

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen		Laitos – Institution Biotieteiden laitos	
Tekijä – Författare Anu Voho			
Työn nimi – Arbetets titel Perittyjen aineenvaihdunnallisten tekijöiden vaikutus tupakojien riskiin sairastua keuhkojen ja ylempien hengitysteiden syöpiin.			
Oppiaine – Läroämne Biokemia			
Työn laji – Arbetets art Pro gradu		Aika – Datum Marraskuu 2000	Sivumäärä – Sidoantal 63
Tiivistelmä – Referat			
<p>Tupakka sisältää useita syöpävaarallisia aineita, jotka vaikuttavat ylempien hengitysteiden eli suun, nielun ja kurkunpään syövän sekä keuhkosityövän kehittymiseen. Kuitenkaan kaikille tupakojille ei kehity syöpää.</p> <p>Elimistö pyrkii muokkaamaan tupakan sisältämiä orgaanisia karsinogeneenejä ja esikarsinogeneenejä vesiliukoiseen helpommin eritettävään muotoon. Prosessista vastaa vierasaineenvaihdunta, joka muodostuu kahdesta vaiheesta. Ensimmäisen vaiheen aktivaatioreaktioissa muokattavaan molekyyliin muodostuu elektrofiilinen keskus. Seuraavassa vaiheessa tähän keskukseen liitetään vesihakuinen ryhmä, jonka jälkeen molekyyli voidaan erittää. Vierasainereaktioiden seurauksena voi kuitenkin muodostua myös reaktiivisia välituotteita, jotka voivat sitoutua kovalenttisesti solun makromolekyyliin. DNA:n sitoutuneet reaktiiviset välituotteet muodostavat ns. DNA-addukteja, jotka voivat aiheuttaa muutoksia perimään. Mutaatiot kriittisissä geneeissä voivat johtaa kasvun säätelyn menettämiseen ja kasvaimen kehittymiseen.</p> <p>Vierasaineaineenvaihdunnan vaiheisiin I ja II osallistuvien entsyymien aktiivisuudessa on osoitettu olevan fenotyyppistä vaihtelevuutta, jonka on havaittu selittyvän suurelta osin vierasainemetaboliageenien monimuotoisuudella.</p> <p>Tämä tutkimus kuuluu ns. molekulaarisen epidemiologian alaan. Tarkoituksena on yksilön syöpäriskin arviointi karsinogeenialtistuksen ja perittyjen alttiustekijöiden avulla. Päämääränä on parantaa mahdollisuuksia syövän ehkäisyyn. Tutkimuksessa määritetään vierasaineenvaihdunnan vaihe I entsyymeihin kuuluvien sytokromi P450-geenien (<i>CYP</i>) <i>CYP2A6</i> ja <i>CYP2C9</i> sekä vaihe II entsyymien glutationi-S-transferaasi P1 (<i>GSTP1</i>) ja NAD(P)H-kinonioksidoreduktaasi geenin (<i>NQO1</i>) monimuotoisuuden vaikutusta sairastuvuudessa keuhkojen ja ylempien hengitysteiden syöpiin. Kaikki geenit ovat lievän syöpäriskin geneejä ja voivat vaikuttaa yhdessä ympäristöperäisten altisteiden, kuten tupakoinnin kanssa yksilön sairastumisalttiuteen.</p> <p>Tutkimusaineistona on Ranskassa kerätty tapaus-verrokki-aineisto, joka koostuu 150:sta keuhkosityöpää, 129:sta kurkunpäänsyöpää, ja 121:sta suuontelon ja nielun syöpää sairastavasta, sekä heidän 172:sta verrokistaan. Kaikki tutkimuksessa olevat ovat kaukaasialaisia säännöllisesti tupakoivia henkilöitä. Genotyypit analysoitiin PCR-pohjaisilla menetelmillä. Syöpäriskiä arvioitiin logistisella regressioanalyysillä sekä Mantel-Haenzelin nelikenttätestillä. Logistisessa regressioanalyysissä otettiin huomioon muut mahdolliset syöpäriskin vaikuttavat tekijät, joita olivat sukupuoli, ikä, tupakointimäärä, alkoholinkulutus sekä arseeni- ja asbestialtistus.</p> <p>Tutkimuksessa havaittiin henkilöillä, joilla on vähintään yksi <i>CYP2A6</i>-varianttialleeli merkittävästi alentunut riski sairastua suu- ja nielun alueen syöpiin. Suuontelon ja nielun syöväälle kaksinkertainen riski havaittiin henkilöillä, jotka olivat tupakoineet yli 30 vuotta ja joilla oli vähintään yksi <i>GSTP1</i>-riskialleeli. Henkilöillä, joilla oli <i>GSTP1</i>-riskialleelin lisäksi sekä <i>GSTM3</i>-riskialleeli ja joilta puuttui <i>GSTM1</i>-geeni havaittiin kolminkertainen riski sairastua keuhkosityöpään.</p> <p>Suurin genotyyppivaikus tupakojien riskiin sairastua syöpään nähtiin paljon tupakoineilla. Lisäksi tietyillä riskigenotyyppien yhdistelmillä oli vaikutusta sairastumisalttiuden lisääntymiseen. Tutkitut syöpätyypit erosivat riskigeenien suhteen mikä voi johtua eri kudosten aineenvaihdunnallisesta kapasiteetista ja vierasaineenvaihdunnan entsyymien erilaisesta roolista eri kudoksissa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord Geneettinen monimuotoisuus, keuhkosityöpä, ylempien hengitysteiden syövät, tupakointi, <i>CYP</i> , <i>GST</i> , <i>NQO1</i>			
Säilytyspaikka - Förvaringställe			
Muita tietoja			