

Genetiikan perusteiden toisen jakson kaavailua

Tiedämme *kaiken* siitä, miten geenit siirtyvät sukupolvelta seuraavalle solun ja yksilön tasolla

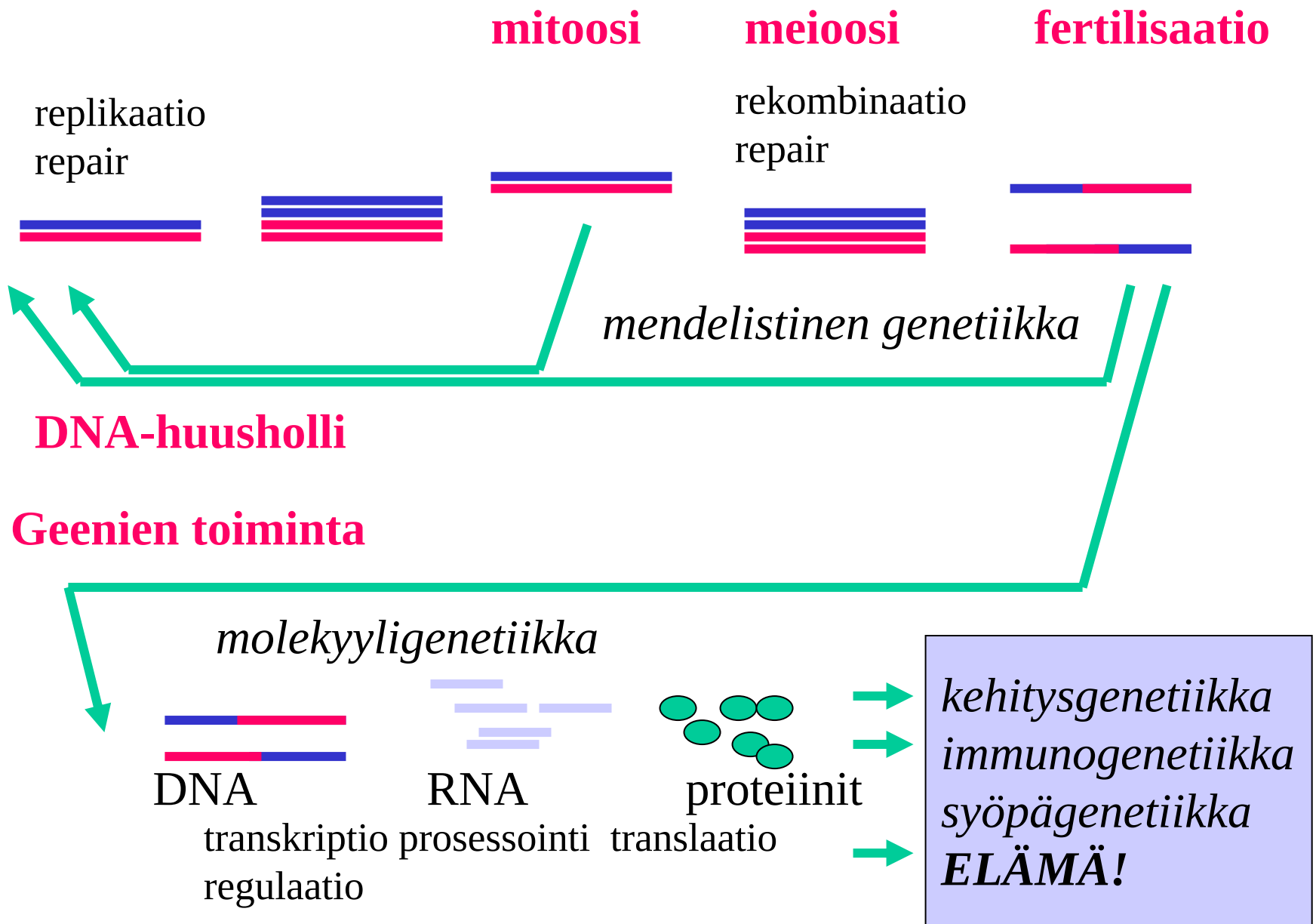
Toisen jakson sisältö:

Mitä geenit ovat?

Miten geenit toimivat?

Geenitoiminnasta syntyy pätevä yksilö.

Aikansa se sinnittelee terveenä, mutta lopulta se rapistuu ja kuolee. Aina. Syöpä on yksi syistä, ja se on geenien virhetoiminnan tulos.



Genetiikan perusteiden miellekartta

Syöpä on ihmiskunnan suurimpia vitsauksia nyt kun tarttuvat taudit, metsästyksessä saadut vammat, vastaantulevien automaattinen murhaaminen, tipahteleminen rotkoihin yms on saatu kuriin *osassa* ihmiskuntaa (siinä osassa, joka on meille tuttu)

Syövän kanssa kilpailevat vain sydän- ja verisuonitaudit ja silloin tällöin joku infektiotauti, kuten AIDS tai pelätty H5N1(?)

Paitsi Afrikassa (joka on vain helposti hahmottuva esimerkki maailman vähempiosaisista väestöistä)

Vertauslukuja kuolemisen syistä eri osissa maailmaa

	<u>Yhdysvallat</u>	Eurooppa	Afrikka	A/E
Populaatio	318 milj	410	330	
Infektiot, loiset	1 307	1 230	120 024	121
Tubi, keuhkokuume	566	724	15 352	26
Syntymän kompl.	576	454	12 351	33
Syöpä	<u>31 085</u>	41 813	30 080	0.89
Lopputulos	100%	100%	100%	

Jos klikkaat, saat tarkastella USA:n syöpäepidemiologisia karttoja

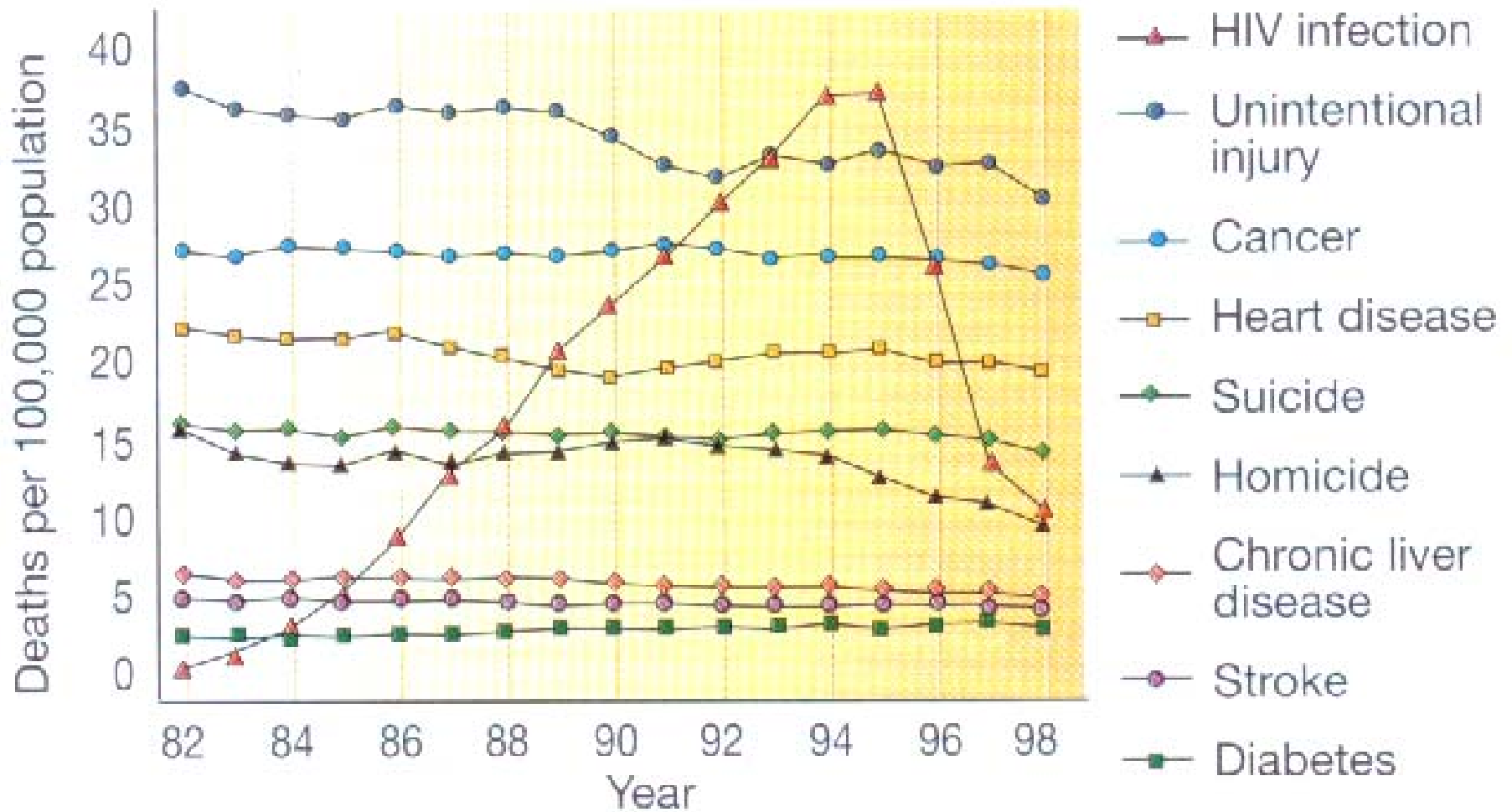


Figure 3 Trends in annual rates of leading causes of death among adults aged 25–44 years in USA over the period 1982–1998. The data from 1998 are preliminary. (Source: Centers for Disease Control and Prevention.)

Syöpä on somaattista mikroevoluutiota

Solut, joilla olisi organismissa tietty, rajallinen tehtävä, kehittyvät tehtävän ohi ja alkavat lisääntyä

- tuumori = kasvain
- benigni = hyvänlaatuinen
- malignantti = pahanlaatuinen
- metastaasi = etäpesäke

- karsinoomat epiteeleistä (90%)
- sarkoomat sidekudoksesta
- leukemiat veren kantasoluista j.n.e.

Syöpä on soluklooni, joka alkaa yhdestä solusta. Sen solun identiteetti vaikuttaa kloonin ominaisuuksiin ratkaisevasti.

