

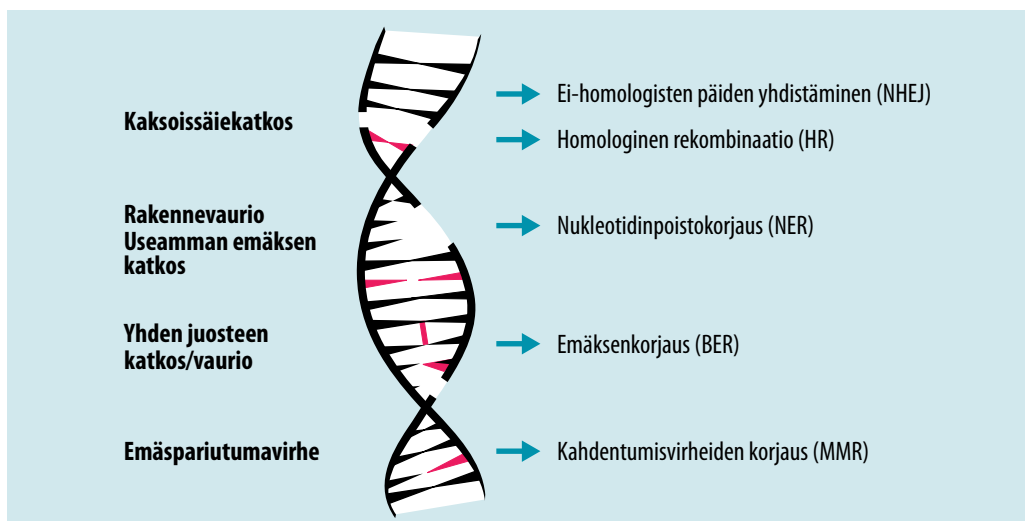
Minttu Kansikas, Minna Nyström ja Päivi Peltomäki

DNA:n korjausmekanismien häiriöt ja niiden lääketieteellinen merkitys

DNA:n korjausmekanismit pitävät yllä perimän vakautta estämällä ympäristön ja solujen sisäisten prosessien aiheuttamien vaurioiden monistumisen solunjakautumisten yhteydessä. Korjaamatta jääneet vauriot voivat muuttaa perimän ja solun toimintaa pysyvästi. Jo pienikin DNA:n emäsjuosteessa tapahtuva muutos voi aloittaa solun muuttumisen syöpäsoluksi. Yhdessä aktiivisesti jakautuvassa solussa on arvioitu päivittäin tapahtuvan jopa 25 000 DNA:n muutosta, joita koko ajan korjataan. Mikäli DNA:n korjausmekanismien toiminta häiriintyy, alkaa perimään nopeasti kasautua virheitä. Koska virheitä aiheuttavat monet eri tekijät, jotka ovat luonteeltaan erilaisia, tarvitaan myös useita DNA:n korjausmekanismeja. Näiden mekanismien selvittäminen on ollut tärkeää, ja siinä urauurtavaa työtä tehneet tutkijat palkittiin vuoden 2015 Nobelin kemianpalkinnolla.

Geneettistä koodia muokkaavia muutoksia voivat aiheuttaa sekä solunsisäiset että ulkopuoliset tekijät. Muutoksia voi syntyä DNA:n kahdentumisen aikana, niitä voi tapahtua aineenvaihdunnan sivutuotteiden, esimerkiksi reaktiivisten happiradikaalien aiheuttamina vaurioina tai solunulkoisten tekijöiden kuten UV-säteilyn tai kemiallisten

syöpää aiheuttavien karsinogeenien vaikutuksesta. Korjausmekanismeja voidaan jaotella korjattavan DNA-vaurion tai korjausmekanismiin yhdistettyjen oireyhtymien mukaan (**KUVA 1**) (**TAULUKKO**) (1–6). DNA:n vauriossa DNA:n kummatkin juosteet voivat katketa aiheuttaen kaksoisjuostekatkoksen, mutta korjattava muutos voi myös olla DNA:n ra-



KUVA 1. Erilaisia vaurioita korjaavat DNA:n korjausmekanismit. Lyhenteet, ks. taulukko.

TAULUKKO. DNA:n pääasialliset korjausmekanismit, niiden puutteellisen toiminnan seuraukset sekä kyseisten geenien synnyttäisiin virheisiin liitetyt oireyhtymät.

