

Vastine Matti Hakamalle

Pyrin vastaamaan professori Hakaman keskeisiin kommentteihin ja korjaamaan eräät harhaanjohtavat tulkinnat joita hän kirjeestäni esittää.

Hakama herätti ensimmäisessä kirjoituksessaan (Duodecim 3/2010) keskustelua siitä, miten tutkimusrahoitusta tulisi suunnata syövän torjumiseksi. Lisäksi hän pohdiskeli epidemiologisen ja perustutkimuksen merkitystä esittäen ongelmallisia näkemyksiä perustutkimuksen merkityksestä toden, että ”perustutkimukseen pohjaava syövän torjunta muuttaa ihmistä, ihmisen perusbiologiaa”. Perustutkimuksen tavoitteina on selvittää, miten syöpä syntyy, miten varhaiset syövät voidaan todeta ja luokitella ja täsmällisesti kehittää uusia tehokkaampia hoitomuotoja, jotka pohjaavat tietoon kunkin yksittäisen syövän luonteesta ja geenimuutoksista (ks. Laiho 2002, Kallioniemi ja Mäkelä 2006, Solimini ym. 2007). Mikään näistä ei sisällä tavoitetta muuttaa ihmistä biologisesti.

Vastineeksi Hakaman toteamukselle (Duodecim 3/2010) että ”muutamaa harvaa poikkeusta lukuunottamatta noitten (syöpään johtavien) vaurioiden syyt löytyvät ihmisen toiminnasta” pyrin aiemmin selvittämään, että nykykäsityksemme mukaisesti jopa kolmannes kaikista syövistä johtuu DNA:n metaboliasta ja vaurioista, jotka syntyvät mm. DNA:n kahdentumisen seurauksena. Toisin sanoen DNA-virheitä syntyy jatkuvasti ilman erillistä, ulkopuolista DNA:ta vaurioittavaa tapahtumaa. Vauriot korjautuvat yleensä tehokkaasti, mutta korjauksen epäonnistuessa mutaatioita kertyy. On selvää että vaurioiden kertymiseen ja mutaatioiden kehittymiseen vaikuttaa myös ulkoisten altistavien tapahtumien painolasti. Koko genomien kattavat sekvensointianalyysit ovat osoittaneet, että yksittäisessä kasvaimessa olevien mutaatioiden määrä voi olla huomattavan suuri (60–100) (Jones ym. 2008). Tämä kuvastaa vaurioiden kertymistä pitkän ajanjakson kuluessa ja toisaalta sitä, että on

vaikkea osoittaa yksittäistä geenivirhettä, joka muuntaa syövän hyvänlaatuisen esiasteen pahanlaatuiseksi. Tämä asteittainen mutaatiokeräily osaltaan selittää, miksi syöpä tavallisesti on vanhemman väestön sairaus (Laiho ja Saksa 2007).

Perinnölliset syövät edustavat noin viittä prosenttia kaikista syövistä, kuten Hakama toteaa, ja ilmenevät nuoremmalla iällä. Valtaosa nykyisin tunnetuista perinnöllisistä syövistä johtuu peritystä geenimutaatiosta DNA-vaurion tunnistus- tai -korjausgeeneissä. Tämä tarkoittaa sitä, että korjauskoneisto, joka on tarpeen sekä sisäsyntyisten että ulkoisten vaurioiden korjaamiseen, on vajavainen ja tämä johtaa mutaatioiden nopeutuneeseen kertymiseen ja syöpään nuoremmalla iällä. Voidaan toki polemisoida sitä, olisiko perinnöllinen syöpä estettävissä, jos kaikki altisteet eliminoidaisiin. Niin toivottavaa kuin tämä olisi, se ei ole realistinen tavoite. Jos sen sijaan tunnemme muutoksen aiheuttavan geenin toiminnan, voimme tarkentaa, mikä tapahtuma kyseisessä perinnöllisessä syövässä toimii erityisenä altisteena, miten altisteen välttämisen hidastaa vaurioiden kertymistä ja miten tätä tietoa voitaisiin käyttää hoidossa hyödyksi. Jälkimmäisestä on oivana esimerkkinä BRCA-mutaation (DNA:n korjausentsyymi) aiheuttaman perinnöllisen rintasyövän hoito estämällä rinnakkaisen vaurionkorjausreitin toiminta PARP-estäjillä (Fong ym. 2009).

Perustutkimuksen ja geenivirheiden kartoituksen myötä löydetään ”sormenjalkia”, jotka voivat antaa viitteitä toistuvista virheistä tietäntyyppisten altisteiden seurauksena. Uusien tehokkaiden analysointimenetelmien myötä näitä sormenjalkia tulee löytymään lisää, ja ne – yhdistyneenä epidemiologiseen tutkimukseen – tulevat antamaan arvokasta tietoa syöväälle altistavista prosesseista ja toivottavasti avaavat uusia ehkäisy- ja hoitomahdollisuuksia (Bignell ym. 2010).

Kirjoitukseni keskeinen viesti on luoda

mahdollisuudet ja puitteet tuoda perus-, kliininen ja epidemiologinen tutkimus yhteen tavoitteena estää ja hoitaa syöpää. Keskustelu- ja tutkimusyhteyksiä tarvitaan näiden alueiden välille. ■

MARIKKI LAIHO, LKT, professori

Helsingin yliopisto, molekyyli- ja syöpäbiologian tutkimusohjelma

Willard and Lillian Hackerman Professor in Radiation Oncology

Department of Radiation Oncology and Molecular Radiation Sciences

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

The Johns Hopkins University School of Medicine

Baltimore, 21231 MD, USA

KIRJALLISUUTTA

- Bignell GR, Greenman CD, Davies H, ym. Signatures of mutation and selection in the cancer genome. *Nature* 2010; 463:893–8.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, ym. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123–34.
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, ym. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801–6.
- Kallioniemi O, Mäkelä T. Syöpälääkkeiden haasteet ja näkymät. *Duodecim* 2006;122:985–94.
- Laiho M, Saksela E. Perimän vauriot, vanheneminen ja syöpä – erottamaton triadi. *Duodecim* 2007;123:1535–6.
- Laiho M. Miten syöpä syntyy. *Duodecim* 2002;118:1751–8.
- Solimini NL, Luo J, Elledge SJ. Non-oncogene addiction and the stress phenotype of cancer cells. *Cell* 2007;130:986–8.