Mikroevolutio

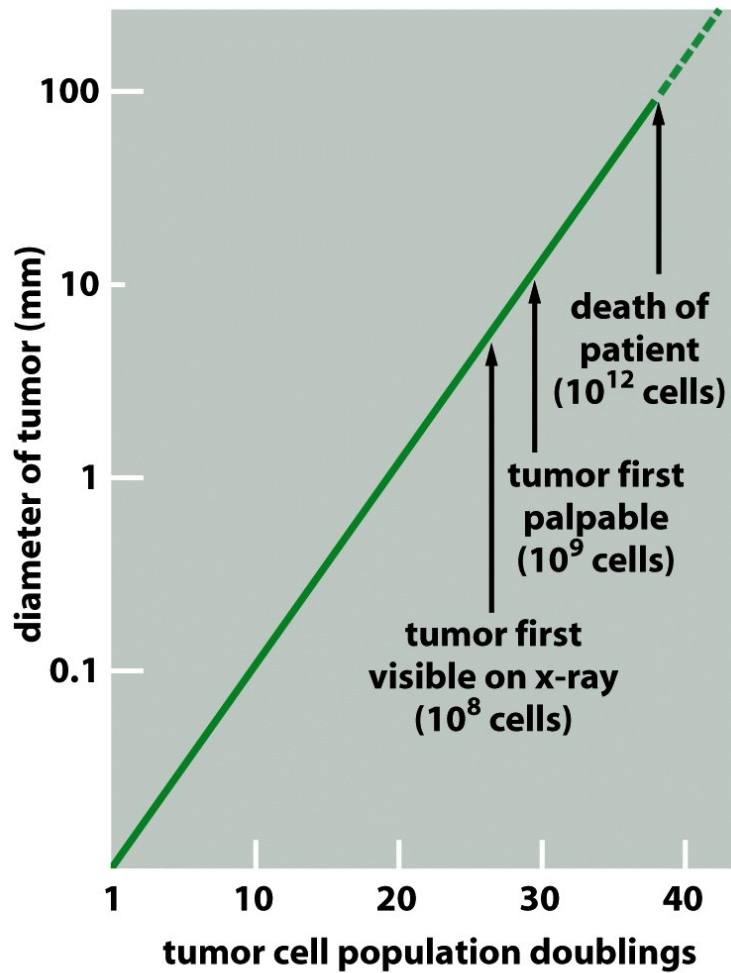


Figure 20-4 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Syövän demografia

Monet (eivät kaikki) syöpää aiheuttavat tekijät muuttavat DNA:ta

- tuumorin *initiaattorit* ja
- tuumorin *edistäjät* (*promoter*)

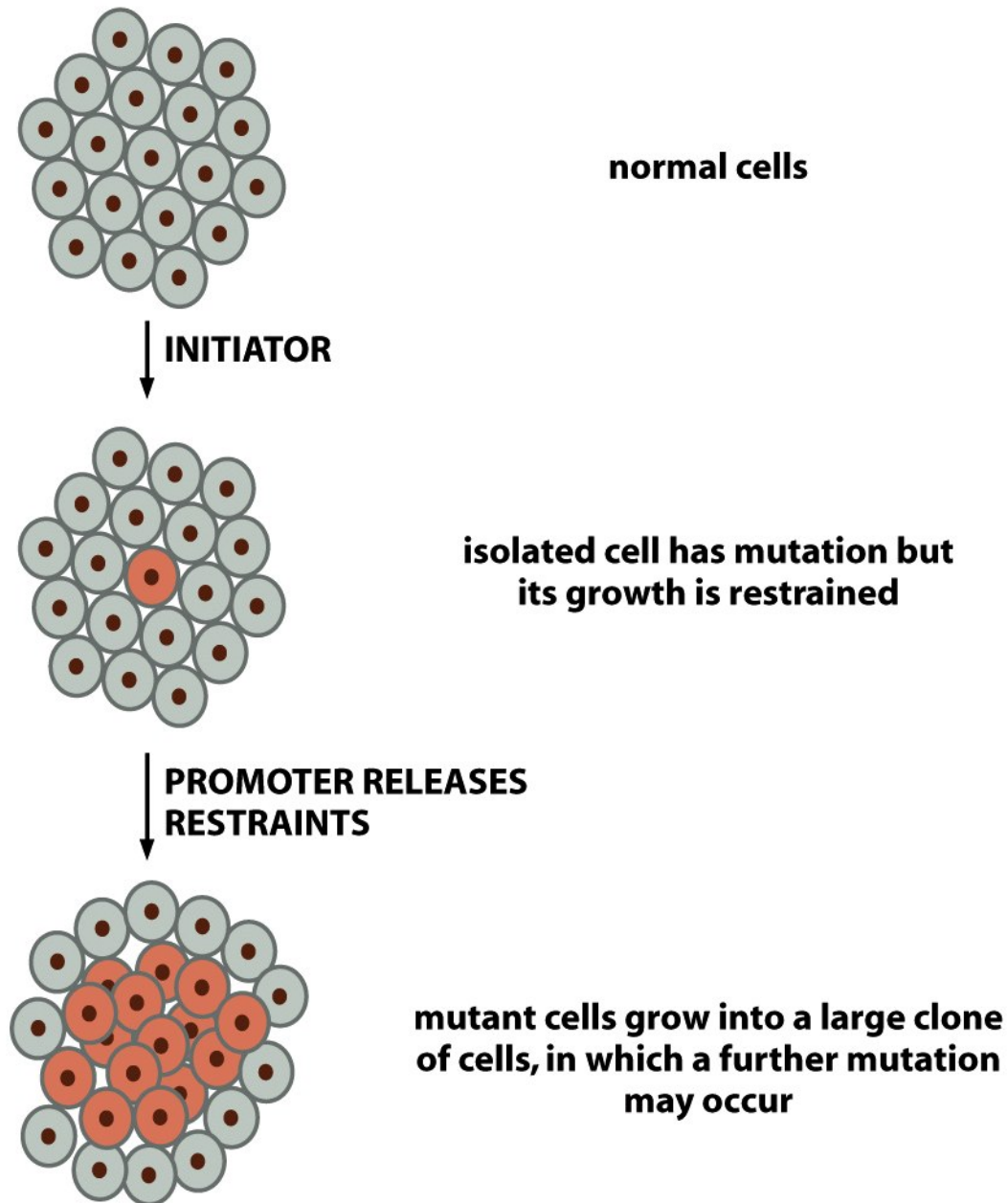
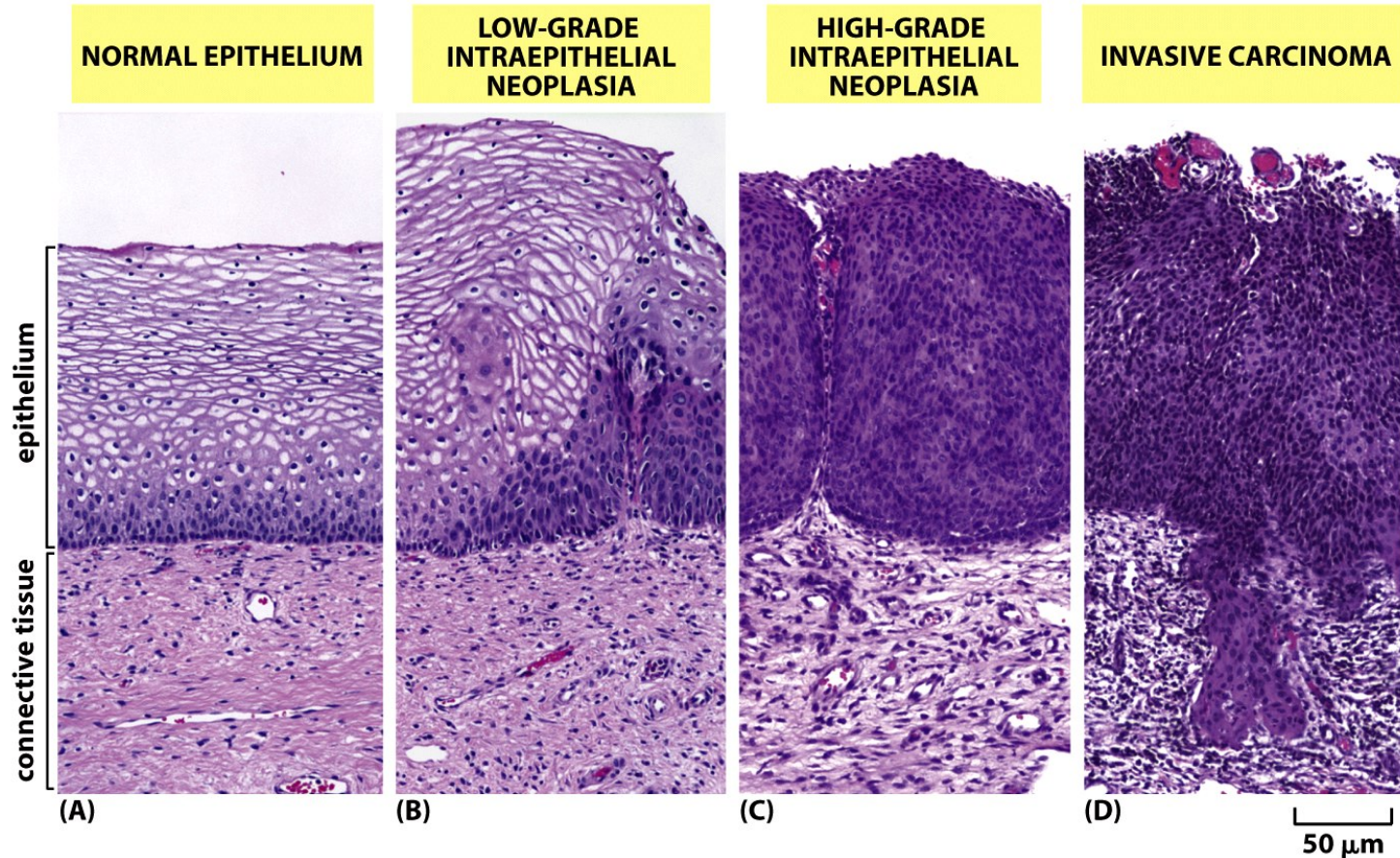


Figure 20-24 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



CELL 1221

Figure 20-9 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Tuumori on hyvänlaatuinen, jos sen solut vain jakautuvat liikaa, mutta säilyttävät suhteensa muihin soluihin ja kudoksiin normaalina.