Mekanismi	Geeni(t)	Puutteellisen toiminnan seuraukset	Perinnöllinen oireyhtymä ¹
Emäksenkorjaus (Base excision repair, BER)	<i>MUTYH</i> & muut glykosyylaasit, (<i>PARP1/2</i>)	Transversio G:C > T:A	<i>MUTYH</i> -geeniin assosioitua polypoosi, MAP (AR) (2)
Nukleotidinpoistokorjaus (Nucleotide excision repair, NER)	<i>XPA-XPG</i>	Rakennevauriot jäävät DNA:han (UV-yliherkkyys)	Xeroderma pigmentosum (AR) (3)
	<i>CSB, CSA</i>	Rakennevauriot jäävät DNA:han (UV-yliherkkyys)	Cockaynen oireyhtymä (AR) (3)
	<i>XPB, XPD, GTF2H5</i>	Rakennevauriot jäävät DNA:han	Trikotiodystrofia (AR) (3)
Kahdentumisvirheiden korjaus (Mismatch repair, MMR)	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Pistemutaatiot ja mikrosatelliittien epävakaus, MSI	Lynchin oireyhtymä (AD) (4)
Homologinen rekombinaatio (Homologous recombination, HR)	<i>FANC-FANCN</i>	Kromosomitason instabiliteetti, CIN	Fanconin anemia (AR, XR) (5)
	<i>BRCA1/2</i>	Kromosomitason instabiliteetti, CIN	Perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpä (AD) (6)
Ei-homologisten päiden yhdistäminen (Non-homologous end-joining, NHEJ)	<i>Ku70,80, PRKDC, XRCC4, XLF, LIG4, Artemis</i>	Kromosomitason instabiliteetti, CIN	Vaikea yhdistetty immuunipuutos, SCID (alleviivatut geenit) (AR) (1)

MSI = mikrosatelliittien epävakaus, CIN = Chromosomal instability, SCID = severe combined immunodeficiency

¹Periytymistapa sulkeissa (AD = autosominen dominantti, AR = autosominen resessiivinen, XR = X-kromosomiin kytetty resessiivinen).

kenteen kannalta hillitympi ja esiintyä vain toisessa DNA:n juosteessa ja vaikuttaa yhteen tai useampaan DNA-ketjun osaseen eli nukleotidiin. Tässä katsauksessa käsiteltävien lisäksi tunnetaan muitakin korjausmekanismeja ja -geenejä, kuten DNA-vaurion suorakorjaus (O⁶-metyylyguaniinin poistosta vastaava *MGMT*-geeni) sekä DNA:n kahdentumisesta vastaavien polymeraasien oikolukutoiminto (*POLE*- ja *POLD1*-geenit).

Kaksoissäiekatkokkien korjausmekanismit

DNA:n kaksoisjuosteen katkoksia syntyy tarkoituksenmukaisesti immunoglobuliinigeenien muokkauksen sekä meiosisissa tapahtuvan tekijänvaihdon eli rekombinaation yhteydessä, mutta niitä voi muodostua myös haitallisesti ionisoivan säteilyn tai kemikaalien aiheuttamina. Kaksoissäiekatkoksia korjaavat ei-homolo-

gisten päiden yhdistämiseen (non-homologous end joining; NHEJ) ja homologiseen rekombinaatioon (homologous recombination; HR) perustuvat mekanismit.

Yleisemmässä NHEJ-korjauksessa yhteen liitettävien DNA-juosteiden päät muokataan yhteensopiviksi tavalla, jonka yhteydessä liitoskohdista voidaan menettää tärkeää geneettistä informaatiota. Koska NHEJ ei hyödynnä sisarkromatidin virheetöntä sekvenssiä mallina, korjaus on tehokasta, mutta se voi johtaa syöväälle tyypillisiin translokaatioihin eli geneettisen informaation vaihdoksiin kromosomien välillä. Puutteellinen NHEJ-korjaus vahingoittaa vasta-ainetuotannon monimuotoisuuden tuottamista (VDJ-tekijänvaihtoa), jonka seuraukset, eli herkkyys ionisoivalle säteilylle ja immunologiset häiriöt, ovat keskeinen osa vaikean kombinoidun immuunipuutoksen (severe combined immunodeficiency; SCID) taudinkuvaa. SCID on väestössä erittäin harvinainen, yhdysvalta-

laistutkimuksen mukaan ilmaantuvuus on yksi tapaus 58 000:ta elävänä syntyneestä kohden (7). NHEJ-mekanismien geenit *LIG4*, *XLF*, *PRKDC* ja *Artemis* ovat mutatoituneita siinä SCID-oireyhtymän alatyypissä, jota luonnehtii säteilyherkkyys (1).

