
Framgångshistorier och utmaningar inom cancergenetiken

PÄIVI PELTOMÄKI

Ungefär var tredje finländare insjuknar i cancer någon gång under sin livstid. Samtidigt tillfrisknar allt fler från cancer. Dessa observationer understryker vikten av att förstå mekanismerna bakom uppkomsten av cancer för att göra behandlingsmetoderna ännu effektivare och göra det möjligt att i en idealsituation redan i förväg förebygga cancer, om de predisponerande faktorerna är kända. Alla cancrar utvecklas som ett resultat av genetiska förändringar i en cell. En del förändringar kan ses redan med ljusmikroskop, såsom kromosomavvikelser. Förändringarna kan också finnas i individuella DNA-baser och kan då upptäckas genom sekvensering. Ibland förändras en gens funktion trots att bassekvensen i DNA är oförändrad. I sådana fall talar vi om epigenetiska förändringar som reglerar genuttrycket. Dessa förändringar i arvsmassan är oftast förvärvade, lokaliserade lesioner som ackumuleras med åldern och som inte är ärftliga. Ungefär en tredjedel av de vanliga cancerformerna anhopas i någon grad i vissa släkter, och i cirka fem procent finns en ärftlig, hög risk för cancer. Denna översikt fokuserar på att granska de framsteg som under en forskargeneration (30 år) har gjorts inom förståelsen av cancers uppkomstmekanismer och i synnerhet av den ärftliga predispositionen för cancer. Dessutom berörs de utmaningar som har stått – och fortfarande står – i vägen för en övergripande förståelse av cancers uppkomst.

Genetiska kartläggningsprojekt och nya metoder som plattform för utvecklingen inom cancerforskningen

Länge ansågs cancer vara en sjukdom där ärftliga faktorer knappt alls inverkade på uppkomsten. Det är nu känt att cancer på cellnivå alltid är en genetisk sjukdom. För att den ska uppkomma krävs det att cellernas fortplantning och andra nyckelfunktioner störs av förändringar i arvsmassan, alltså mutationer. Den framgångsrika identifieringen av cancergener och cancermekanismer under de senaste tre decennierna är nära kopplad till de allmänna framstegen inom medicinsk genetik och genforskning (figur 1). Den första

versionen av det humana genomprojektet som slutfördes 2001 (1, 2) klargjorde genomets normala struktur och bassekvens. Det har legat till grund för förståelsen av variationer i bassekvensen som kan vara ofarliga men som också kan öka predispositionen för sjukdomar. Det humana variomprojektet (3) syftar till att främja denna förståelse. Under 2015 färdigställdes en färdplan för epigenomet som kompletterar informationen om bassekvensen i DNA. Den placerade in genernas regulatoriska regioner och DNA:s metylerings- och histonmodifieringsmönster i genomets struktur (4). Färdplanen är celltypsspecifik, eftersom varje individs celler som regel har ett genom men flera epigenom, beroende på vilka gener som är aktiverade vid varje given tidpunkt.

Dessa omfattande kartläggningsprojekt hade inte gått att genomföra utan lämpliga verktyg (figur 1). Det har sålunda varit möjligt att gå från manuell Sanger-sekvensering av enskilda gener till massiv parallell sekvensering utförd av sekvenserare (NGS, next generation sequencing), som på en gång inom

SKRIBENTEN

Päivi Peltomäki, MD, professor
Avdelningen för medicinsk genetik och klinisk genetik, Medicum, medicinska fakulteten, Helsingfors universitet.