Asiat kääntyvät huonoon suuntaan, jos naapurisuhteet muuttuvat niille samantekeviksi. Pahinta on, jos ne vielä osaavat indusoida verisuonia itselleen, niinkuin usein tapahtuu (angiogeneesi)

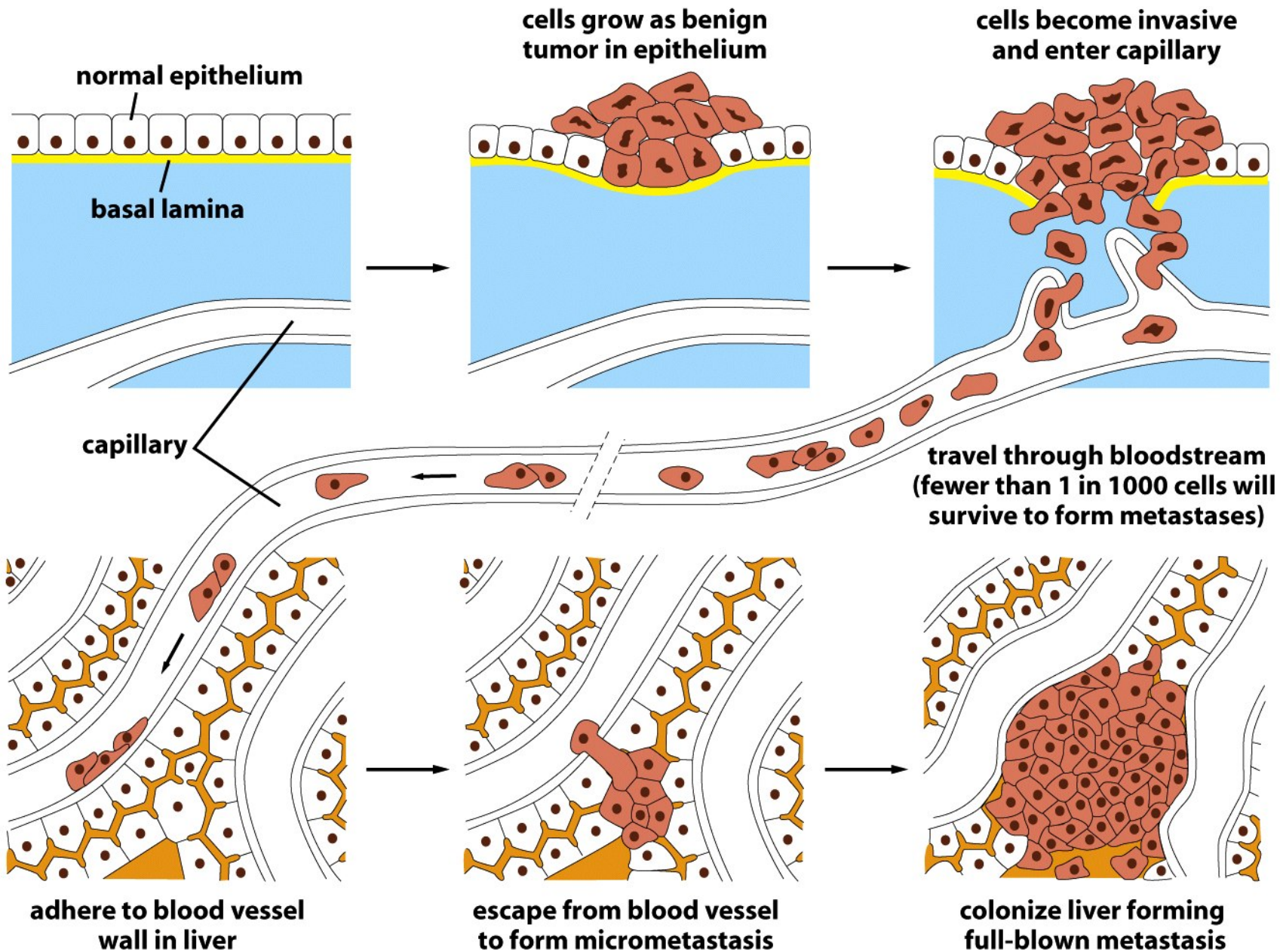
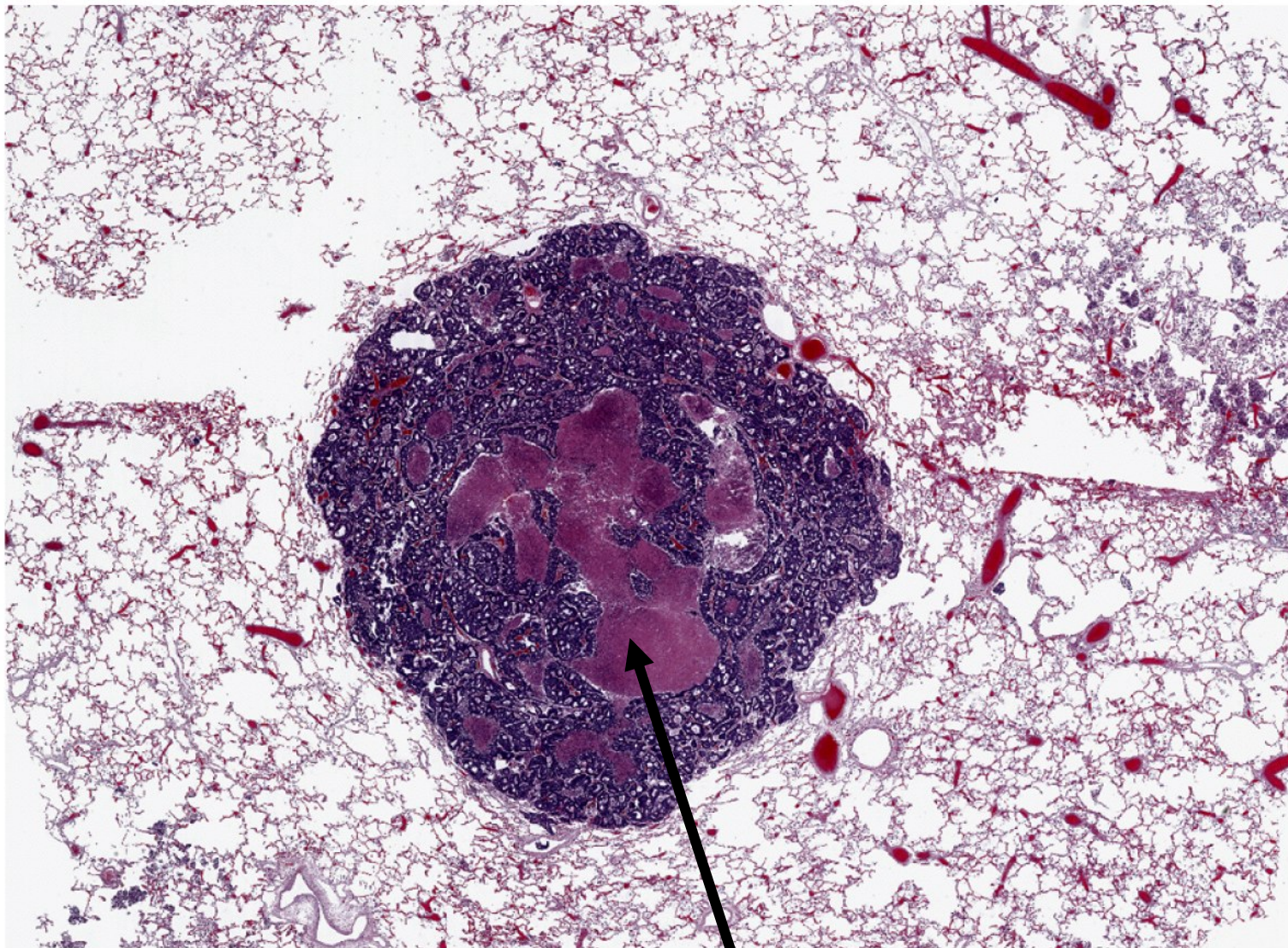