HR-mekanismi hyödyntää sisarkromatidin vahingoittumatonta sekvenssiä korjauksen mallina ja on siksi lähes virheetön kaksoisäiekatkokkien ja DNA-juosteiden välisten silloitusten poistaja. Rinta- ja munasarjasyöpäalittiuteen liittyvät kasvaimen estäjägeenit *BRCA1* ja *BRCA2* ovat keskeisiä HR-korjauksen toiminnalle. *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien haitallisten synnynnäisten mutaatioiden ilmaantuvuus väestössä on arviolta noin 1:500, ja niiden on arvioitu aiheuttavan noin 3 % rintasyövistä ja jopa 15 % munasarjasyövistä (8). Sukuanamneesiin perustuva *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien sekvensointi voi vahvistaa perinnöllisen syöpäalittiuden, mutta laajan mutaatiokirjon vuoksi (yli 6000 erilaista raportoitua geneettistä muutosta) muutoksen merkityksen määrittäminen voi vaatia toiminnallisia testejä (9). Suurempien genomisten muutosten sulkeminen pois on tärkeää silloin, kun sekvensointi ei löydä *BRCA*-geeneistä muutoksia. DNA-silloitusten poistosta vastaavien proteiinien synnynnäinen puutos johtaa peittävästi periytyvään Fanconin anemiaan, joka on hyvin harvinainen (1:2 000 000) ja ilmenee luuytimen toimintahäiriönä ja altistaa genomien kromosomipoikkeamille sekä leukemialle (10). Oireyhtymän aiheuttava mutaatio on yleisimmin hyvin polymorfisessa *FANCA*-geenissä, mutta koska kandidaattigeenejä on jopa 16, altistavan mutaation diagnosointi voi vaatia useamman geenin sekvenssoinnin.

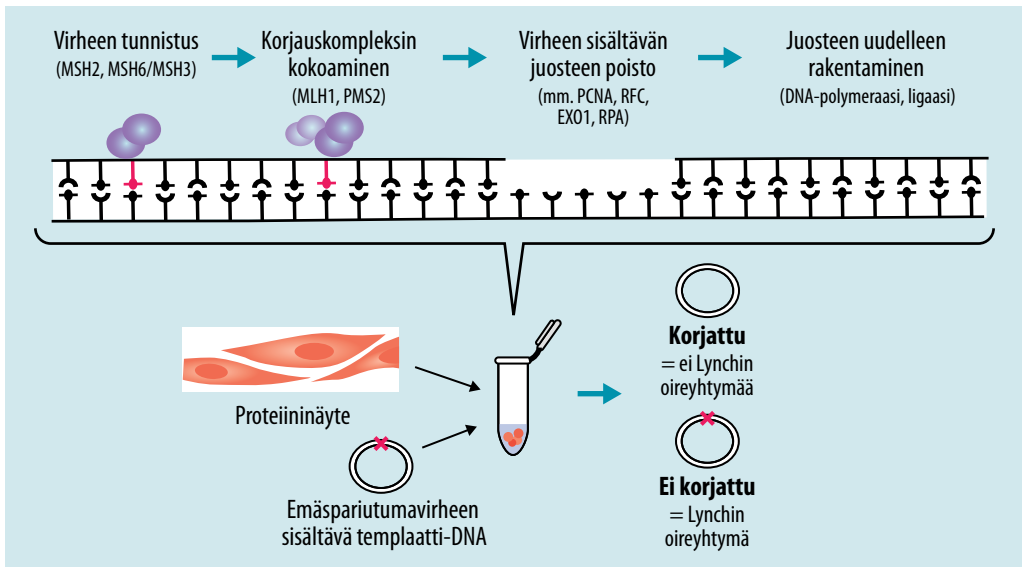
Yhden DNA-juosteen korjaus

Kun vain toinen DNA-juosteista on korjauksen tarpeessa, voidaan saman DNA-kaksoiskierteen vastajuostetta hyödyntää tarkkana mallina korjaukselle. Yhden juosteen katkokset ja muutokset, jotka eivät vaikuta DNA:n kaksoiskierre-