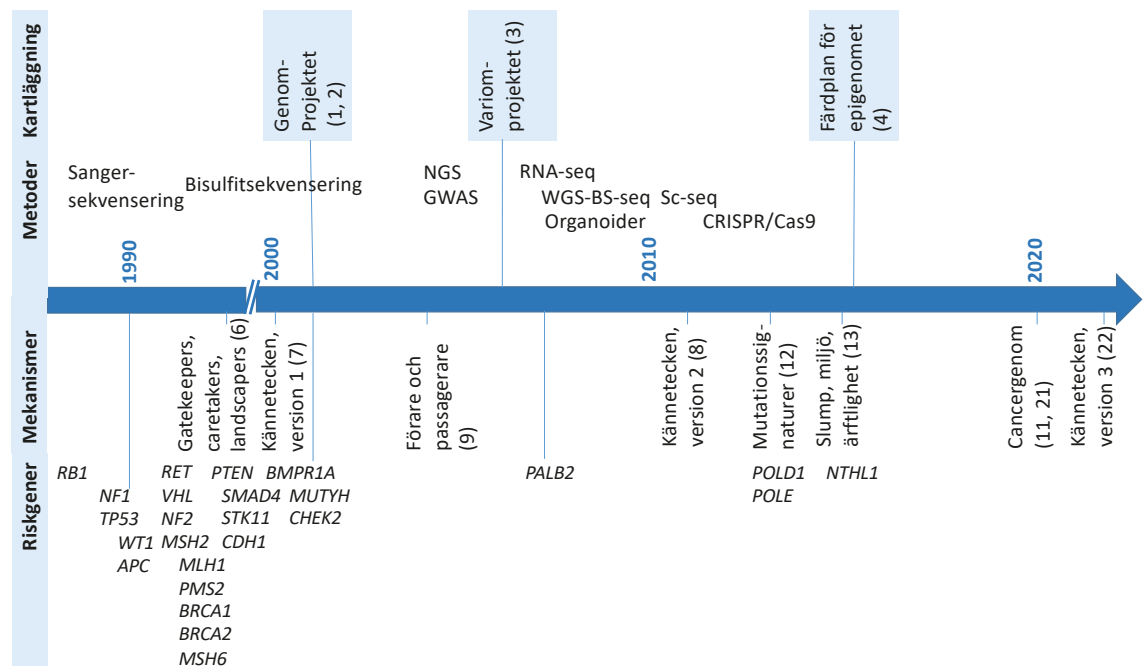
några dagar kan bestämma hela den proteinkodande delen av DNA (exomet) eller både kodande och icke-kodande delar (genomet) i det undersökta provet. Den nya generationens sekvenseringsmetoder är också lämpliga för att undersöka RNA och epigenomet. En typisk cancertumör är sammansatt av flera celltyper och cellpopulationer, och den information som erhålls från tumörer har blivit mycket noggrannare tack vare sekvenseringstekniker som möjliggör undersökning av en enskild cell. Dessutom har det utvecklats dels metoder (såsom CRISPR/Cas9) med vilka DNA-strukturen kan ändras på ett riktat sätt, dels experimentella system (exempelvis organoider) som kan användas för att modellera den stegvisa transformationen av en normal cell till en cancercell via genförändringar som tillförs arvsmassan.

De grundläggande mekanismerna bakom uppkomsten av cancer öppnar sig

Redan på 1970-talet visade statistisk analys av cancer i ögats näthinna, retinoblastom, att

två ”träffar” räcker för att starta den händelsekedja som leder till att cancer utvecklas (5). Cancergener kan grovt delas in i onkogener, som påskyndar celltillväxten, och tumörsuppressorgener, som fungerar som tillväxtbromsar. Majoriteten av ärftliga riskgener hör till den senare gruppen. Knudsons hypotes om två träffar gäller för dem: vid ärftlig cancer är en kopia av riskgenen defekt i alla celler redan från födseln, så det behövs bara en träff till som också skadar den normala genkopian i målvävnaden. Vid sporadisk cancer förvärfas båda träffarna under livets gång. Eftersom slumpen avgör när de träffar samma cell, uppstår cancer först senare i livet.