Figure 20-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



CELL 1222

2 mm
nekroosi: huono verenkierto

capillary

cancer cell

angiogeneesi olisi hyvä estää

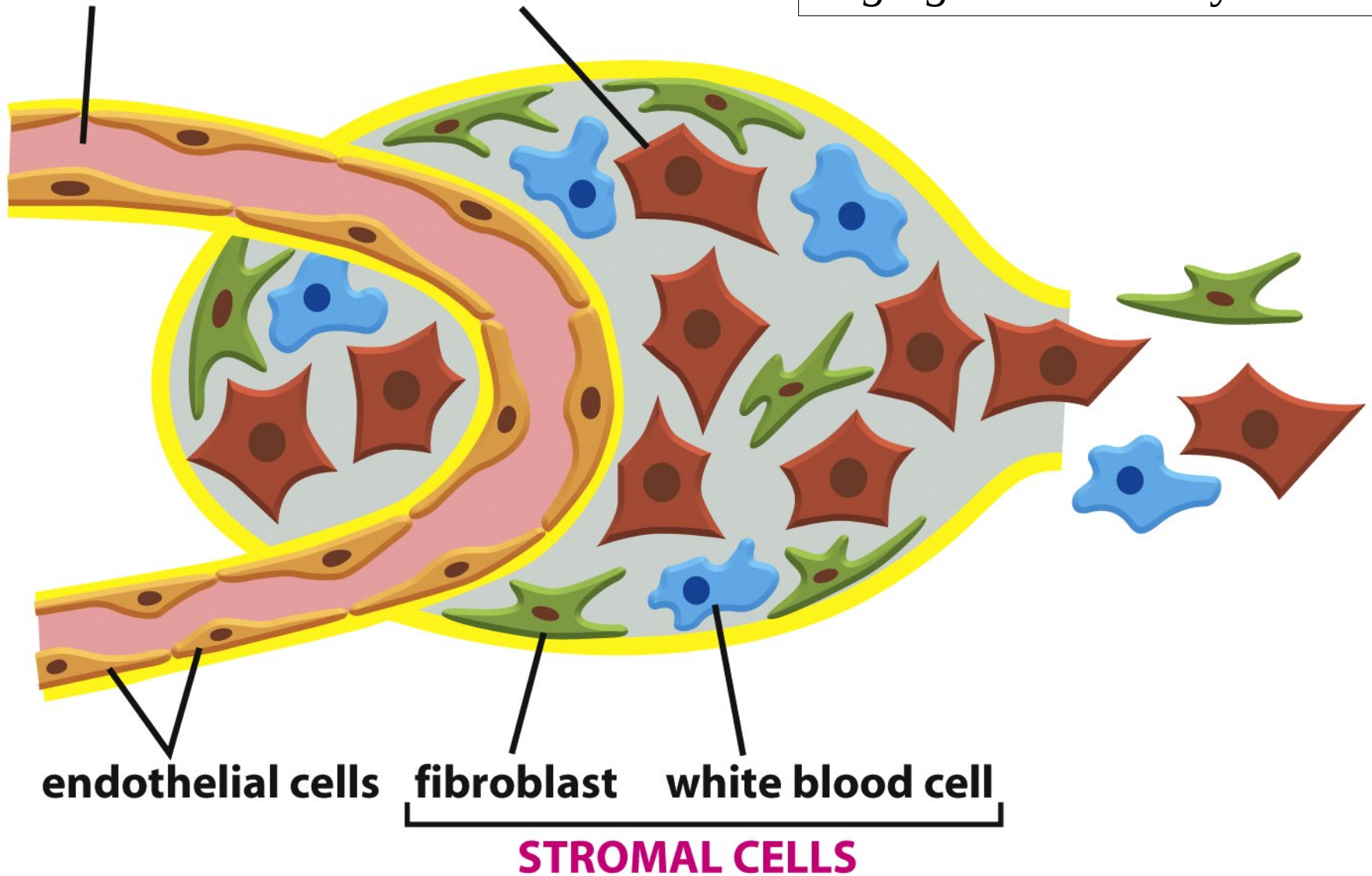


Figure 20-19 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

CELL 1222

Estettävissä olevat syyt

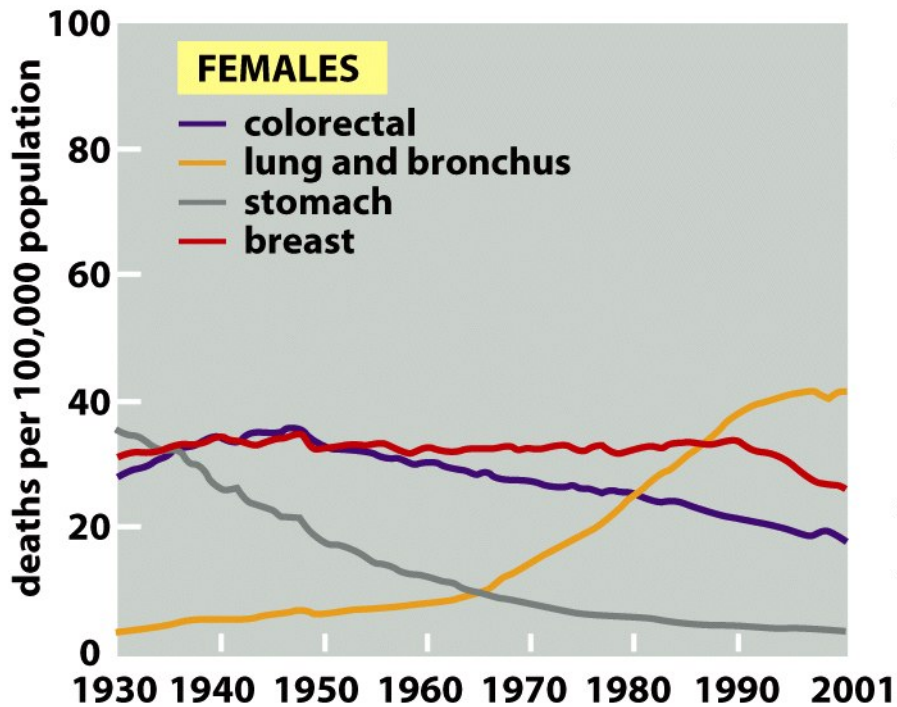
Syövän ja sen **syyn** ajallinen ja looginen etäisyys on useimmiten pitkä

Syiden keksimiseksi on paljon käytetty epidemiologista menetelmää, jossa syöpäfrekvenssit erilaisissa ryhmissä korreloidaan ryhmien elintapoihin ja/tai ympäristöihin

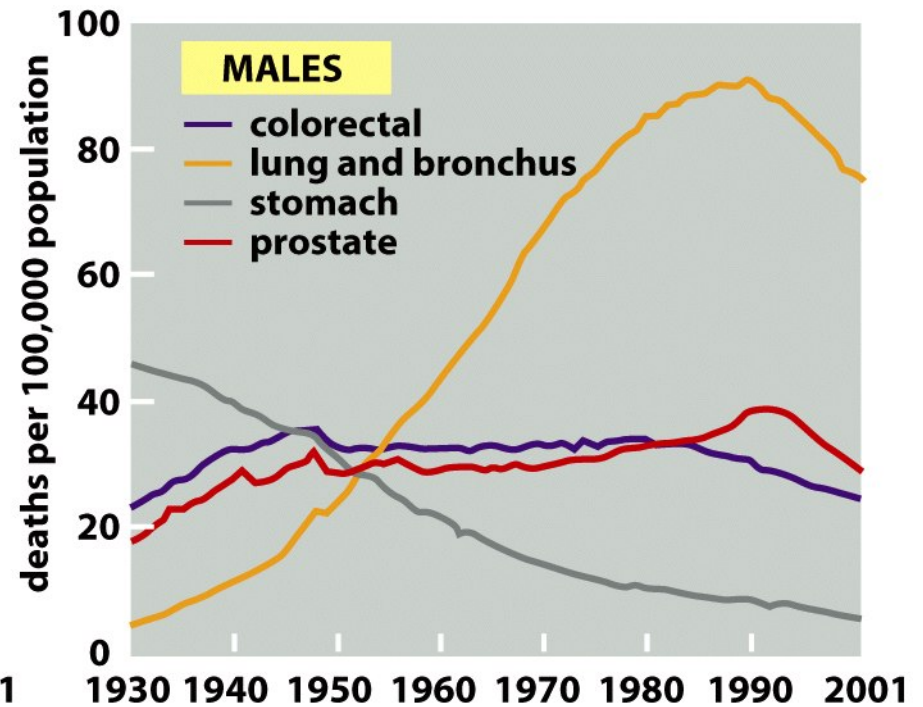
Korrelatiivisen menetelmän haittapuoli: ei koskaan voida sanoa *juridisesti* pitävästi, että juuri tämän yksilön *tapaus* johtuu juuri tuosta syytteessä olevasta *tupakkamerkistä*

Toinen ongelma: väestöryhmien tavat ja ympäristöt muodostavat keskenään korreloituneita verkostoja.

Esimerkki: ”*Runsaasti haukia syövät suomalaismiehet*”



(A)



(B)

Figure 20-25 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Iän suhteen standardoitu syöpäkuolevuus Yhdysvalloissa viime vuosisadalla

Muusta tilastosta tiedettäneen, että savukkeitten tupakointi lisääntyi ko. maassa II sodan jälkeen tuntuvasti

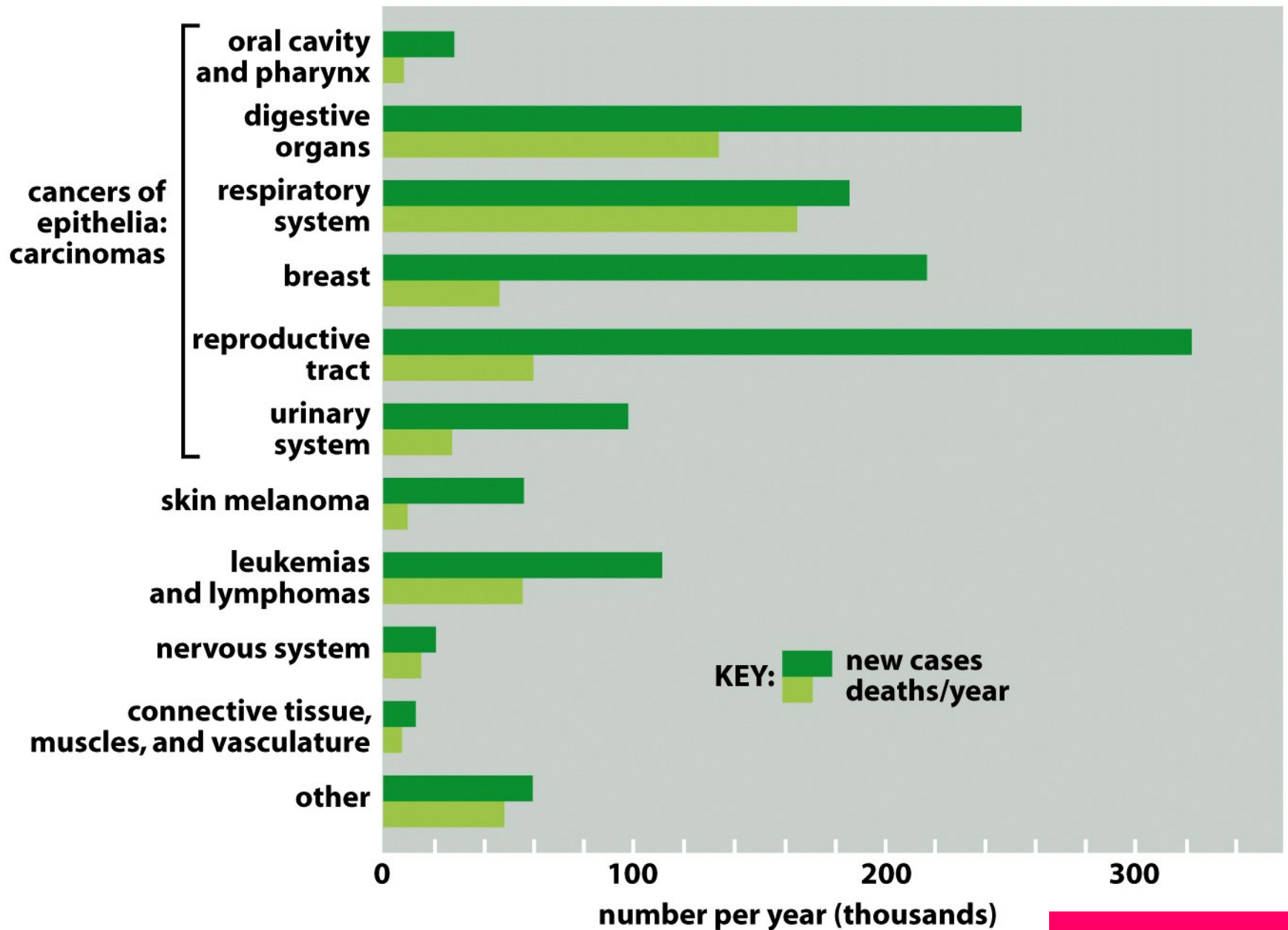


Figure 20-2 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Table 24-2 Variation Between Countries in the Incidence of Some Common Cancers

Site of Origin of Cancer	High-Incidence Population		Low-Incidence Population	
	Location	Incidence*	Location	Incidence*
Lung	USA (New Orleans, blacks)	110	India (Madras)	5.8
Breast	Hawaii (Hawaiians)	94	Israel (non-Jews)	14.0
Prostate	USA (Atlanta, blacks)	91	China (Tianjin)	1.3
Uterine cervix	Brazil (Recife)	83	Israel (non-Jews)	3.0
Stomach	Japan (Nagasaki)	82	Kuwait (Kuwaitis)	3.7
Liver	China (Shanghai)	34	Canada (Nova Scotia)	0.7
Colon	USA (Connecticut, whites)	34	India (Madras)	1.8
Melanoma	Australia (Queensland)	31	Japan (Osaka)	0.2
Nasopharynx	Hong Kong	30	UK (southwestern)	0.3
Esophagus	France (Calvados)	30	Romania (urban Cluj)	1.1
Bladder	Switzerland (Basel)	28	India (Nagpur)	1.7
Uterus	USA (San Francisco Bay Area, whites)	26	India (Nagpur)	1.2
Ovary	New Zealand (Polynesian Islanders)	26	Kuwait (Kuwaitis)	3.3
Rectum	Israel (European and USA born)	23	Kuwait (Kuwaitis)	3.0
Larynx	Brazil (São Paulo)	18	Japan (rural Miyagi)	2.1
Pancreas	USA (Los Angeles, Koreans)	16	India (Poona)	1.5
Lip	Canada (Newfoundland)	15	Japan (Osaka)	0.1
Kidney	Canada (NWT and Yukon)	15	India (Poona)	0.7
Oral cavity	France (Bas-Rhin)	14	India (Poona)	0.4
Leukemia	Canada (Ontario)	12	India (Nagpur)	2.2
Testis	Switzerland (urban Vaud)	10	China (Tianjin)	0.6

* Incidence = number of new cases per year per 100,000 population, adjusted for a standardized population age distribution (so as to eliminate effects due merely to differences of population age distribution). Figures for cancers of breast, uterine cervix, uterus, and ovary are for women; other figures are for men.