rakenteeseen, korjataan emäksenkorjauksen (base excision repair; BER) mekanismilla, josta tavallisesti vastaavat emäsvauriotyypille spesifiset glykosyylasiproteiinit. BER-mekanismiin tunnistamien muutosten tyyppisiä aiheuttajia ovat reaktiiviset happiradikaalit ja säteily. Periytyvä BER-korjauksen puutteellisuus on resessiivisesti periytyvän *MUTYH*-geeniin assosioituvan polyposin (*MUTYH* associated polyposis; MAP) taustalla. Henkilöillä, joiden kumpikin *MUTYH*-alleeli on viallinen (bialleelinen mutaatio), on suurentunut riski paksu- ja peräsuolisyöpään, joka kehittyy kohtalaisen tai lievän polyposin pohjalta (11). Bialleelisten *MUTYH*-mutaatioiden ilmaantuvuudeksi on arvioitu noin 1:40 000 ja niiden arvellaan aiheuttavan noin 0,5 % paksu- ja peräsuolisyövistä (12).

Nukleotidinpoistokorjaus (nucleotide excision repair; NER) puolestaan korjaa laajempia yhden juosteen virheitä, jotka samalla vääristävät DNA:n kaksoiskierrerakennetta. Virheitä voi aiheuttaa ulkopuolisten molekyylien liittymisen DNA:han (kemikaalista ja sen sitomasta DNA:sta muodostuu DNA-adduktiksi kutsuttu yhdistelmä) tai useamman emäksen puutokset ja rakennemuutokset. NER-mekanismiin tunnistamia DNA:n muutoksia nähdään tyyppisesti UV-säteilyn ja happiradikaalien synnyttäminä. Xeroderma pigmentosum, Cockaynen oireyhtymä ja trikotiodystrofia ovat peittävästi periytyviä harvinaisia ($\leq 1:500\,000$) NER-korjauksen oireyhtymiä (13). Näistä yleisin on xeroderma pigmentosum, jota luonnehtii yliherkkyys auringolle ja toistuvat ihon tyvisolu- ja okasolusyövät sekä harvemmin myös neurologiset oireet. Tauti on usein vaikea ja ilmenee jo ensimmäisten elinvuosien aikana, mutta geneettisesti hyvin heterogeenisenä sen lievempien ilmenemismuotojen tunnistaminen voi olla vaikeaa. Myös Cockaynen oireyhtymään liittyy UV-yliherkkyys, mutta syöpäkasvaimet eivät ole taudille ominaisia. UV-yliherkkyys lisäksi oireyhtymälle tyyppillisten mikrokefalian ja kehitysvammaisuuden taustalla on useimmiten *CSB*- tai *CSA*-geenin muutos. Harvinaisin NER-korjauksen oireyhtymä on trikotiodystro-

DNA:n korjausmekanismit toimivat perimän monimuotoisuutta lisäten tai vähentäen.



KUVA 2. DNA:n kahdentumisvirheiden korjausta (MMR) voidaan tutkia toiminnallisella *in vitro* -MMR-testillä (14). MMR-geenimutaation yhteyttä Lynchin oireyhtymään voidaan tutkia tuottamalla saman muutoksen sisältävä proteiini ja testaamalla sen toimintaa MMR-korjauksessa.

fia, jolle on tyypillistä hiusten ja kynsien hauraus sekä usein lyhytkasvuisuus, kehitysvammainen tai hedelmättömyys. Trikotiodystrofia ei yleensä aiheuta UV-yliherkkyyttä. NER-korjausmekanismin mutaatiidiagnostiikka voi vaatia lukuisien geenien sekvensoinnin, sekä mutaation tautiyhteyden varmistamisen toiminnallisilla testeillä.