Även om endast 5–10 procent av alla cancerformer är ärftliga, har studiet av ärftliga cancerformer väsentligt bidragit till förståelsen av vanliga cancermekanismer. Retinoblastomgenen *RB1* isolerades 1987 och var den första kända cancergenen som kraftigt ökade risken för cancer (figur 1). Man antog länge att också andra riskgener direkt reglerar celltillväxten och reproduktionen, att de representerar ”gatekeeper”-generna (6). Senare har det visat sig att instabilitet i genomet, som orsakar fel i



Figur 1. Framsteg inom cancergenetisk forskning under de senaste tre decennierna. Milstolparna i figuren är utvalda bland ett stort antal och diskuteras mer ingående i texten. Använda förkortningar: NGS, next-generation sequencing; GWAS, genome-wide association study; RNA-seq, RNA-sequencing; WGS-BS-seq, whole-genome bisulfite sequencing; Sc-seq, single-cell sequencing.

andra gener inklusive "gatekeeper"-gener, är en minst lika vanlig cancermekanism. Gener som normalt skyddar mot instabiliteten kallas "caretaker"-gener. Till dessa hör generna *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* och *PMS2*, som när de är defekta predisponerar för Lynchs syndrom och svarar för att reparera parningsfel i DNA, likaså generna *BRCA1* och *BRCA2* som predisponerar för bröst- och äggstockscancer. Ännu en tredje klass av cancergener kan särskiljas, nämligen "landscaper"-gener som påverkar sammansättningen av stroma. Deras produkt bidrar i defekt form till att skapa en gynnsam mikromiljö för cancerutveckling.

Oavsett typ av cancer delar cancerceller vissa funktionella kännetecken ("hallmarks") som gör att canceren kan växa och spridas (7). Till dessa hör att cellerna är oberoende av tillväxtreglerande signaler, vilket kan uppnås till exempel genom att aktivera en onkogen som är specifik för cancertypen eller dämpa en central tumörsuppressorgen. Senare har förteckningen på kännetecken kompletterats, när det till exempel har upptäckts att cancerförloppet inte bara beror på cancercellernas egenskaper, utan också på deras mikromiljö som består av inflammatoriska celler och immunceller samt andra celler i stroma (8). Instabilitet i genomet, innefattande kromosomal instabilitet vid nästan alla cancerformer och mikrosatellitinstabilitet vid cirka 15 procent av cancerfallen, har också ansetts vara så viktig för utvecklingen och progressionen av cancer att den förtjänar att kallas ett kännetecken (8). Instabilitet i genomet kan leda till mutationer i många viktiga cancergener samtidigt så att skadan ger cancercellen en tillväxtfördel.

Ur cancercellens synvinkel är det fördelaktigt att felen i arvsmassan är inriktade på just de gener som ansvarar för känneteckensfunktionerna (9). Av människans 20 000 gener uppskattas cirka 200 vara kapabla att fungera som "förare" (driver) för cancerutveckling vid vanliga cancerformer (9, 10). Genetisk analys av cancer som utvecklas via en godartad prekursor stödjer treträffsteorin (10). En mutation i den första förargenen (exempelvis genen *APC* vid utveckling av kolorektal cancer) initierar tumörutvecklingen. En mutation i den andra förargenen (*KRAS*) hjälper tumörceller att överleva i en miljö som är ogynnsam med avseende på näringsämnen och syretillförsel, och slutligen ger en mutation i den tredje förargenen (*TP53*) förmågan att invadera den omgivande vävnaden och

omvandlar på så sätt den benigna tumören, en polyp, till en malign tumör, alltså cancer. Det nyligen avslutade sekvenseringsprojektet av nästan 3 000 cancer genom som representerar 38 olika cancertyper visar att teorin grovt taget är allmängiltig. Det finns nämligen i genomsnitt fyra till fem drivande mutationer i ett enskilt cancer genom (11). När cellpopulationen med mutationer i förargenerna ökar, anrikas ett stort antal slumpmässigt muterade gener ("passenger"-gener) som en biprodukt i samma celler. Dessa fel ger inte i sig någon tillväxtfördel.

