuel Gleizes^{2,3}, Päivi Peltomäki¹**Gastroenterology, julkaistu verkossa 15.6.2014.**

Uusi geeni viallisena perinnöllisessä paksusuolisyövässä

Suomalaisen suvun tutkimus on paljastanut uuden paksusuolisyövälle altistavan geenin. Neljän polven suvusta löydettiin *RPS20*-geenin ituratamutaatio seitsemältä paksusuolisyövän sairastaneelta henkilöltä. *RPS20*-geenin virheitä ei ole aiemmin liitetty mihinkään tunnettuun ihmisen tautiin. *RPS20*-geeni koodaa ribosomin pienen alayksikön osan (S20), ja mutaation havaittiin aiheuttavan häiriötä solun esiribosomaalisen RNA:n kypsymisessä. Havainnon perusteella on mahdollista tutkia muut samankaltaiset paksusuolisyöpäsuvut maailmanlaajuisesti *RPS20*-geenin mutaatioiden yleisyyden selvittämiseksi.

Perinnöllinen ei-polypoottinen paksusuolisyöpä (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) voidaan jakaa kahteen alaryhmään: Lynchin oireyhtymään (alttiusgeenit tunnettuja DNA:n korjausgeenejä) ja suvuittain esiintyvään paksusuolisyöpään, johon ei liity DNA:n korjaushäiriötä ja josta käytetään lyhennettä FCCX (familial colorectal cancer type X, jonka alttiusgeenit ovat enimmäkseen tuntemattomia). Tietoja suomalaisista Lynchin oireyhtymä- ja FCCX-suvuista on koottu valtakunnalliseen HNPCC-rekisteriin, joka myös huolehtii sukuihin kuuluville 2–3 vuoden välein tarjottavasta, paksusuolentähystysten avulla tapahtuvasta syövänehkäisystä.

Alttiusmutaation tunnistuksessa ratkaisevaksi osoittautui uuden polven sekvensointimenetelmä, eksomisekvensointi, jossa tutkitaan genomien proteiinia koodaavat osat. Eksomin sekvensointiin sisällytettiin suvun neljän paksusuolisyövän sairastaneen jäsenen verinäytteet. Lisäksi mutaation vaikutusta ri-

bosomaalisen RNA:n kypsymiseen tutkittiin biokemiallisin menetelmin yhteistyössä ranskalaisen tutkimusryhmän kanssa.

Uuden paksusuolisyövälle altistavan geenin löytyminen on merkityksellistä sekä yksilön että kansanterveyden kannalta. Alttiusmutaation löytyessä voidaan suvun kaikille kiinnostuneille jäsenille tarjota mahdollisuus verinäytteestä eristettävästä DNA:sta tehtävään geenitesttiin. Geenitestin tulosten perusteella voidaan jatkossa kohdentaa paksusuolentähystykset mutaation kantajiin, kun taas eikantajien tähystykset voidaan yleensä lopettaa (jälkimmäisten riski sairastua paksusuolisyöpään ei ole suurempi kuin väestössä keskimäärin). Suvuittain kulkevan paksusuolisyövän diagnostiikkaan voidaan rakentaa kohdennettu uuden polven sekvensointiin perustuva geenipaneeli, johon muiden tunnettujen paksusuolisyöpägeenien lisäksi sisältyisi *RPS20* uutena suuren läpäisevyyden alttiusgeeninä. ■

¹Lääketieteellisen genetiikan osasto, Haartman instituutti, Helsingin yliopisto; ²Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote, UPS, Université de Toulouse, France; ³Centre National de la Recherche Scientifique, UMR 5099, Toulouse, France; ⁴Human Cancer Genetics program, Ohio State University, Columbus, USA; ⁵Department of Specialty Medicine, OU-HCOM, Athens, USA; ⁶Tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ⁷Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ⁸Folkhälsanin Geneettinen instituutti, Helsinki; ⁹The Centre for Applied Genomics (TCAG) and Program in Genetics and Genome Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; ¹⁰McLaughlin Centre and Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Kanada; ¹¹Suomen molekyyllilääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; ¹²Department of Medical Laboratory Sciences, College of Health Sciences, University of Sharjah, Sharjah, Yhdistyneet Arabiemiraatit; ¹³Biotieteiden laitos, perinnöllisyystiede, bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ¹⁴Kirurgian osasto, Jyväskylän keskussairaala; ¹⁵Kliinisen lääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; ¹⁶II kirurgian klinikka, Helsingin yliopistollinen keskussairaala