DNA:n kahdentumisvirheiden korjaus

Emäspariutumavirheet DNA:n kahdentumisen yhteydessä ovat yleisiä. Kun virheet jäävät DNA-polymeraasilta korjaamatta, geneettisen koodin vakaudesta huolehtii erillinen DNA:n kahdentumisvirheisiin erikoistunut korjausmekanismi (mismatch repair; MMR). MMR-mekanismi tunnistaa DNA:n kahdentumisen aikana muodostuneet virheelliset emäspariutumukset sekä yhden tai muutaman emäksen lisäykset ja puutokset syntetisoidussa DNA-juosteessa. Virheellinen DNA-juoste korvataan uudella, jotta muuttunut geneettinen koodi ei vaikuttaisi geenien ilmentymiseen, pahimmillaan myös tulevien solujakojen yhteydessä muodostuneissa soluissa. Korjauksen aloittaa

emäspariutumavirheen tunnistava proteiini-kompleksi MutSα (MSH2 + MSH6) tai MutSβ (MSH2 + MSH3). Sen jälkeen MutLα (MLH1 + PMS2) tai MutLγ (MLH1 + MLH3) käynnistää virheen sisältävän juosteen purkureaktion. DNA-polymeraasi syntetisoi uudelleen korjattavan juosteen (**KUVA 2**) (14).

MMR-geenien toisen alleelin synnynäiset mutaatiot aiheuttavat Lynchin oireyhtymän. Lynchin oireyhtymä tunnetaan myös perinnöllisenä ei-polypoottisena paksusuolisyyöpänä (hereditary nonpolyposis colorectal cancer; HNPCC) silloin, kun diagnoosi tehdään kliinisin perustein eikä MMR-mekanismin synnynäistä vikaa ole varmennettu. Lynchin oireyhtymä on yleisin perinnöllinen syy paksusuolisyyöpään, mutta oireyhtymän kasvainkirjoon kuuluvat myös kohdunrunгон syöpä ja muiden elinten syöpiä (15). Ilmaantuvuus väestössä voi olla jopa 1:370, ja sen on arvioitu aiheuttavan noin 3 % uusista paksu- ja peräsuolisyyövistä (16). Molempien alleelien synnynäiset mutaatiot aiheuttavat harvinaisen lapsuusiän syöpäoireyhtymän, joka tunnetaan kirjainlyhenteellä CMMRD (constitutional mismatch repair deficiency syndrome) (17). Lisäksi MMR-mekanismin toiminta on häiriytynyt noin 15 %:ssa

ei-periytyvistä paksusuoli- ja muista syövästä, tavallisimpana mekanismina *MLH1*-geenin säätelyongelma- eli promoottorialueen hypermetylaatio ja sen myötä geenin hiljentyminen (18). Lynchin oireyhtymän tunnistaminen perustuu MMR-ituratamutaation löytymiseen, jonka perusteella mutaationkantajat ohjataan syöpää ehkäisevään seurantaan (15,18,19). Kaksi *MLH1*-geenin perustajamutaatiota (founder mutation) on rikastunut suomalaisten sukujen keskuudessa, ja Lynchin oireyhtymän mutaatio-diagnostiikka on Suomessa perusteltua aloittaa näiden valtamutaatioiden testauksesta.

Korjausmekanismien toiminnallinen testaus

DNA:n korjausgeenien perinnölliset ituratamutaatiot löydetään sekvensoimalla. Sekvensointia voidaan käyttää myös patogeenisiksi todettujen mutaatioiden etsimiseen. Mutaatioiden patogeenisuuden todentaminen vaatii usein toiminnallisen testauksen. Korjaukseen osallistuvien proteiinien toimintaa voidaan arvioida välillisesti, esimerkiksi proteiinin ilmentymisen kautta (immunohistokemiallinen värjäys) tai korjausmekanismien toiminnan puutteelle tyypillisten perimän vakauden häiriöiden avulla (kromosomien rakenteen tai lukumäärän muutokset ovat tyypillisiä kromosomitason instabiilidelle ja DNA:n toistojaksojen lyheneminen tai piteneminen mikrosatelliitti-instabiilidelle). BER- ja NER-entsyymien toimintaa voidaan tarkastella niiden entsyymaattisen aktiivisuuden kautta (20).

Korjausmekanismien kokonaisvaltainen toiminnallinen testaus kertoo tarkemmin solujen korjauskyvystä ja voi vahvistaa löydetyn mutaation yhteyden kliiniseen diagnoosiin. Toistaiseksi DNA:n korjausproteiinien toiminnallisia testejä tehdään lähinnä niihin erikoistuneissa tutkimuslaboratorioissa. Korjausmekanismien toiminnalliset testit voivat tulevaisuudessa mahdollistaa oireyhtymien tunnistamisen ilman kasvainnäytettä. NER-korjausmekanismien toimintaa voidaan tarkastella mittaamalla normaalikudoksen UV-säteilyherkkyttä. Näin ollen xeroderma pigmentosum -diagnoosi voidaan vahvistaa iho- tai verinäytteestä kromo-