Utvecklingen av sekvenseringsmetoder har gjort det möjligt att heltäckande och noggrant studera omfattande material med vävnadsprover från cancertumörer och motsvarande normala vävnader. Studiet av cancer genom har avslöjat att slutsatser kan dras om orsaken till mutationer utgående från mutationernas typ och sekvenssammanhang: DNA-replikationsmaskineriets "slarv", exponering för mutagener, enzymatisk redigering av DNA, fel i DNA:s reparationsmekanismer och annat (12). Ett speciellt fingeravtrycksmönster, en mutationssignatur, skapas av basförändringar i DNA. Vissa signaturer är tidskorrelerade (fungerar som molekylära "klockor"). Med deras hjälp är det möjligt att i efterhand rekonstruera den biologiska utvecklingskurvan för en cancertumör. Extra intressant är observationen att drivande mutationer kan förekomma i målvävnaden redan flera år, ibland till och med årtionden, före en klinisk cancerdiagnos (11). Om mutationerna kunde upptäckas och behandlas tidigt, kunde det kanske vara möjligt att redan i början förhindra att de utvecklas till cancer.

Olika organ har olika benägenhet att utveckla cancer, men till exempel geografiskt läge och anknytande miljöfaktorer ger inte någon fullgod förklaring till fenomenet. Däremot verkar antalet celldelningar som stamcellerna genomgår under sin livstid korrelera mycket exakt med den organspecifika cancer risken. Till exempel delar sig stamcellerna i överhuden en gång var 48:e dag medan stamcellerna i benvävnaden gör det endast en gång vart 15:e år, vilket passar in på det faktum att basalcellscancer i huden är den vanligaste cancerformen i olika populationer, medan osteosarkom däremot är en sällsynt form av cancer (13). Det har därför framkastats att två tredjedelar av den organspecifika cancer risken skulle kunna förklaras av slumpmässiga fel vid DNA-replikeringen, där sannolikheten

för fel beror på antalet delningar under cellens livstid, medan den återstående tredjedelen skulle kunna förklaras av miljöfaktorer och ärftlig predisposition (13).

Ärftlig cancerbenägenhet: genetiska, epigenetiska och andra predisponerande faktorer

Som figur 1 visar var 1990-talet en gyllene tidsålder för arbetet med att identifiera gener som ökar benägenheten för cancer. Då isolerades många riskgener för de vanligaste cancersyndromen. Kopplingsanalys av stora cancersläkter, som syftar till att lokalisera sjukdomsgenen med hjälp av nära kopplade genmarkörer, var den rådande metoden i kombination med forskning om kandidatgener. Ibland kunde en medfödd kromosomförändring hjälpa till att lokalisera genen. Deletion av den långa armen på kromosom 13 (13q14) ledde till upptäckten av retinoblastomgenen (*RB1*), medan deletion av den långa armen på kromosom 5 påskyndade identifieringen av riskgenen för familjär adenomatös polypos (*APC*). I och med att den nya generationens genskvensering kom i allmänt bruk på tröskeln till 2010-talet har sekvensering av exomet eller genomet blivit det huvudsakliga tillvägagångssättet för att söka efter nya riskgener för cancer. Undersökningen går att göra också om det finns prov från bara en person med cancer, vilket dessutom är nödvändigt eftersom gångna tiders stora, outredda cancersläkter sällan längre finns att tillgå. Det finns för närvarande omkring 150 kända cancergener där en medfödd mutation ökar livstidsrisken för cancer till minst det dubbla (14). Även om sannolikheten minskar att hitta nya starka cancergener som täcker en avsevärd del av fallen av eller släkterna med en viss cancertyp (figur 1), ger cancerregisterstudier anledning att anta att till exempel nya starka gener som predisponerar för kolorektal cancer fortfarande går att finna (15).

Det har gjorts försök att bedöma ärftliga faktorer andel av cancerrisken med hjälp av tvillingstudier. En studie av nordiska tvillingar visade att dessa faktorer andel av cancerrisken, heritabiliteten, är störst för prostatacancer, 57 procent (16). Paradoxalt nog har endast ett fåtal starka gener som predisponerar för prostatacancer identifierats, och inte heller de är specifika för prostatacancer (17). Heritabiliteten för bröstcancer är måttlig, 31 procent, och även om starka bröstcancergener är kända, främst *BRCA1* och *BRCA2*, uppskat-

tas det att hälften av andelen ärftliga faktorer fortfarande är oidentifierad (18). Likaså är hälften av andelen ärftliga faktorer vid kolorektal cancer oförklarad (19). Tekniska skäl, som att sekvenseringsmetoden har otillräcklig känslighet eller täckning, förklarar utan tvekan en del, men det finns säkert också bakomliggande biologiska faktorer. Det återstår att se i vilken utsträckning till exempel riskvarianter med låg penetrans som upptäckts genom genassociationsstudier, samverkan mellan flera gener, somatisk mosaicism, förändringar i det icke-kodande genomet eller icke-genetiska faktorer (gemensam livsmiljö) kan förklara det fenomen som kallas "missing heritability" (18–20).

