

Syöpäsolut ja niiden käytyrit

Miksi syöpä leviää, voiko sitä estää?

Syövän kasvun ja leviämisen katsottiin aiemmin johtuvan yksinomaan syöpäsolujen synnynnäisistä biologisista ominaisuuksista, kuten hallitsemattomasta kasvusta ja apoptoosin estymisestä – siis syöpäsolujen syöpägeneisistä ja kasvainsuppressorigeneisistä johtuvista piirteistä. Uutta näkemystä syövän leviämisen mekanismeihin ovat tuoneet viimeaikaiset tutkimukset, joiden perusteella leviämisen taustalla olisikin terveen kudoksen myötävaikutus. Syöpäkudoksen leviämistä ruokkii syöpäsolujen uusien mutaatioiden lisäksi syöpäsolukon ulkopuolinen mikroympäristö. Tarkoittaako tämä sitä, että täsmälääkkeet pitäisi kohdistaa uudelleen?

Kasvaimen leviämiseen vaikuttavia mikroympäristötekijöitä ovat muun muassa epiteelikudoksen ja soluväliaineen rakenne (Bissell ja Hines 2011), soluväliaineen syöpäsolukoon kohdistama paine (DuFort ym. 2011) sekä syöpää ympäröivä sidekudos ja veri- ja imusuonitus (Alitalo 2011, Valastyan ja Weinberg 2011). Merkitystä on niin ikään kasvainsolukoon hakeutuvilla tulehdusreaktiota ylläpitävillä valkosoluilla ja niiden erittämällä kasvutekijöillä ja proteaaseilla (Mason ja Joyce 2011). Syöpä pystyy manipuloimaan mikroympäristöään ja juonittelemaan sen mukaan edistämään syöpäsolujen jakautumista, liikkumista ja leviämistä (Hanahan ja Weinberg 2011). Uudesta näkökulmasta syöpäsolu ei siis olisikaan itsessään niin paha kuin väitetään, vaan syyppää taudin leviämiseen löytyy osittain ympäristöstä (KUVA 1).

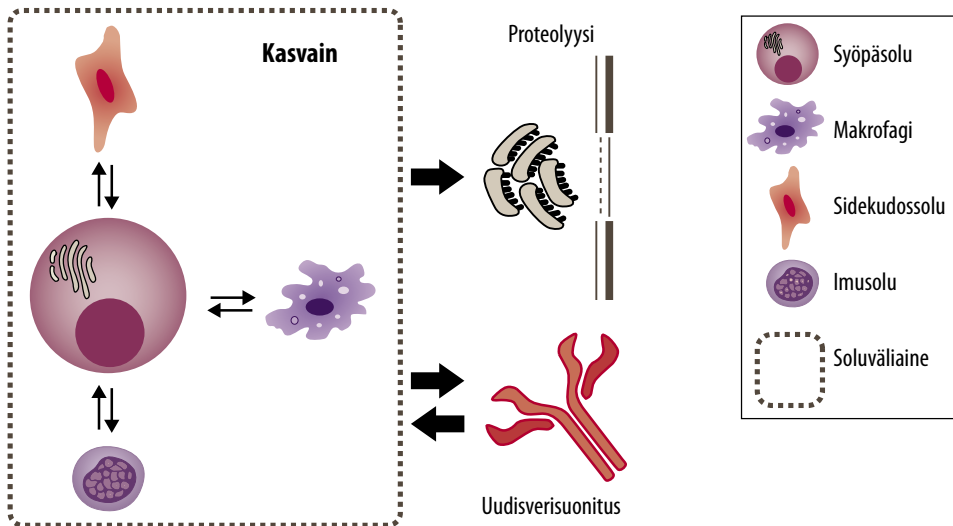
Ohjaavatko syöpäsolun leviämistä siis enemmän geenit vai ympäristö? Syöpäsolut ovat täydellisiä opportunisteja, ja siksi totuus löytyy eittämättä puolesta välistä. Esimerkiksi voidaan ottaa syöpäsolujen tunkeutuminen tyvikalvon lävitse, mikä on lähtölaukaus syöpäsolujen invaasiolle ympäröivään kudokseen

ja syövän kliininen tunnusmerkki. Invaasioon vaaditaan tyvikalvon ja soluväliaineen proteiineja pilkkovia proteaaseja. Syöpäsolut voivat itse tuottaa kaivatun proteaasiaktiivisuuden (Kessenbrock ym. 2010) tai alihankkia sen syöpäsolukon kanssa liittoutuneilta mikroympäristön soluilta (Mason ja Joyce 2011). Molemmat keinot johtavat samaan lopputulokseen eli syövän leviämiseen lähikudokseen. Syöpiä on invaasiomekanismien suhteen moneksi.