somikatkosten määrän avulla eri UV-säteilypitoisuuksien jälkeen (21). Vastaavasti DNA:n kaksoisäekorjauksen puutteellisuutta voidaan arvioida normaalikudoksen taipumuksesta kromosomikatkoksiin (22). BER-korjausmekanismien toimintaa voidaan tutkia verisoluisia radioisotooppisella BER-testillä ja MMR-geeni-mutaatioiden vaikutusta DNA:n kahdentumisvirheiden korjaukseen testaamalla mutatoituneiden proteiinien toimintaa *in vitro* MMR-testillä (KUVA 2) (14,23). Nykyisten menetelmien avulla Lynchin oireyhtymän diagnosointi on mahdollista syövän kehittymisen jälkeen tekemällä useita tutkimuksia kasvaimesta mutaation hakuun ja karakterisointiin liittyen.

Korjaushäiriöiden merkitys syövän hoidossa

Immuunipuolustus. DNA:n korjausmekanismien tehokkuus voi ennustaa taudinkulkua ja herkkyyttä syöpälääkkeelle eli toimia prognostisena ja predikttiivisena markkerina. Paksusuolisyöpään sairastuneilla potilailla, joiden kyky korjata DNA:n kahdentumisvirheitä on heikentynyt joko synnynnäisesti (Lynchin oireyhtymä) tai *MLH1*-geenin somaattisen metylaation seurauksena (satunnainen syöpä), on parempi ennuste verrattuna niihin potilaisiin, joiden syövässä MMR-mekanismi toimii normaalisti. Mahdollisia selittäviä tekijöitä on useita. DNA:n virheiden puutteellinen korjaus johtaa siihen, että mutaatioiden ja niiden seurauksena syntyvien poikkeavien peptidien (neoantigeenien) määrä solussa on kohonnut. Tämän herättämää vahvaa immuunipuolustusreaktiota on esitetty hyvän ennusteen yhdeksi mahdolliseksi selittäjäksi (24).

Immuuniaktivaation vapauttajista (checkpoint inhibitors) on alustavasti saatu hyviä kokemuksia levinneiden syöpien hoitokeinona (25). Aktivoituneet sytotoksiset T-solut ilmentävät solukalvolla PD-1 (programmed death 1) -pintaproteiinia, jonka tarkoitus on hillitä T-solujen liiallista aktiivisuutta. Syöpäsolujen pinnalla ilmentyvä PD-1:n ligandi (PD-L1) puolestaan sammuttaa T-solun aktivaation sitoutuessaan T-solun PD-1-reseptoriin. Näin syöpäsolu voi piiloutua immuunipuolustuksel-

Ydinasiat

- ▶ DNA-molekyyleihin syntyy jatkuvasti virheitä, joita korjaa kullekin vauriolle ominainen DNA:n korjausmekanismi.
- ▶ DNA:n korjausmekanismien häiriöt altistavat solut muutoksille, joiden kertyminen on syövän kehitykselle elintärkeää.
- ▶ DNA:n korjausgeenien muutoksien vaikutusta DNA-korjaukseen voidaan tutkia toiminnallisten testien avulla.
- ▶ Perinnöllisen DNA-korjauksen häiriön tunnistaminen mahdollistaa ehkäisevän seurannan.
- ▶ DNA-korjauksen toiminta voi ennustaa taudinkulkua ja herkkyyttä syöpälääkkeelle.

ta. Edellä kuvattu immuunivasteen vaimennus voidaan poistaa PD-1- ja PD-L1-vasta-aineilla, immuuniaktivaation vapauttajilla, joita on jo hyväksytty syövän hoitoon ja joiden teho on monissa syövässä tutkimuksen alla. Immuuniaktivaation vapauttajat näyttäisivät olevan erityisen tehokkaita voimakkaan immuunipuolustusreaktion käynnistävissä syövässä, joihin MMR-kyvyttöä puutteelliset syövät lukeutuvat.

