

**Low TLR9 expression defines an aggressive subtype of triple-negative breast cancer**

Johanna Tuomela^{1,2}, Jouko Sandholm^{1,2}, Peeter Karihtala³, Joanna Ilvesaro^{1,2}, Katri S. Vuopala⁴, Joonas H. Kauppila^{5,6,7}, Salla Kauppila⁵, Dongquan Chen^{1,2}, Christine Pressey^{1,2}, Pirkko Härkönen⁸, Kevin W. Harris^{1,2,9}, David Graves^{2,10}, Päivi K. Auvinen¹¹, Ylermi Soini¹², Arja Jukkola-Vuorinen³, Katri S. Selander^{1,2}

Breast Cancer Res Treat, julkaistu verkossa 31.7.

Synnyttäminen immunitettiin säätelee kolmoisnegatiivisen rintasyövän invaasiota

Synnyttävään immunitettiin liittyvän proteiinin eli Tollin kaltaisen reseptorin yhdeksän (TLR-9) puute näyttää johtavan kolmoisnegatiivisen rintasyövän huonoon ennusteeseen. Kyseistä reseptoria voidaan ehkä tulevaisuudessa hyödyntää kolmoisnegatiivisen rintasyövän merkkitekijänä, kun halutaan tunnistaa ne potilaat, joiden syöpämuoto metastasoituu uusiutuu herkästi.

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä on yksi rintasyövän alalajeista. Siinä syöpäsolut eivät ilmennä hormonireseptoreita eivätkä HER2:ta. Tunteuttamattomasta syystä osa näistä syövästä parantuu, kun taas osa leviää aggressiivisesti ja uusiutuu herkästi. Täsmälääkkeiden puuttuminen heikentää syövän ennustetta entisestään.

TLR-9 on solujen DNA-reseptori, jonka tehtävänä on käynnistää tulehdus- ja immuunireaktioita. Useiden syöpäkasvaimien tiedetään ilmentävän tätä reseptoria. Vaikka TLR-9:n stimuloiminen on todettu lisäävän syöpäsolujen tunkeutumista kudoksiin in vitro, on sen osuus syövän patogeneesissä jäänyt epäselväksi.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää TLR-9-proteiinin merkitystä kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä. Tutkimuksessa analysoitiin rintasyöpäpotilailta saatuja kudokset ja solulinjoja.

Ennako-odotuksista poiketen kolmoisnegatiivisten rintasyöpäsolujen pieni TLR-9-pitoisuus liittyi heikkoon ennusteeseen.

Seurannassa menehtyi huomattavasti suurempi osa naisista, joiden syöpäsolut ilmensivät heikosti TLR-9:ää, verrattuna naisiin, joiden syöpäsolujen TLR-9-pitoisuus oli suuri, vaikka kaikkien tauti oli kliinisesti samanlainen. Hormonireseptoripositiivisissa syövässä TLR-9:n

pitoisuudella ei ollut ennusteellista arvoa.

TLR-9-proteiinin ilmentyminen osoittautui riippuvaiseksi hapestä, ja hapenpuutteen aiheuttama muutos välittyi hypoksian vaikutuksesta indusoituvan tekijän (HIF-1 α) kautta. Todennäköisesti nyt havaittu ero kolmoisnegatiivisen ja hormonireseptoripositiivisen rintasyövän välillä johtuu erilaisesta vasteesta hapenpuutteeseen. Pienen TLR-9-pitoisuuden kolmoisnegatiiviset syöpäsolut muuttuivat näet vähähappisissa olosuhteissa erittäin invasiivisiksi toisin kuin hormonipositiiviset rintasyöpäsolut.

Tulokset viittaavat siihen, että TLR-9:n ilmentymistä vähentävät tai hapenpuutetta lisäävät olosuhteet syöpäsoluissa aiheuttavat kolmoisnegatiivisen rintasyövän metastasoinnin. Tämä olisi tärkeä huomioida kyseisen syöpätyyppin hoidossa. Havaintoa saattaisi olla myös mahdollista hyödyntää uusien kohdennettujen syöpähoitojen kehittämisessä. Tulosten perusteella näyttää lisäksi siltä, että TLR-9:ää voitaisiin käyttää apuna tunnistamaan erityisen aggressiivisesta kolmoisnegatiivisen rintasyövän alatyypistä kärsivät potilaat. ■

¹Department of Medicine, Division of Hematology-Oncology, University of Alabama at Birmingham, USA; ²Department of Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, USA; ³OYS:n Syöpätautien ja sädehoidon klinikka, Oulu; ⁴Lapin keskussairaalan patologian osasto, Rovaniemi; ⁵OYS:n patologian osasto, Oulu; ⁶OYS:n kirurgian klinikka, Oulu; ⁷Oulun yliopiston anatomian ja solubiologian laitos; ⁸Turun yliopiston anatomian ja solubiologian laitos; ⁹Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, USA; ¹⁰Department of Chemistry, University of Alabama at Birmingham, USA; ¹¹Syöpäkeskus, KYS ja Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; ¹²Itä-Suomen yliopiston patologian ja oikeuslääketieteen laitos, Kuopio