Ibland kan störningar i den epigenetiska regleringen orsaka en cancerrisk som är kliniskt omöjlig att skilja från den som orsakas av en konventionell mutation i samma gen. Således kan hypermetylering av promotorn för genen *MLH1* i egenskap av en medfödd "epimutation" predisponera för Lynchs syndrom precis som en genmutation gör (20). Avvikande epigenetisk reglering är särskilt vanligt vid förvärvad cancer. I ett omfattande projekt med sekvensering av cancergenom saknade fem procent av cancerumörerna en drivande mutation efter att tekniska orsaker hade uteslutits (21), vilket i teorin kunde förklaras av förvärvade "epimutationer". I den senaste versionen av en katalog över cancerkännetecken är epigenetisk omprogrammering också godtagen som en nyckelfaktor som möjliggör förvärv av grundläggande kännetecken (22). Till skillnad från genetiska mutationer är epigenetiska modifieringar reversibla. Därför är det svårare att avgöra när epimutationer fungerar som förare för cancerutvecklingen och när de representerar slumpmässiga medpassagerare.

Hur drar patienten nytta av genfynd?

Det gäller allmänt för cancer att ju tidigare sjukdomen upptäcks, desto bättre är prognosen. Det vore idealiskt att kunna påbörja preventiva åtgärder redan innan tumören ens hunnit utvecklas. Primärprevention är möjlig främst vid miljöbetingad cancer. Vid cancer av annan etiologi, såsom stark ärftlig predisposition, ligger fokus däremot på sekundärprevention, det vill säga tidig identifiering av mottaglighet eller sjukdom och tidigt ingripande (13).

Även om cancer är en vanlig sjukdom, klassificeras många av dess starkt ärftliga former

som sällsynta sjukdomar, som förekommer i befolkningen hos mindre än en av 2 000. Också Lynchs syndrom och risk för bröst- och äggstockscancer kopplad till gendefekterna *BRCA1*- eller *BRCA2* räknas ofta till sällsynta sjukdomar, även om deras förekomst i befolkningen enligt de senaste studierna överstiger tröskelvärdet för en sällsynt sjukdom. Internationella multidisciplinära samarbetsnätverk är viktiga för att främja kunskap om ärftliga cancerformer, diagnostik av dem, cancerprevention och cancerbehandling. Ett sådant nätverk är ERN GENTURIS (European Reference Network on Genetic Tumor Risk Syndromes, <http://www.genturis.eu>) som etablerades 2017. Genetisk diagnostik spelar en nyckelroll vid prevention av cancer. Att fastställa starkt ärftliga anlag för cancer med ett gentest möjliggör riktad cancerprevention hos bärare av gendefekten och befriar icke-bärare i släkten från livslång och onödig rädsla för cancer. Koloskopiscreening med avlägsnande av förstadier (polyper) har visat sig signifikant minska uppkomsten av kolorektal cancer och cancerdödsfall vid Lynchs syndrom. Dessutom upptäcks eventuell cancer i ett tidigare stadium (23). Den mest effektiva cancerpreventionen vid ärftlig sjukdom är att ta bort målorganet (23, 24), men fördelen är begränsad om riskgenen har ett brett cancerspektrum. Hos dem som ärvt en stark predisposition för cancer finns den defekta genen i varje cell. Mer forskning behövs därför för att vi ska kunna skydda hela kroppen från cancer genom att riktat ingripa i de grundläggande orsakerna till sjukdomen.