Platinapohjaiset solunsalpaajat. *BRCA1/2*-geenien synnynnäisiin virheisiin assosioituvaa rintasyöpää on tavanomaisesti pidetty huonoennusteisena molekyylipatologisten piirteidenä vuoksi (esimerkiksi hormonireseptorinegatiivisuus ja erilaistumattomuus). Tuoreen laajan kirjallisuuskatsauksen perusteella tulokset ovat ristiriitaisia ja ero satunnaisen rintasyövän elossaololukuihin saattaa loppujen lopuksi olla pieni (26). Myös *BRCA1/2*-geenien virheisiin liittyvän munasarjasyövän kudospiirteet (huonosti erilaistuneita serooseja karsinomia) ovat ennusteen kannalta epäsuotuisat, mutta ennuste on parempi kuin vastaavassa satunnaisessa munasarjasyövässä. Ero voi selittyä sillä, että *BRCA1/2*-geenivirheisiin liittyvä homologisen rekombinaation häiriö herkistää kasvainsolut platinapohjaisille syöpälääkkeille, joita yleisesti käytetään munasarjasyövän kemoterapiassa (27). Platinapohjaiset lääkkeet synnyttävät

DNA-juosteiden välisiä kytköksiä (DNA cross-links), joiden korjauksessa homologinen rekombinaatio on keskeinen.

Synteettinen letaalisuus. *MMR*-geenien ja *BRCA1/2*-geenien virheisiin liittyvässä syövässä hyödynnetään yhä enemmän synteettisen letaalisuuden periaatetta. Sillä tarkoitetaan, että pohjana oleva, kyseisiin tauteihin liittyvä korjaushäiriö ei yksinään johda solujen kuolemaan mutta tekee niin, kun lääkkeellä voimistetaan korjaushäiriön vaikutusta. *BRCA1/2*-geenien virheisiin liittyvässä rinta- ja munasarjasyövässä *PARP*:n estäjät ovat osoittautuneet tehokkaiksi (28). *PARP* (poly-ADP riboosipolymeraasi) -entsyymi tehostaa BER-mekanismia osallistumalla DNA:n yksöisketjun vaurioiden korjaukseen (**TAULUKKO**) (1–6). *PARP*-entsyymien esto johtaa vaurioituneiden DNA-ketjujen kertymiseen, replikaation pysähtymiseen ja kaksoisketjun vaurioon, jolloin toimiva homologinen rekombinaatio olisi välttämätön vikojen korjaamiseksi. Soluissa, joissa on *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin mutaatio, homologinen rekombinaatio on häiriötyntynyt ja *PARP*-inhibiittorihoito johtaa mutatoituneiden solujen kuolemaan.

Lopuksi

Kuten **TAULUKON** oireyhtymien kliinisestä kuvasta voi päätellä, syöpä ei ole ainoa DNA:n puutteellisen korjauskyvyn ilmentymä, mutta DNA:n korjausmekanismien häiriöt altistavat solut muutoksille, joiden kertyminen on syövän kehitykselle elintärkeää (29). Miltei kaikkia syöpäkasvaimia – olivatpa ne perinnöllisiä tai hankinnaisia – luonnehtii perimän epävakaas, kromosomien tai mikrosatelliittien instabiliteetti, joka on keskeinen syöpäsolulle kasvuedun tarjoava mekanismi ja jonka taustalla on usein DNA:n puutteellinen korjaus (**TAULUKKO**) (30). Perinnöllisen syöpäalttiuden tunnistaminen on riskiä vähentävän seurannan kannalta tärkeää, mutta DNA-korjauksen häiriön tunnistaminen on merkittävää myös eiperiytyvän syöpäkasvaimen hoidossa. ■

* * *

Kiitämme apurahaorganisaatioita, jotka ovat tukeneet aiheeseen liittyvää tutkimustyötämme.