Adapted from V.T. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg (eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993; based on data from C. Muir et al., *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.

blues-musiikki?
sitarin soitto?

omenaviina paha?
luumuviina hyvä?

vanha CELL, poistettu

Table 24-2 Variation Between Countries in the Incidence of Some Common Cancers

Site of Origin of Cancer	High-Incidence Population		Low-Incidence Population	
	Location	Incidence*	Location	Incidence*
Lung	USA (New Orleans, blacks)	110	India (Madras)	5.8
Breast	Hawaii (Hawaiians)	94	Israel (non-Jews)	14.0
Prostate	USA (Atlanta, blacks)	91	China (Tianjin)	1.3
Uterine cervix	Brazil (Recife)	83	Israel (non-Jews)	3.0
Stomach	Japan (Nagasaki)	82	Kuwait (Kuwaitis)	3.7
Liver	China (Shanghai)	34	Canada (Nova Scotia)	0.7
Colon	USA (Connecticut, whites)	34	India (Madras)	1.8
Melanoma	Australia (Queensland)	31	Japan (Osaka)	0.2
Nasopharynx	Hong Kong	30	UK (southwestern)	0.3
Esophagus	France (Calvados)	30	Romania (urban Cluj)	1.1
Bladder	Switzerland (Basel)	28	India (Nagpur)	1.7
Uterus	USA (San Francisco Bay Area, whites)	26	India (Nagpur)	1.2
Ovary	New Zealand (Polynesian Islanders)	26	Kuwait (Kuwaitis)	3.3
Rectum	Israel (European and USA born)	23	Kuwait (Kuwaitis)	3.0
Larynx	Brazil (São Paulo)	18	Japan (rural Miyagi)	2.1
Pancreas	USA (Los Angeles, Koreans)	16	India (Poona)	1.5
Lip	Canada (Newfoundland)	15	Japan (Osaka)	0.1
Kidney	Canada (NWT and Yukon)	15	India (Poona)	0.7
Oral cavity	France (Bas-Rhin)	14	India (Poona)	0.4
Leukemia	Canada (Ontario)	12	India (Nagpur)	2.2
Testis	Switzerland (urban Vaud)	10	China (Tianjin)	0.6

* Incidence = number of new cases per year per 100,000 population, adjusted for a standardized population age distribution (so as to eliminate effects due merely to differences of population age distribution). Figures for cancers of breast, uterine cervix, uterus, and ovary are for women; other figures are for men.

Adapted from V.T. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg (eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993; based on data from C. Muir et al., *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.

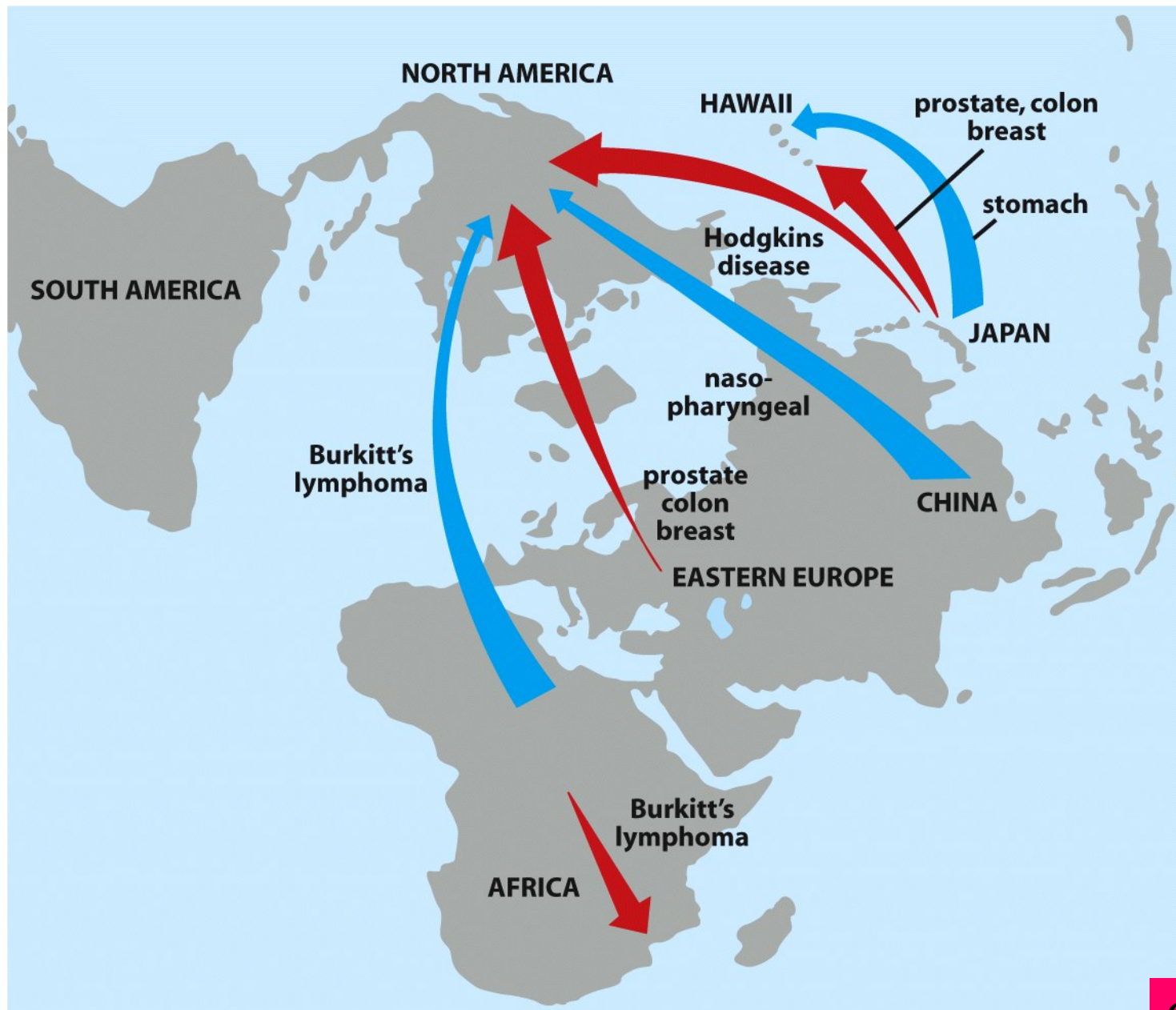
Insidenssi / 100 000

Syövän ilmenemisessä ei ole etnisiä eroja, nämä erot ovat elämäntapa- ja ravintoeroja

Totaaliluvut eri maissa ei juuri poikkea

Tupakka pois: Eurooppa ja Pohjois-Amerikka: -30%

Utahin tiukoilla mormoneilla syöpiä on vain 50% U.S.A. keskiarvosta



Muuttajilla
insidenssi

vähenee
(sininen) tai
suurenee
(punainen) mikä
osoittaa
ympäristövai-
kutuksia

Figure 20-20a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Syövällä on usein siis ulkoinen syy: mutaatioita aiheuttavat tekijät saavat somaattisen solun raiteiltaan

CELL 1210

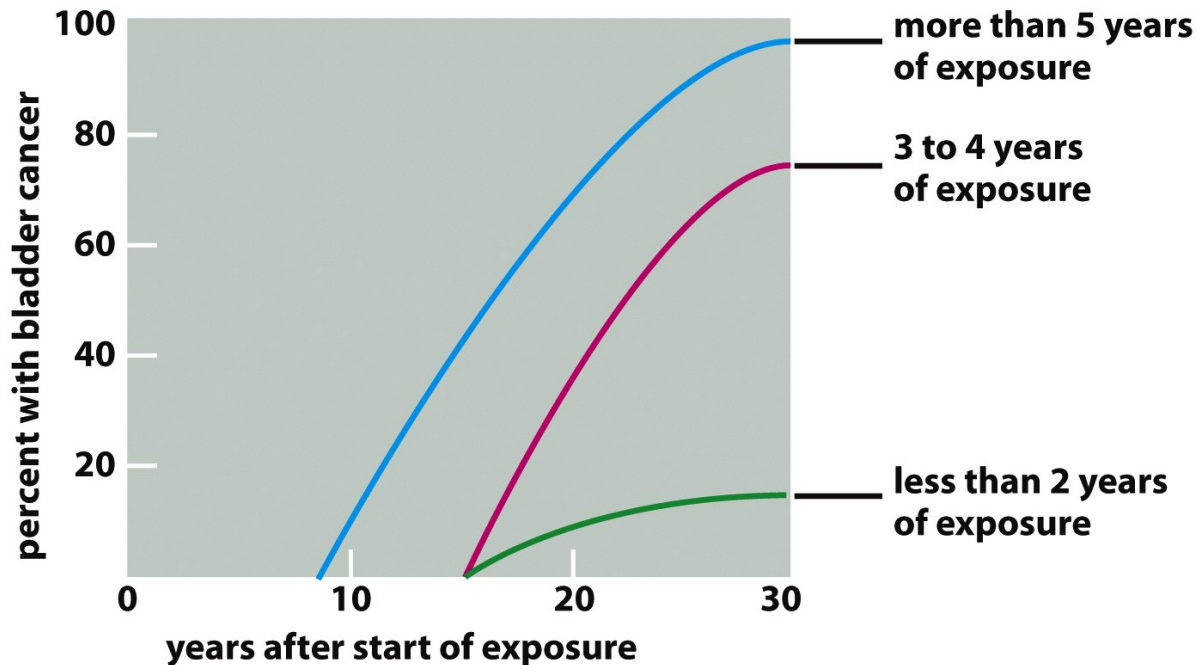


Figure 20-8 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Figure 24–9 Delayed onset of cancer following exposure to a carcinogen. The graph shows the length of the delay before onset of bladder cancer in a set of 78 men who had been exposed to the carcinogen 2-naphthylamine, grouped according to the duration of their exposure. (Modified from J. Cairns, *Cancer: Science and Society*. San Francisco: W.H. Freeman, 1978. After M.H.C. Williams, in *Cancer*, Vol. III (R.W. Raven, ed.). London: Butterfield, 1958.)