Observationen att drivande förändringar kan förekomma i målvävnaden redan flera år före cancerdiagnosen (11) kan en dag göra det möjligt att förebygga cancer utgående från genförändringar även vid sporadisk sjukdom. Dessutom förbättrar nya känsliga metoder tidigt upptäckt av manifest cancer, bland annat undersökning av canceröst extracellulärt DNA som cirkulerar i blodet ("vätskebiopsi"). Till exempel har det tagits fram ett blodprov baserat på vätskebiopsi som kan upptäcka åtta vanliga cancerformer med hjälp av mutationer och proteinmarkörer specifika för dem (25). Testets mediankänslighet är 70 procent och specificiteten över 99 procent. Det är anmärkningsvärt att testet fungerade särskilt bra för bland annat cancer i pankreas, ventrikeln och levern, där prognosen fortfarande är dålig trots ökad vetenskaplig kunskap. Det beror delvis på att de vanligtvis upptäcks först när

de hunnit sprida sig. Studien baserade sig på kliniskt diagnostiserade cancerfall i stadium I–III. Hur användbar metoden är för att upptäcka cancer i ett asymtomatiskt stadium måste dock bekräftas i prospektiva studier.

Beträffande både ärftlig och sporadisk cancer är det viktigt att minnas att en genmutation inte är detsamma som en sjukdom. Kliniska drag relaterade till genmutationen – korrelationer mellan genotyp och fenotyp – är nämligen svåra att förutsäga, och det är möjligt att en genmutation aldrig kommer att leda till att en tumör uppkommer. För personer som ärvt gendefekten vid Lynchs syndrom har det till exempel inte kunnat visas att tätare koloskopier minskar incidensen av koloncancer, vilket kan förklaras av att världens immunförsvar spontant eliminerar en del av tumörerna (26). Utmaningen med omfattande genpaneler och helgenomstudier är att tolka den kliniska betydelsen av de upptäckta genvarianterna, oavsett vilken sjukdom de avser. I ett projekt där man sekvenserade tusen genom som representerade olika populationer hittades i varje individs blod-DNA 100–400 varianter med en utbytt aminosyra (så kallad missense) som inte tidigare hade rapporterats inom diagnostiken (27). Sådana varianter förlänger den redan långa listan av genvarianter av okänd betydelse (VUS, variant of unknown significance), även om storskaliga projekt för att utvärdera varianternas funktionella effekter har startat under de senaste åren.

Vid många cancerformer är nutidens melodi att skraddarsy och individanpassa behandlingen av manifest cancer baserat på tumörens genetiska profil (28). Ämnet berörs bara kort i denna artikel, eftersom det behandlas i en särskild artikel (29) i detta temanummer. Redigering av det somatiska genomet med CRISPR/Cas9-tekniken har redan gått från vetenskaplig forskning till kliniska prövningar, till exempel när det gäller *ex vivo*-cellterapi baserad på CAR-T-celler (Chimeric Antigen Receptor) (30). En cancer tumör innehåller i typiska fall många cellkloner med olikartade genförändringar, och att en behandlingsresistent klon förr eller senare selekteras till att bli dominerande är ett betydande hinder för långvarig eller permanent remission vid spridd cancer. Trots det har det varit möjligt att utveckla effektiva behandlingar också för metastaserad cancer. Särskilt lovande resultat har erhållits med immunkontrollpunktshämmare, och amerikanska Food and Drug Administration (FDA) godkände

2017 antikroppsterapin PD-1 (Programmed Cell Death 1) för alla solida tumörer med detekterbar bristfällig reparation av DNA-replikationsdefekter, utan begränsning av cancertyp (30). Långvariga (mer än 3 år) behandlingssvar har också uppnåtts med immunkontrollpunktshämmare vid vissa andra metastaserade cancerformer, såsom melanom och icke-småcellig lungcancer.

Avslutning

Ju mer information vi får om medfödda och förvärvade genetiska förändringar vid cancer, desto mer uppenbart har det blivit med vilka mångfasetterade mekanismer förändringarnas inverkan överförs till cellens, tumörens eller individens fenotyp. Systematisk kartläggning av de funktionella konsekvenserna av genvarianter kommer utan tvekan att vara ett av (cancer)genetikens fokusområden i framtiden. De största frågorna ligger förmodligen i att förstå innebörden av varianter i den icke-kodande delen av genomet, en del som täcker 98 procent av hela det humana DNA:t, och att klargöra interaktionen mellan de enskilda varianterna. Integreringen av genförändringar, epigenetisk reglering och effekter av miljö- och livsstilsfaktorer är viktigt för en bättre förståelse av cancerrisken och cancersns fenotypiska drag.

