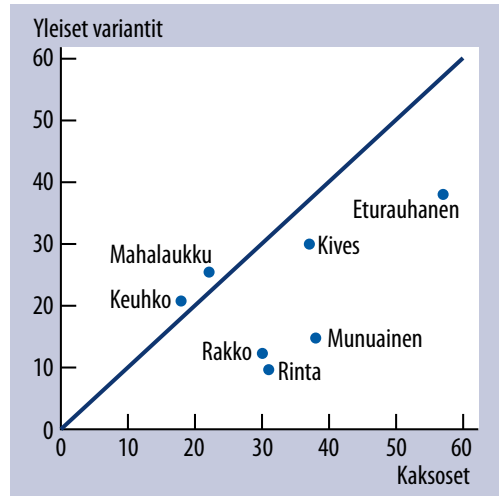


Jaakko Kaprio ja Eero Pukkala

Kaksoset ja syöpä

Suomessa noin joka viideskymmenes henkilö on kaksonen ja kaksosia syntyy suunnilleen yhtä taajaan kaikkiin sosiaaliluokkiin. Vaikka jotkut raskaudenaikaiset tekijät, kuten keskimäärin pieni syntymäpaino ja ennenaikainen synnytys erottavat kaksoset muista lapsista, he edustavat useimpien piirteiden osalta hyvin koko väestöä varhaisesta lapsuudesta eteenpäin. Kaksosten kuolleisuus ja syövän ilmaantuvuus eivät poikkea koko väestöstä, joten tutkimustulokset voidaan yleistää laajemmin.

Kaksostutkimuksen avulla voidaan tutkia sairauksien vaikutuksia perimän ja ympäristön tekijöitä. Pohjoismaiden kaksosten syöpätutkimus vuonna 2000 kertoi merkittävästä geneettisestä alttiudesta eturauhas-, paksusuoli- ja rintasyövässä (1). Nyt tutkimuksesta on julkaistu päivitys, jossa aineistot ja tapausmäärät ovat suuremmat ja tilastolliset analyysimenetelmät paremmat (2). Lähes 204 000:ta kaksosta seurattiin Norjassa, Ruotsissa, Suomessa ja Tanskassa keskimäärin 32 vuoden ajan. Uusia syöpätapauksia oli yli 27 000. Aineistoon kuuluvan henkilön elinaikainen riski sairastua mihin tahansa syöpään oli 32 %, mikä vastaa muun väestön riskiä. Syöpään sairastuneen kaksosen kaksossisaruksen riski sairastua syöpään oli tätä suurempi, epäidenttisellä 37 % ja identtisellä 46 %. Tällä perusteella arvioitiin perimän osuuden olevan 33 %. Se tarkoittaa, että yksilöiden väliset geneettiset erot selittävät noin kolmanneksen yksilöiden välisistä eroista syöpään sairastumisessa. Tämä laskelma perustuu identtisten ja epäidenttisten pariin samankaltaisuuden analyysiin, joissa vakioitiin iästä, sukupuolesta ja maasta johtuneet erot sairastumisriskissä muttei muita syöpäriskiä vaikuttavia tekijöitä. Identtisillä kaksososilla on sama genomin emäsparisekvenssi, kun taas epäidenttiset kaksoset ovat geneettisesti verrat-



KUVA. Seitsemän yleisen syövän osalta mitattujen yleisten geenivarianttien avulla arvioidut perimäosuudet (Sampson ym. 2015) ja kaksostutkimuksen perusteella arvioidut perimäosuudet (prosentteina kokonaisvaihtelusta) (Mucci ym. 2016).

tavissa muihin sisaruksiin. Kaksosilla on yleensä yhteinen lapsuus. Perheittäiset ja geneettiset vaikutukset voivat olla suoraan syövän syntyyn vaikuttavia tai kulkevat muun muassa elintapojen ja elinympäristöjen kautta.

Uudessa tutkimuksessa pystyttiin arvioimaan perimän osuutta 23 yksittäisen syöpämuodon sairastumisriskiin. Sisaruksen sairastumisen todettiin lisäävän erityisesti toisen kaksosen ihomelanooman sekä eturauhas-, kives-, rinta-, rinta-, munasarja- ja kohtusyövän riskiä. Harvinaisempien syöpätyyppien perinnöllistä sairastumisriskiä ei ole aiemmin pystytty selvittämään kaksostutkimuksissa aineistojen riittämättömän koon takia. Useimpien syöpien osalta voitiin osoittaa merkittävä perheittäinen riski, ja riskit olivat suurempia identtisillä kuin epäidenttisillä kaksosilla. Paksu- ja peräsuoli-syöväälle ei havaittu merkittävää geneettistä

osuutta, osin sen vuoksi että ne analysoitiin erillisinä syöpämuotoina. Yksittäisten syöpien perinnöllisyyden arvioissa on epävarmuutta, vaikka lähtöaineistona on toistaiseksi suurin julkaistu syövästä tehty kaksostutkimus.

Miten nämä kaksostutkimuksen arviot geenien merkityksestä suhtautuvat uusiin molekyylogeneettisiin tutkimuksiin? Geneettisissä tapaus-verrokkitutkimuksissa perimänlaajuisesti merkittävät löydökset selittävät useimmiten vain muutaman prosenttiyksikön tautiriskin vaihtelusta. Toisaalta voidaan myös arvioida, kuinka paljon tutkimuksessa käytettävillä geenisiruilla olevat yleiset variantit selittävät kokonaistautiriskin vaihtelusta. Tuore analyysi teki tämän arvion 13 eri syövän osalta yli 49 000 tapauksen ja 34 000 verrokin tiedon avulla (3). Näistä seitsemän syöpää (**KUVA**) oli samoja kuin kaksostutkimuksessamme. Mitatut yleiset variantit selittivät vähiten rintasyövän osalta (yleisten varianttien periytyvyys 10 %,

kaksosiin perustuva arvio 31 %). Kives-, keuhko- ja mahasyövän osalta yleisten varianttien selitysosuus oli hyvin lähellä kaksosarviota, vaikka ne lasketaan eri tavoin ja eri oletuksilla. Näiden kolmen viime mainitun syövän osalta voi päätellä, että piilossa olevaa periytyvyyttä ei juuri enää esiinny. Voimme siis selittää jotakuinkin koko perinnöllisen riskin vaihtelun yleisillä geenivarianteilla, ja harvinaiset variantit ja muut geneettiset tekijät tuskin selittävät enää kovin paljon. Tämänkin havainnon taustalla olevat yksittäiset geenit ovat silti edelleen pääosin tuntemattomia, joten tutkittavaa riittää. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, ym. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78–85.
2. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, ym. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
3. Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M, ym. Analysis of heritability and shared heritability based on genome-wide association studies for thirteen cancer types. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv279.



JAAKKO KAPRIO, LKT, akatemiaprofessori, tutkimusprofessori, johtaja
Kansanterveystieteen osasto ja Suomen molekyyliilääketieteen instituutti, Helsingin yliopisto, THL

SIDONNAISUUDET
Apuraha (Pfizer), asiantuntijapalkkio (Pfizer)



EERO PUKKALA, FT, tutkimusjohtaja, professori
Suomen syöpärekisteri, Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia