

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion		Laitos — Institution	
Matemaattisluonnontieteellinen tiedekunta		Biotieteiden laitos/ Perinnöllisyystieteen osasto	
Tekijä — Författare			
HOLMBERG Mari Tuulikki			
Työn nimi — Arbets titel			
Mutation screening in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer			
Oppiaine — Läroämne			
Perinnöllisyystiede			
Työn laji — Arbets art		Aika — Datum	Sivumäärä — Sidoantal
Pro gradu -työ		huhtikuu 1997	55
Tiivistelmä — Referat			
<p>Yksi nopeasti yleistyvistä karsinoomista länsimaissa on paksusuolen syöpä, jonka yleistymisen tärkeimpinä syinä pidetään elintapoja ja -ympäristöä. Paksusuolen syövästä satunnaisia on noin 90% ja loput 10% koostuu erilaisista perinnöllisistä muodoista. Jälkimmäisten yleisin muoto on perinnöllinen ei-polypoottinen paksusuolisyöpä eli hereditary nonpolyptic colorectal cancer (HNPCC), jonka osuuden arvioidaan olevan jopa 5% kaikista paksusuolen syövästä. Tällä hetkellä tunnetaan neljä eri geeniiä, hMSH2, hMLH1, hPMS1 ja hPMS2, joiden mutaatioiden on osoitettu altistavan HNPCC:lle. Näiden geenien tuotteet ovat osa tumassa sijaitsevaa mismatch repair proteiini-koneistoa, jonka tehtävänä on korjata DNA:n kahdentumisen aikana tapahtuneet väärinpariutumis.</p> <p>Tämän työn tarkoituksena oli suorittaa mutaatiokartoitus kahden yleisimmän HNPCC-geenin, hMSH2 ja hMLH1, osalta 18 suomalaisessa HNPCC-suvussa. Aiempien tutkimusten perusteella tiedetään, että suomalaisissa HNPCC-suvuissa esiintyy kaksi valtamutaatiota; molemmat näistä oli poissuljettu tähän tutkimukseen valitusta sukuaineistosta. Mutaationhakumenetelmiksi valittiin kaksi toisiaan täydentävää RNA-pohjaista tekniikkaa, RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) ja PTT (protein truncation test), joista jälkimmäisen tekniikan sisäänajo oli myös osa tätä työtä. Uuden tekniikan avulla havaittiin aikaisemmin tiedostamattomia puutteita jo kauan käytössä olleessa RT-PCR tekniikassa.</p> <p>Työn tuloksena löytyi kahdesta suvusta altistajamutaatio, joista toinen oli nonsense ja toinen splice site mutaatio; molemmat mutaatiot löytyivät hMLH1 geenistä. Näiden lisäksi löydettiin myös uusia polymorfismeja. Tämän työn tulokset vahvistavat aiempaa käsitystä hMLH1-geenin mutaatioiden hallitsevasta osuudesta suomalaisten HNPCC-sukujen keskuudessa. Tällainen yhden geenin hallitseva asema on HNPCC:ssä yleismaailmallisesti hyvin ainutlaatuinen ilmiö, ja sen voidaan olettaa olevan seurausta suomalaisten maantieteellisestä eristyneisyydestä, joka on johtanut tiettyjen geenivirheiden rikastumiseen juuri tässä väestössä.</p>			
Avainsanat — Nyckelord			
HNPCC, mismatch repair, hMSH2, hMLH1, altistajamutaatio			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe			
Biokeskuksen kirjasto; biotieteiden kokoelmat			
Muuta tietoja — Övriga uppgifter			