2-naftylamiini aiheuttaa näköjään virtsarakon syöpää melko suurella todennäköisyydellä
(Kohde riippuu karsinogeenin metaboliasta ja reiteistä elimistössä)

- **VINYL CHLORIDE:**
liver angiosarcoma
- **BENZENE:**
acute leukemias
- **ARSENIC:**
skin carcinomas, bladder cancer
- **ASBESTOS:**
mesothelioma
- **RADIUM:**
osteosarcoma

Muutamia erikseen
nimettyjä karsinogeenejä
ja niiden kohdesoluja

Listasta puuttuu
radioaktiivinen jodi, jota
tulee voimaloiden
pössähdyksistä (tai
pommeista) ja joka
aiheuttaa kilpirauhasen
syöpää

CELL 1226

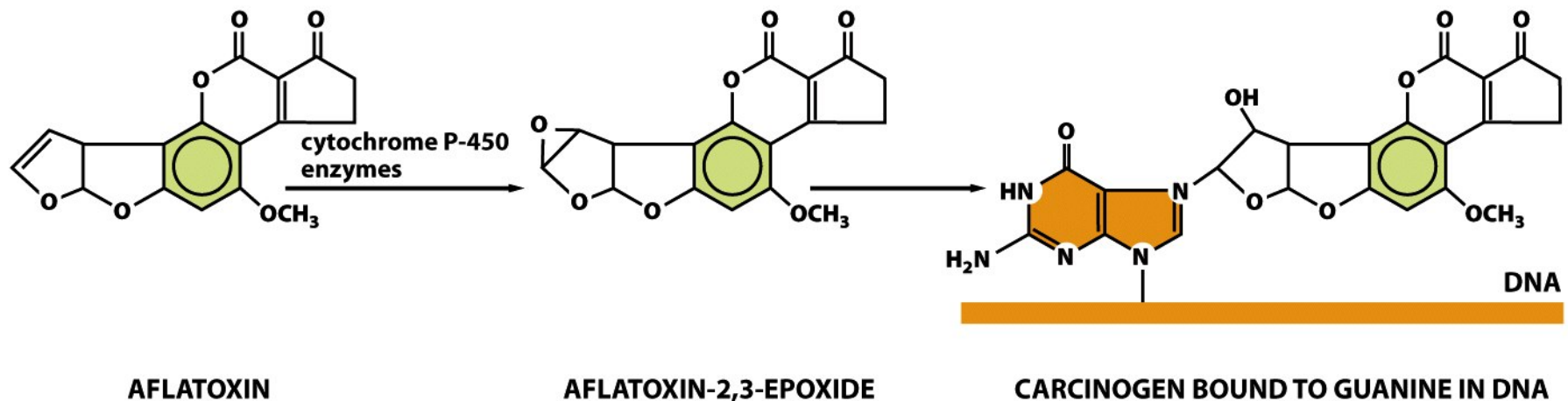


Figure 20-22a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Aflatoksiinia kehittää joskus sieni (*Aspergillus flavus oryzae*) maapähkinöissä tai viljoissa (alalajinimi viittaa riisiin). Joskus Suomen tulli vetää erän pois markkinoilta.

Tropiikissa *a.* voi olla maksasyöpien syy, kun ei ole tulleja kuluttajan ja tuotevarastojen välillä.

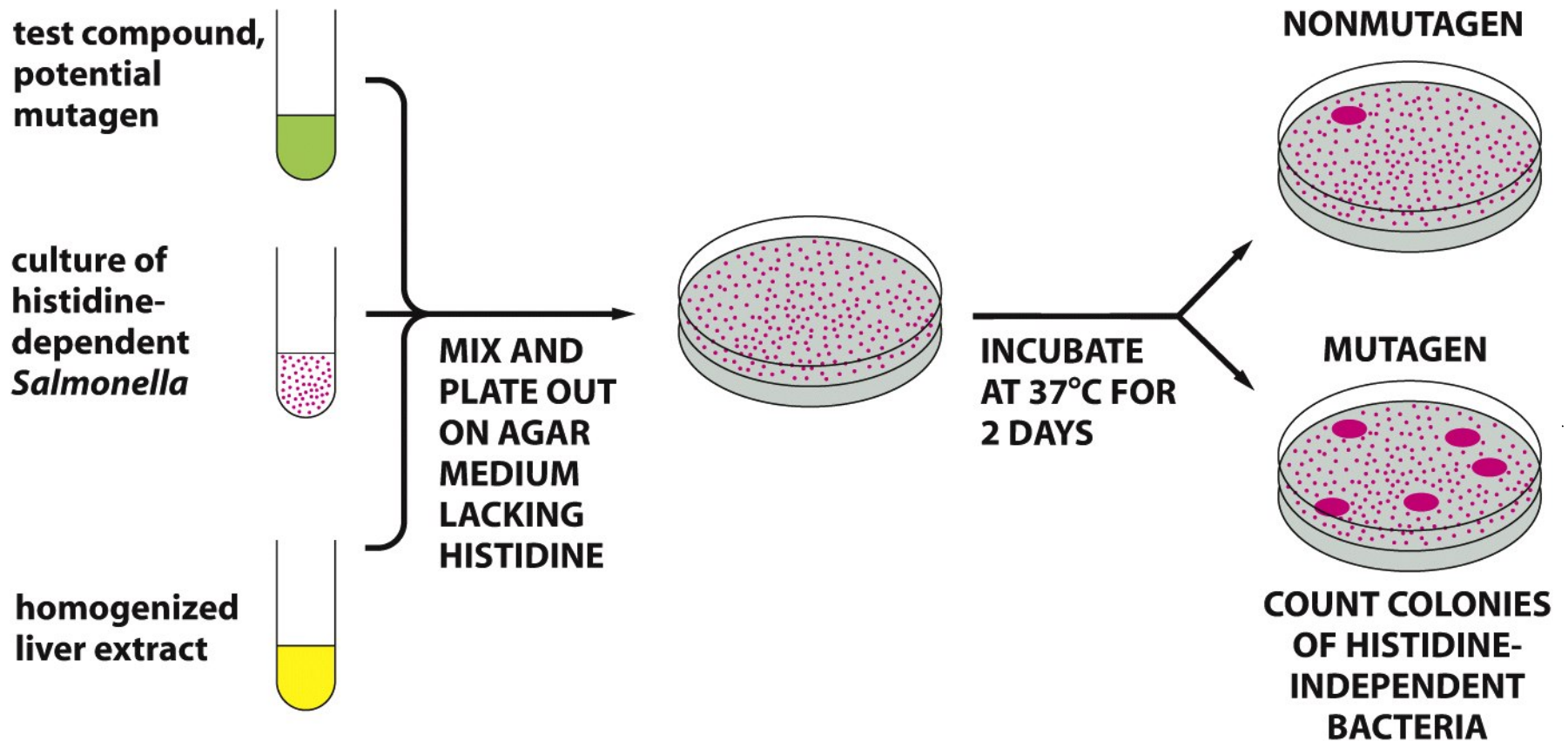


Figure 20-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Salmonellan his⁻ muteeraa his⁺ :ksi ja monet koloniat kasvavat, jos tutkittava aine joko yksin tai sytokromi P-450 muuttamana on mutageeninen (CELL 1225)

CELL 1225

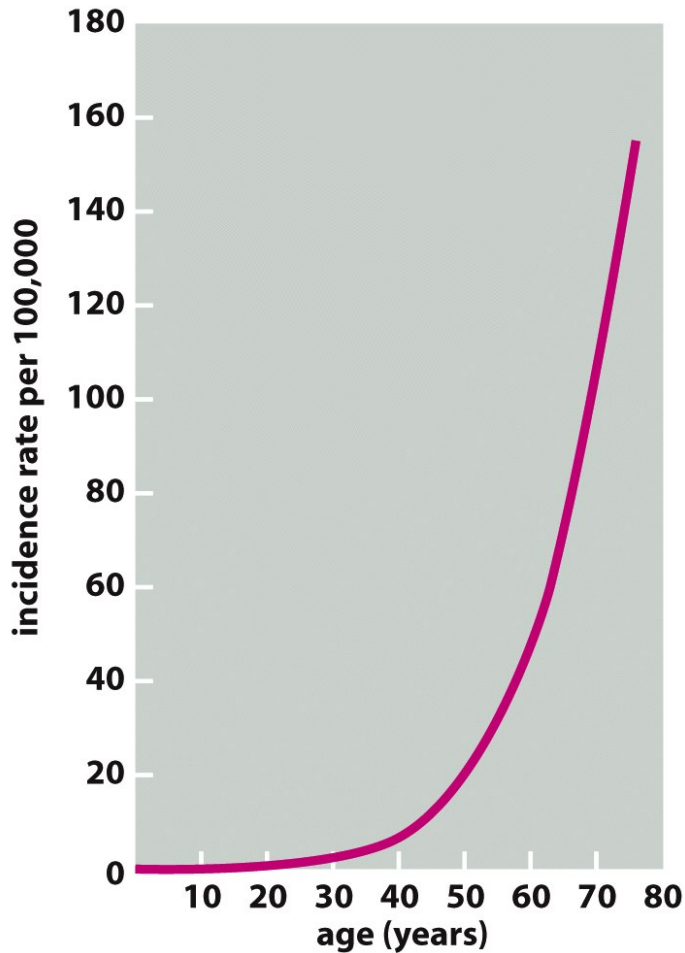


Figure 20-7 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Paksusuolisyövän ikäriippuvuus. Tarvitaan useita harvinaisia tapauksia eli mutaatioita (noin 6) ennenkuin syöpä alkaa kehittyä. Harvoin riittää yksi mutaatio.