Inom det kliniska arbetet har förståelsen av mekanismer på molekylär nivå väsentligt förfinat diagnostiken och klassificeringen samt bedömningen av prognos och behandlingssvar vid cancer och styr behandlingen av cancerpatienter i en alltmer individanpassad riktning. I takt med att befolkningen åldras ökar antalet nya cancerfall kraftigt. Följaktligen ökar också efterfrågan på tillämpningar av cancertgenetik inom alla dessa delar av klinisk behandling. Insatser bör särskilt göras för att förebygga cancer när det är möjligt, till exempel genom att främja hälsosamma livsstilsfaktorer. Det gäller även ärftlig cancer. Redan nu är också utvecklingen av ett cancerförebyggande vaccin långt framskriden för vissa immunologiskt aktiva former av ärftlig cancer, såsom Lynchs syndrom. De nuvarande cancerscreeningsmetoderna, till exempel fekalt ockult blod som ett sätt att tidigt upptäcka koloncancer, har sina begränsningar i både sensitivitet och specificitet. Samtidigt ställs det stora förväntningar på genetisk forskning i arbetet med att ta fram nya, ännu bättre biomarkörer lämpade för befolkningsscreening.

Tack till Jane och Aatos Erkkos stiftelse, Finlands Akademi (projekt nr 330606), Cancerfonden och Sigrid Jusélius stiftelse som har stött författarens forskningsarbete i ämnet.

Päivi Peltomäki
paivi.peltomaki@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304–51.
3. Burn J, Watson M. The Human Variome Project. *Hum Mutat* 2016;37:505–7.
4. Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature* 2015;518:317–30.
5. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820–3.
6. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761–3.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
9. Futreal PA, Coin L, Marshall M, et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 2004;4:177–83.
10. Vogelstein B, Kinzler KW. The path to cancer – three strikes and you are out. *N Engl J Med* 2015;373:1895–8.
11. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, et al. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature* 2020;578:122–8.
12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21.
13. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78–81.
14. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014;505:302–8.
15. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:404–12.
16. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
17. Walsh PC. The search for the missing heritability of prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72:657–9.
18. Garcia AI, Buisson M, Damiola F, et al. Mutation screening of MIR146A/B and BRCA1/2 3' -UTRs in the GENESIS study. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1324–9.
19. Schubert SA, Morreau H, de Miranda NFCC, van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer. *Mutagenesis* 2020;35:221–31.
20. Peltomäki P, Olkinuora A, Nieminen TT. Updates in the field of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:707–20.
21. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020;578:82–93.
22. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:51–46.
23. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin J-P, Seppälä TT. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023;164:783–99.
24. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v103–10.
25. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926–30.

-
26. Seppälä TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, et al. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:8.
 27. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68–74.
 28. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – ovatko odotukset toteutuneet? *Duodecim* 2021;137:1457–64.
 29. Wiklund T. Gendiagnostik inom klinisk onkologi. *Fin Läkaresällsk Handl* 2023; 183:35-42.
 30. Peltonen K, Mikhailenko E, Peltola K, Mustjoki S. Syövän immuunihoidot – kuka hyötyy, kuka ei? *Duodecim* 2022; 138:1387–94.

Summary

Advances and challenges in cancer genetics

One in three Finns gets cancer diagnosis during their lifetime. At the same time, an increasing proportion of a cancer patients are cured. This emphasizes the importance of a better understanding of cancer origins to improve treatment of the disease and ideally prevent cancer before it develops. On a cellular level, cancer is always a genetic disease. While cancer-related molecular alterations are mostly acquired events, 5% of cancers develop because of a strong constitutional predisposition. This review focuses on advances achieved in cancer genetics over the past 30 years. Major challenges, past and future, are also addressed.