Näkemyks syövän invaasioon johtavista mekanismeista on monipuolistunut, mikä herättää uusia syövän diagnostiikkaan ja hoitoon liittyviä kysymyksiä. Ensinnäkin näkemys syövästä eräänlaisena monikulttuurisena yhteisönä tarkoittaa sitä, että syövän invasiivisuus ei välttämättä ole määritettävissä geenitestillä kasvainsolujen genomista, asiaan kun vaikuttaa myös genomiltaan terve mutta käytökseltään sairas mikroympäristö. Hoidon kannalta taistelu invasiivista syöpää vastaan on siis verrattavissa epäsymmetriseen sodankäyntiin. Rintamaa ei ole, ja kuka tahansa saattaa olla vihollinen tai vihollisen tukijoukkoa: syöpäsolu, makrofagi, fibroblasti. Syövän käytyreinä voivat toimia jopa nuo puolustuksen horjumattomat tukipilarit, imusolut (Shiao ym. 2011).

Voidaanko näin vaikeasti hahmotettavaa ja tiiviisti soluyhteiskunnan sisään soluttautunutta vihollista vastaan taistella täsmälääkkeillä? Tällaisen lääkkeen pääkohtenahan tulisi olla vihollinen, eikä asetta voi suunnata liian tehokkaasti omia kohtaan, vaikka siinä joukossa käytyreitä olisikin. Lisäksi kokemukset ovat osoittaneet, että kliinisissä kokeissa täsmälääkkeiden teho on osoitettavissa, kun potilaat ositetaan eli stratifoidaan lääkekohteen ilmentymisen suhteen positiivisiin ja negatiivisiin ryhmiin. Lääkkeen teho näkyy positiivisessa ryhmässä, kun taas kokonaisuineistossa





KUVA 1. Muuttuva kuva syövän leviämisen mekanismeista. Aiemmin syövän ajateltiin syntyvän yksinomaan syöpäsolujen lisääntymisen ja itsenäisen leviämisen seurauksena. Mikroympäristön suhteen ajateltiin, että syöpäkudoksessa havaitut sidekudossolut olivat jääneet sinne vahingossa mottiin ja että soluväliaine toimisi invaasiota estävänä tai hidastavana puolustuslinjana. Paikalle hakeutuneiden valkosolujen tulkittiin olevan paikalla tuhoamassa syöpäsoluja. Nykyään syöpä nähdään eräänlaisena solujen liittoutumana, jossa kasvainsolukko on juoninut paikalle hakeutuneet verisolut ja sideku-

dossolut sekä soluväliaineen puolelleen. Alun perin tuumorisolukon kasvuun torjuvasti suhtautunut mikroympäristö muuntuu syöpäsolujen toimesta ja ryhtyy edistämään syövän leviämistä. Syövän käytyreiksi ryhtyneet sidekudos- ja verisolut tuottavat yhdessä kasvainsolujen kanssa proteaaseja, jotka tuhoavat tyvikalvoa ja avaavat näin ovia syövän leviämiseksi. Matriksi puolestaan tukee syöpäsolujen liikumista ja lisääntymistä. Lisäksi syöpäsolut yhdessä käytyriensä kanssa houkuttelevat paikalle verisuonistoa ravitsemaan kasvavaa tuumoria – ja tuomaan paikalle lisää verisoluja liitettäväksi syöpäliittoutumaan.

signaali hukkuu helposti taustaan (Trusheim ym. 2011).