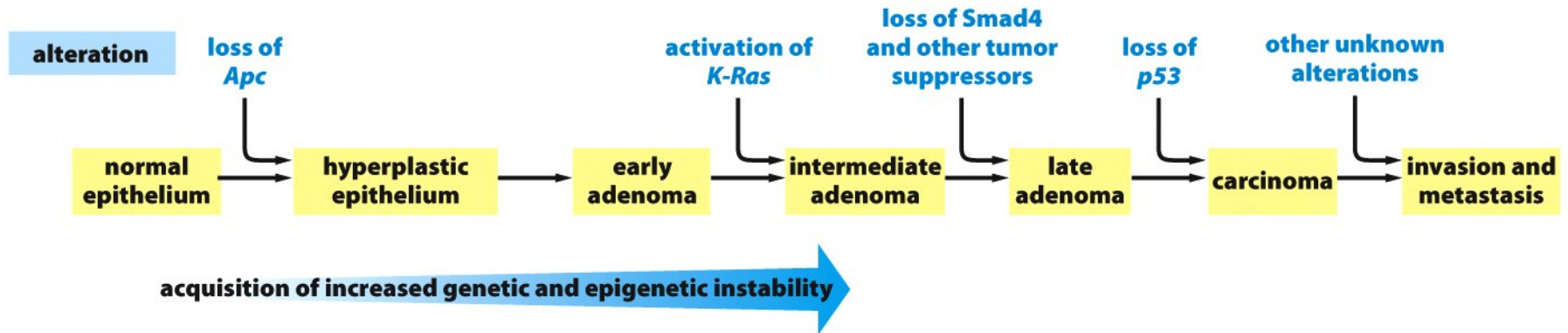
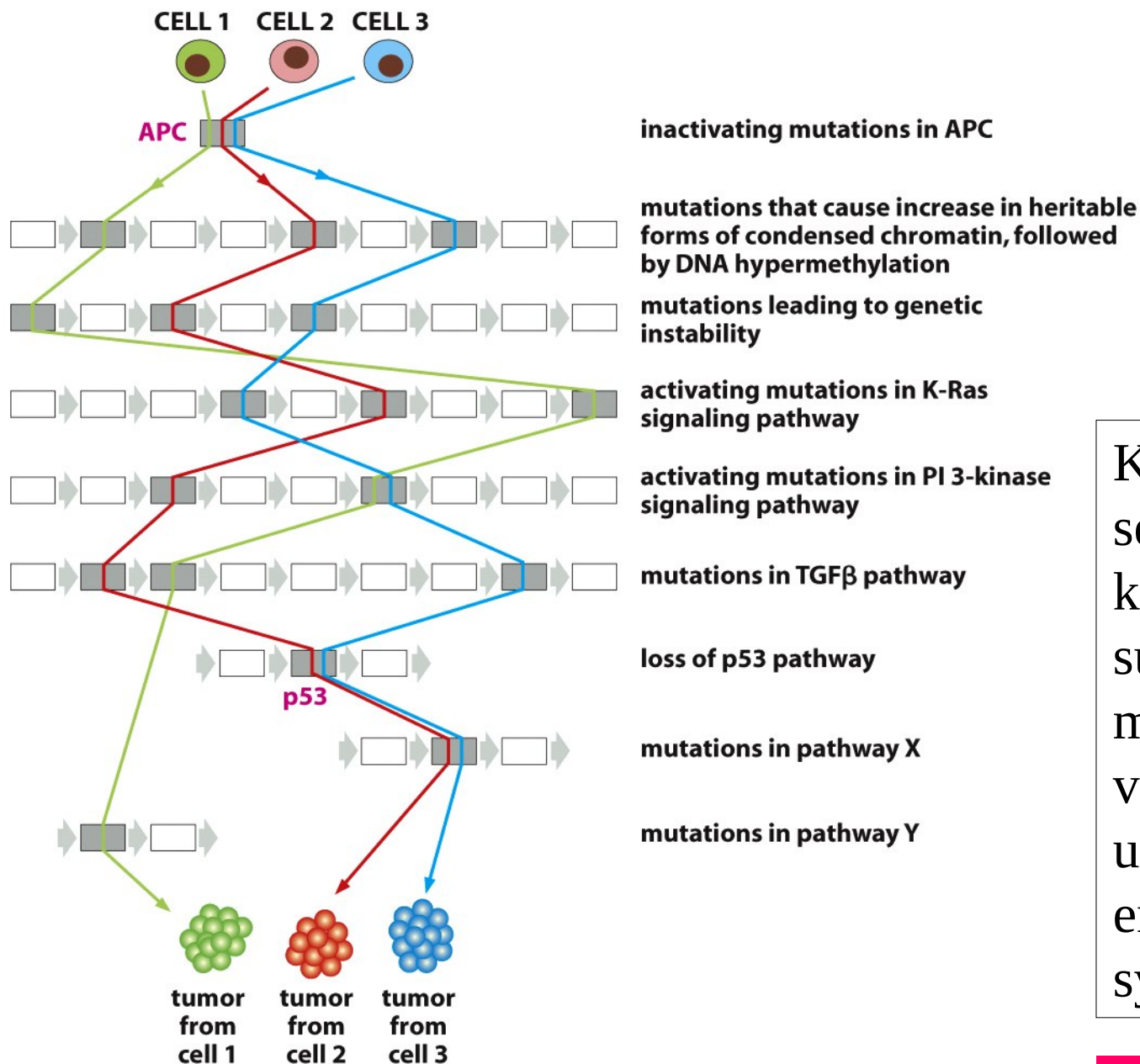


Figure 20-48 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Paksusuolisyövän kehitykselle tyypillisiä mutaatioita, jotka saavat viattoman epiteelin kantasolun riehaantumaan. Aikaa kuluu ja tupakkaa, kahvia, käristystä, viskiä, savustettuja sillejä (joissakin kulttuureissa muikkuja?)



Kaavio, joka selittää sen, kuinka tuumorin supressorin mutaatio voi olla viimeinen syy useiden erilaisten syöpien taustalla

Figure 20-49 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Table 20–2 Some Genetic Abnormalities Detected in Colorectal Cancer Cells

GENE	CLASS	PATHWAY AFFECTED	HUMAN COLON CANCERS (%)
<i>K-Ras</i>	oncogene	receptor tyrosine-kinase signaling	40
<i>β-catenin</i> ¹	oncogene	Wnt signaling	5–10
<i>Apc</i> ¹	tumor suppressor	Wnt signaling	> 80
<i>p53</i>	tumor suppressor	response to stress and DNA damage	60
<i>TGFβ receptor II</i> ²	tumor suppressor	TGFβ signaling	10
<i>Smad4</i> ²	tumor suppressor	TGFβ signaling	30
<i>MLH1</i> and other DNA mismatch repair genes	tumor suppressor (genetic stability)	DNA mismatch repair	15 (often silenced by methylation)

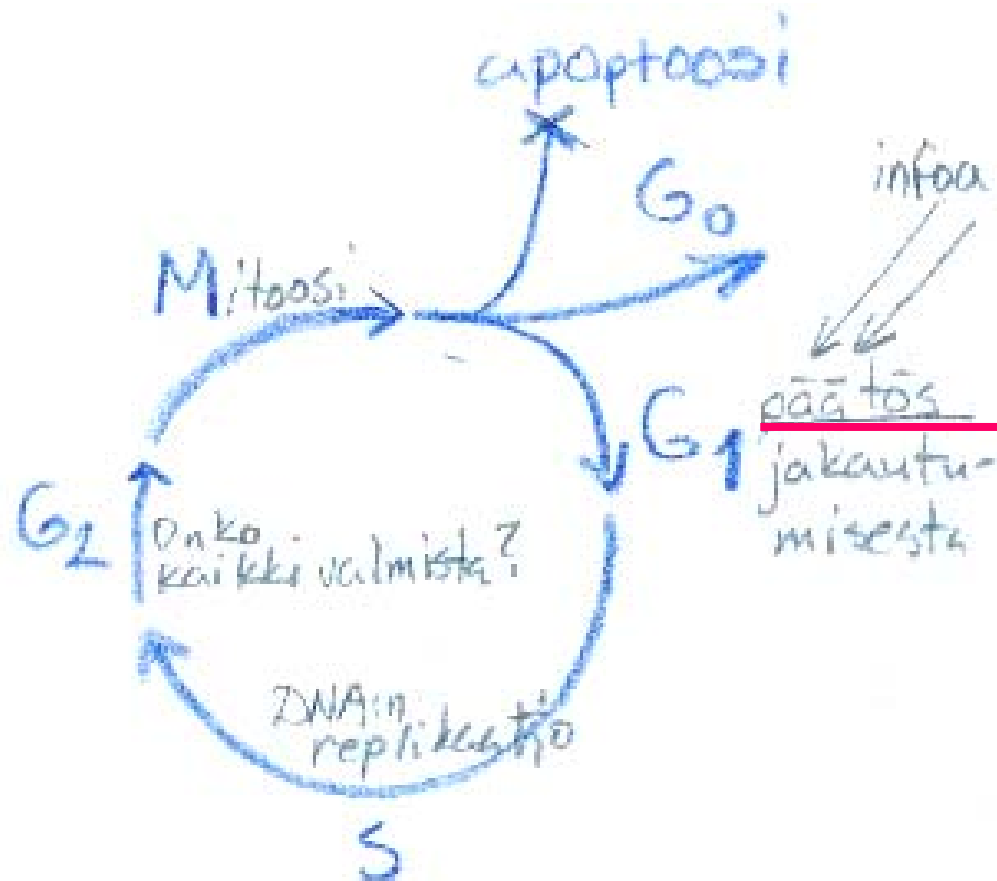
The genes with the same superscript act in the same pathway, and therefore only one of the components is mutated in an individual cancer.