KIRJALLISUUTTA

1. Woodbine L, Gennery AR, Jeggo PA. The clinical impact of deficiency in DNA non-homologous end-joining. *DNA Repair (Amst)* 2014;16:84–96.
2. David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature* 2007;447:941–50.
3. Moriwaki S. Hereditary disorders with defective repair of UV-induced DNA damage. *Jpn Clin Med* 2013;4:29–35.
4. Sijmons R, Hofstra RMW. Clinical aspects of hereditary DNA mismatch repair gene mutations. *DNA Repair (Amst)* 2016;38:155–62.
5. Moldovan GL, D'Andrea AD. How the fanconi anemia pathway guards the genome. *Annu Rev Genet* 2009;43:223–49.
6. Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasin M. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a016600.
7. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, *ym*. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann NY Acad Sci* 2015;1356:90–106.
8. Hall MJ, Obeid El, Schwartz SC, *ym*. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond. *Gynecol Oncol* 2016;140:565–74.
9. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN, *ym*. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015;26:2057–65.
10. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, *ym*. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica* 2016;101:319–27.
11. Syngal S, Brand RE, Church JM, *ym*. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223–63.
12. Nielsen M, Aretz S, Sampson JR. Molecular genetics of MUTYH-associated polyposis. *eLS*, julkaistu verkossa 15.3.2013. DOI 10.1002/9780470015902.a0024293.
13. Moriwaki S. Human DNA repair disorders in dermatology: a historical perspective, current concepts and new insight. *J Dermatol Sci* 2016;81:77–84.
14. Nyström-Lahti M, Perrera C, Räschle M, *ym*. Functional analysis of MLH1 mutations linked to hereditary nonpolyposis colon cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33:160–7.
15. Mecklin JP, Malila N, Kääriäinen H, *ym*. Suolistosyövän riskitekijät ja ehkäisyn mahdollisuudet. *Duodecim* 2016;132:1145–52.
16. Hampel H, de la Chapelle A. How do we approach the goal of identifying everybody with Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2013;12:313–7.
17. Bodo S, Colas C, Buhard O, *ym*. Diagnosis of constitutional mismatch repair-deficiency syndrome based on microsatellite instability and lymphocyte tolerance to methylating agents. *Gastroenterology* 2015;149:1017–29.
18. Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, *ym*. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:233–40.
19. Peltomäki P. Lynchin oireyhtymän geenivirheet ja diagnostiikka. *Best Pract FI* 2016;5:26–8.
20. Millau JF, Raffin AL, Caillat S, *ym*. A microarray to measure repair of damaged plasmids by cell lysates. *Lab Chip* 2008;8:1713–22.
21. Latimer JJ, Kelly CM. Unscheduled DNA synthesis: the clinical and functional assay for global genomic DNA nucleotide excision repair. *Methods Mol Biol* 2014;1105:511–32.
22. Oostra AB, Nieuwint AWM, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia* 2012;2012:238731.
23. Kabzinski J, Mucha B, Cuchra M, *ym*. Efficiency of base excision repair of oxidative DNA damage and its impact on the risk of colorectal cancer in the Polish population. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3125989.
24. von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Towards a vaccine to prevent cancer in Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2013;12:307–12.
25. Utriainen M, Rämetsä M. Immuno-onkologia – hopealuoteja vai joukkotuhoaseita? *Duodecim* 2016;132:721–8.
26. Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, *ym*. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0120189.
27. Goyal G, Fan T, Silberstein PT. Hereditary cancer syndromes: utilizing DNA repair deficiency as therapeutic target. *Fam Cancer* 2016;15:359–66.
28. Puistola U, Leminen A. Munasarjasyövän hoito. *Duodecim* 2013;129:1917–24.
29. Laiho M. Miten syöpä syntyy. *Duodecim* 2002;118:1751–8.
30. Lee JK, Choi YL, Kwon M, Park PJ. Mechanisms and consequences of cancer genome instability: lessons from genome sequencing studies. *Annu Rev Pathol* 2016;11:283–312.

MINTTU KANSIKAS, FT
LS CancerDiag Oy

MINNA NYSTRÖM, FT, epigenetiikan ja genetiikan professori
Helsingin yliopisto, Biotieteiden laitos

PÄIVI PELTOMÄKI, LKT, lääketieteellisen epigenetiikan professori
Helsingin yliopisto, Medicum, lääketieteellinen genetiikka ja perinnöllisyyslääketiede

SIDONNAISUUDET

Minttu Kansikas: Työsuhde (LS CancerDiag Oy)
Minna Nyström: Johtokunnan tms. jäsenyys (LS CancerDiag Oy)
Päivi Peltomäki: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Disorders of DNA repair mechanisms and their clinical significance

DNA repair mechanisms maintain genome stability by preventing the multiplication of genetic errors, caused by environmental factors and intracellular processes, during cell division. Unrepaired damage may permanently alter genome and cell functions, and even minor changes in DNA strand may initiate malignant transformation of the cell. Up to 25 000 changes in DNA occur daily in a single, actively dividing, cell, and these changes are continuously repaired. If DNA repair mechanisms are impaired, errors will accumulate into the genome. As numerous factors of different nature can cause genetic errors, and thus several different DNA repair mechanisms are necessary to ensure genomic stability.