Invaasioon liittyvät molekyylireitit tarjoavat harvoin ilmeisiä maaleja täsmäläkkeille. Oteetaan esimerkiksi matriksin metalloproteiinaasit eli MMP:t. MMP-perheeseen kuuluu useita soluväliainetta ja tyvikalvon kollageeneja pilkkovia ja muokkaavia jäseniä (Kessenbrock ym. 2010). Ainakin kolmella MMP-proteiinilla on kytköksiä syövän leviämiseen. Kliinisissä kokeissa testatuista MMP:n estäjämolekyyleistä tunnetuin on marimastaatti. Kokeiden epäonnistuminen ja mahdolliset syyt siihen ovat oma lukunsa (Overall ja Kleinfeld 2006), mutta jo pelkästään lääkekohteen osalta haasteet ovat suuret. MMP:tä tuottaa syöpäsolujen lisäksi käytännössä koko kasvaimen mikroympäristö (Kessenbrock ym. 2010). MMP-tuotannon syytä ei siis voida jäljittää kasvainsolujen DNA:han. Ei ole juuri muitakaan selkeitä

biomarkkereita, joiden avulla hoitoja voisi yksilöllistää.

Myös hepatosyyttikasvutekijän (HGF) ja sen reseptorin tyrosiinikinaasi c-Met:n yliaktiivisuus on yhteydessä syövän leviämiseen (Gherardi ym. 2012). HGF ja c-Met ilmentyvät voimakkaasti monissa syöpäsolutyypeissä. Yliaktiivisen c-Met-kinaasin voi jäljittää syöpäsoluista myös reseptoria aktivoivien, etäpesäkkeissä rikastuvien geenimutaatioiden perusteella. Kun c-Met on yliaktiivinen, signaalointi syöpäsoluissa vaikuttaa myös kasvaimen mikroympäristöön, kuten verisuonten muodostumiseen. c-Met-reseptoria vastaan on kehitetty sekä biologisia että farmakologisia estäjämolekyylejä, jotka ovat parhaillaan testattavana kliinisissä kokeissa (Gherardi ym. 2012). c-Met poikkeaa MMP-esimerkistä, koska se paljastaa selkeämmin viholliskohteen ja mahdollistaa potilasaineiston stratifioimisen

c-Met-positiivisiin ja -negatiivisiin ryhmiin. Näitä mahdollisuuksia onkin lupaavin tuloksin hyödynnetty meneillään olevissa kliinisissä kokeissa. Kinaasien lisäksi myös proteaasit säilyttävät asemansa invaasiota vastaan suunnattujen täsmälääkkeiden kohteina. Tutkimuksessa suurennuslasin alle kannattaa ottaa etenkin syöpäsoluissa ilmenevät seriiniproteaasit, jotka raivaavat tietä syöpäsolujen leviämiselle epiteelirakenteen ja mikroympäristön rajapinnassa (Tervonen ym. 2011).

Ennustettavissa on, että jos sairauden syystä eli syöpäsoluista päästään eroon, katoaa sen myötä oirekin, tässä tapauksessa sairastunut mikroympäristö. Syöpäsolut ja niille ominaiset muuntuneet proteiinit ovat edelleenkin merkityksellisiä kohteita lääkekehitykselle – myös levinneissä syövyissä. ■



JUHA KLEFSTRÖM, dosentti, akatemiaturkija
Syöpäsoluviestinnän tutkimuslaboratorio
Biolääketieteen laitos, genomibiologian
tutkimusohjelma
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen
tiedekunta

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med* 2011;17:1371–80.
- Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med* 2011;17:320–9.
- DuFort CC, Paszek MJ, Weaver VM. Balancing forces: architectural control of mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12:308–19.
- Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Woude GV. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012;12:89–103.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
- Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141:52–67.
- Mason SD, Joyce JA. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol* 2011;21:228–37.
- Overall CM, Kleinfeld O. Tumour microenvironment – opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6:227–39.
- Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM. Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes Dev* 2011;25:2559–72.
- Tervonen TA, Partanen JI, Saarikoski ST, ym. Faulty epithelial polarity genes and cancer. *Adv Cancer Res* 2011;111:97–161.
- Trusheim MR, Burgess B, Hu SX, ym. Quantifying factors for the success of stratified medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:817–33.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011;147:275–92.