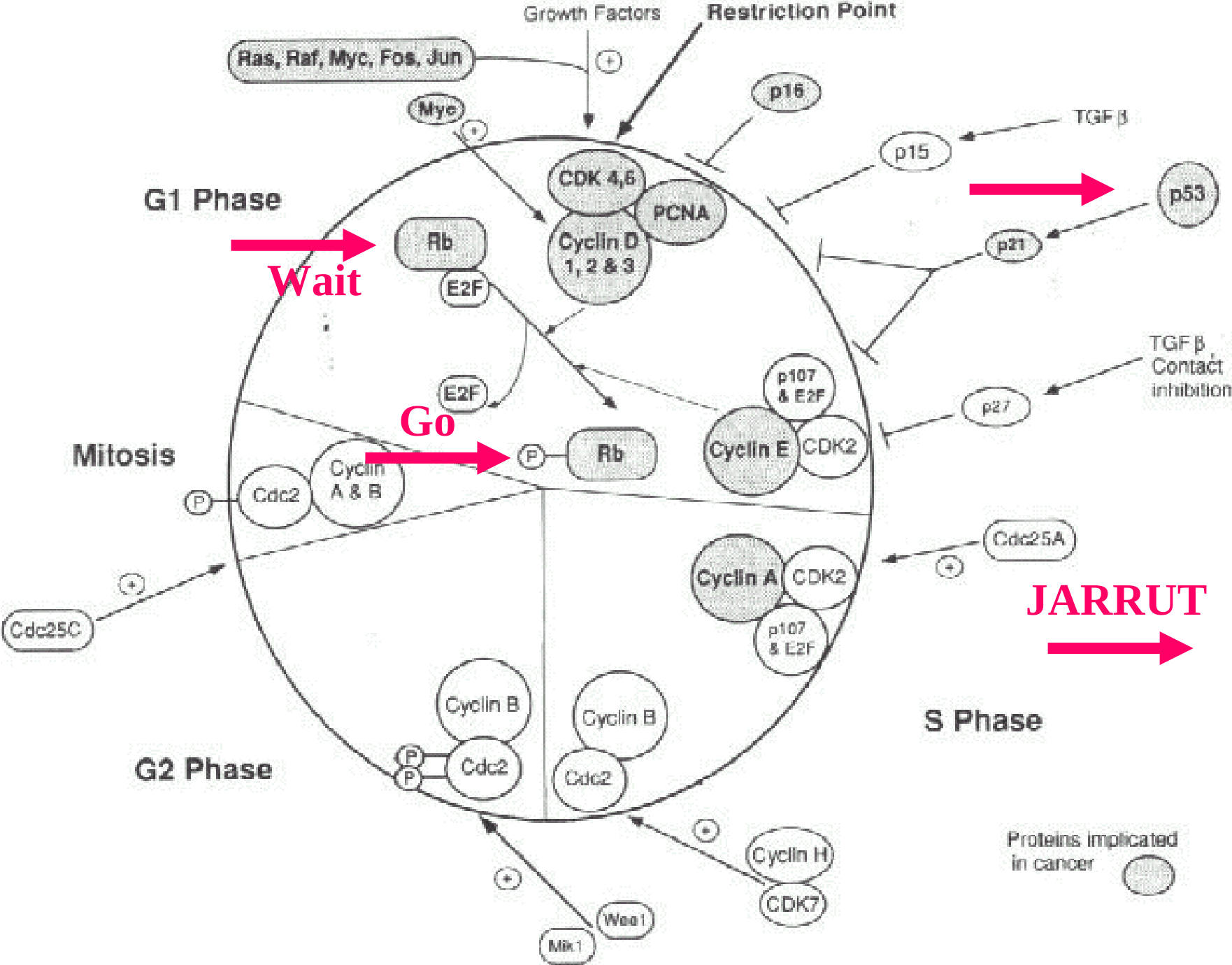
Table 20-2 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

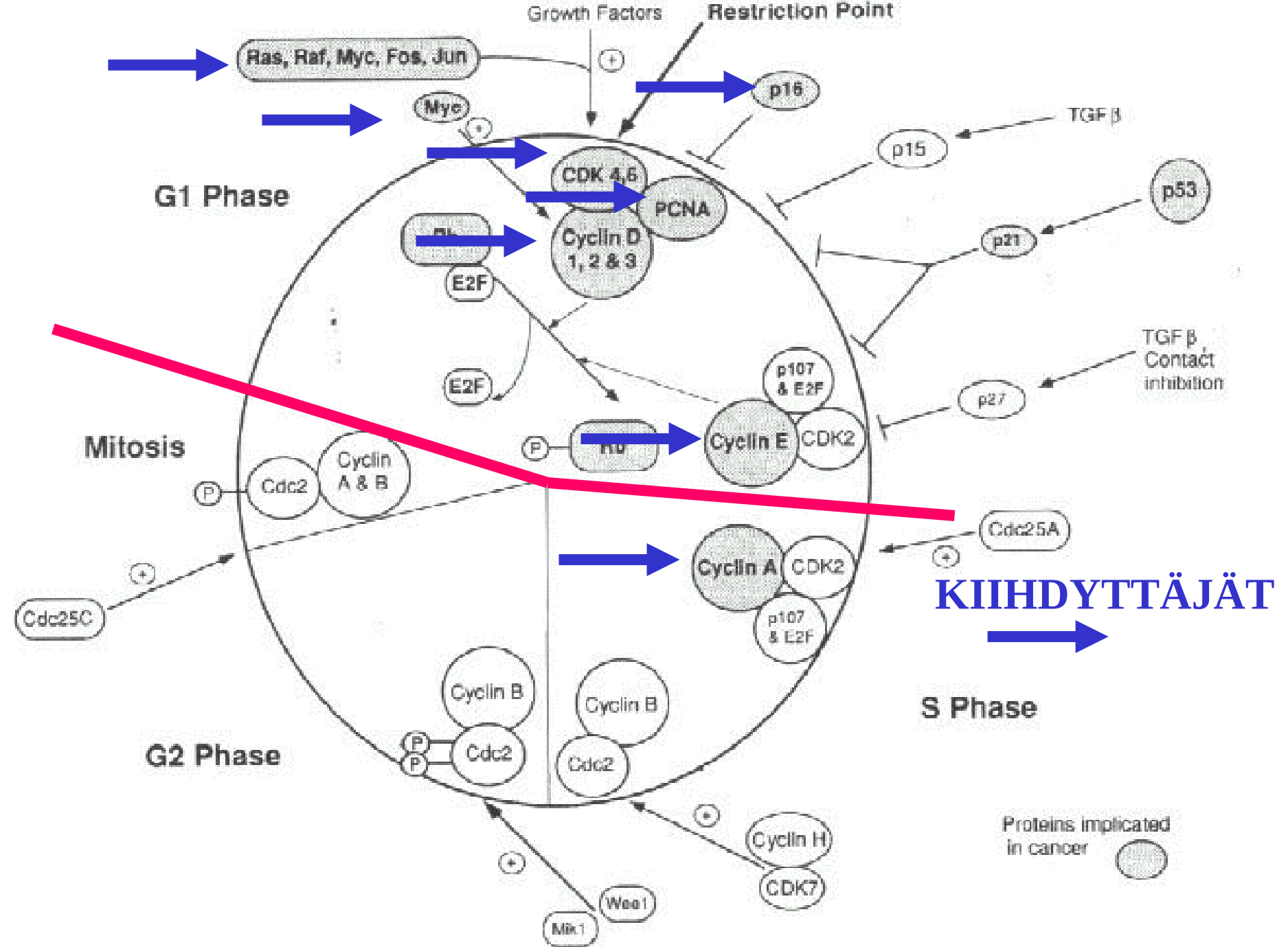
Solusyklin
sääntely menee
pieleen

Solubilsan solysykli

Syöpä on *aina* myös solusyklin säätelyn ongelma: tietyt sairastuneet solut jakautuvat liikaa







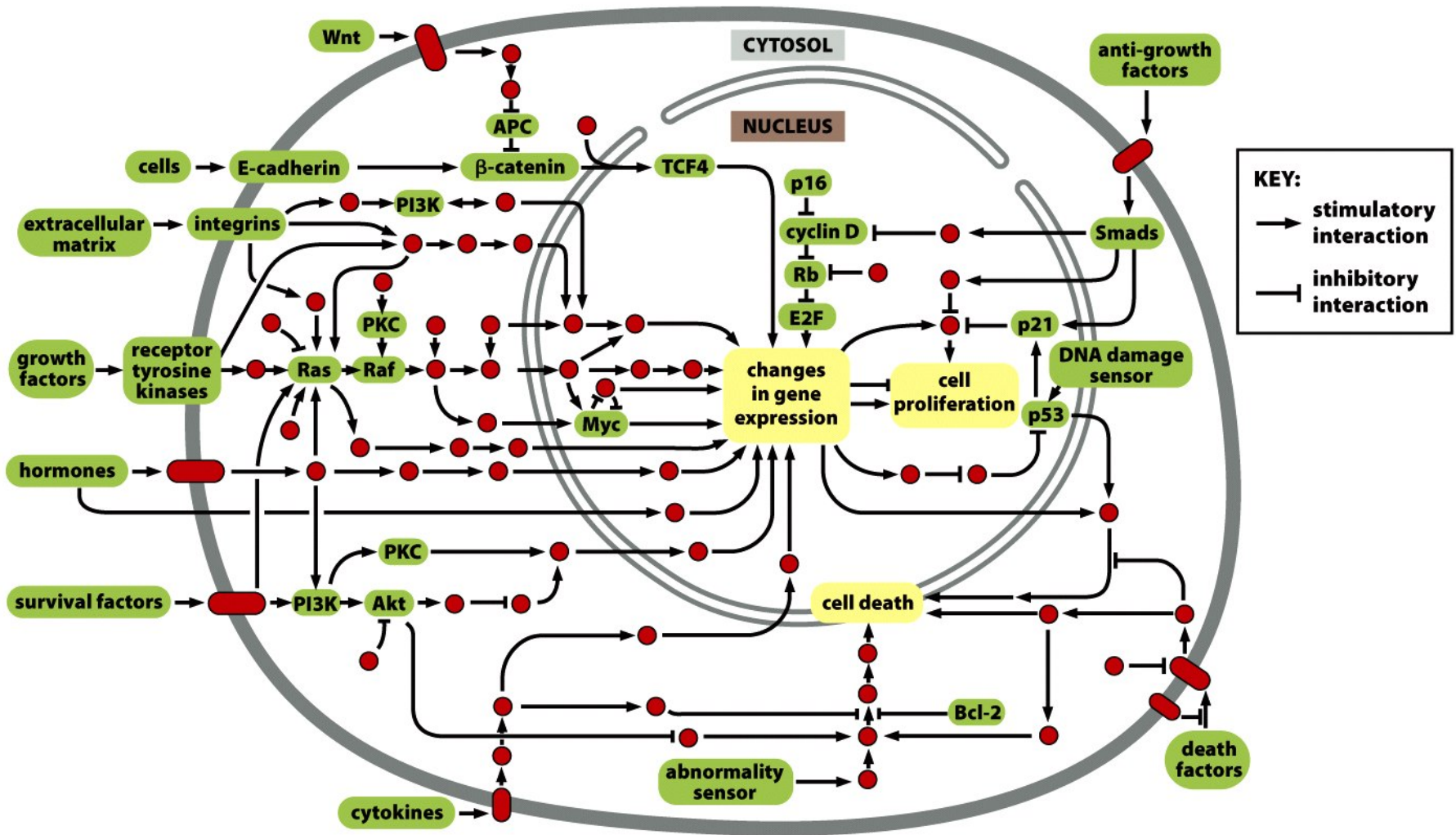


Figure 20-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)