



**TURUN  
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen  
tiedekunta

## **Liikunnan vaikutus syövän mikroympäristöön**

Saga Kortetjärvi

Biologia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

7.4.2025

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

**Pääaine:** Biologia

**Tekijä(t):** Saga Kortetjärvi

**Otsikko:** Liikunnan vaikutus syövän mikroympäristöön

**Ohjaaja(t):** Katja Anttila

**Sivumäärä:** 35 sivua

**Päivämäärä:** 7.4.2025

Liikunnalla tiedetään olevan paljon erilaisia positiivisia terveysvaikutuksia. Se voi ehkäistä joitain syöpiä, vaikuttaa taudin etenemiseen, ylläpitää elämänlaatua ja edistää toipumista. Mahdollisia vaikutusmekanismeja on monta, sillä liikunnalla on paljon erilaisia fysiologisia vasteita elimistössä. Osa näistä vasteista näkyy syövän mikroympäristössä, joka on dynaaminen ja heterogeeninen kokonaisuus. Syövän mikroympäristölle on tyypillistä mm. kudoksen runsas ja poikkeava mikroverenkierto, hypoksia ja matala pH. Tähän liittyy myös syöpäsolujen metaboliset adaptaatiot näihin oloihin, mistä klassinen esimerkki on lisääntynyt glykolyysi. Monet näistä ominaisuuksista on yhdistetty selviytymisennusteisiin. Nämä ominaisuudet kuitenkin vaihtelevat läpi kudoksen, jolloin ne voivat lisätä syövän sisäistä monimuotoisuutta. Tämän vuoksi syöpäsoluihin suoraan kohdistuvien hoitojen lisäksi syövän mikroympäristöön kohdistuvia terapioidia on kehitetty. Liikunnan terveyshyötyjen molekulaarisen taustan ymmärtäminen voi olla hyödyksi esimerkiksi lääkekehityksessä ja vasteissa esiintyvän vaihtelun selittäminen voi auttaa yksilöimään hoitoa ja ylipäätään lisätä tietoa liikunnan systeemisistä vasteista ja syövän biologiasta.

Liikunta voi lisätä kasvaimen perfuusiota ja siten vähentää sen sisäistä hypoksiaa ja hypoksiasignaalointia, mikä taas edelleen voi vähentää mm. glykolyysiä, laktaatin tuotantoa, kudoksen happamoitumista ja angiogeneesiä. Liikunta voi vaikuttaa myös kasvaimen epätavallisten verisuonten endoteelin koostumukseen ja siten normalisoida mikroverenkiertoa ja vaikuttaa pidemmällä aikavälillä kudosisomaisuuksiin verenkierron välityksellä. Perfuusion lisääntyminen ja verisuonten muutokset voivat hapen lisäksi edistää imusolujen ja syöpälääkkeiden pääsyä kudokseen. Liikunnan erilaiset vaikutukset näkyvät suoraan syöpäsoluissa erilaisten reseptorien, kuljettimien ja entsyymien ilmenemisessä. Siten se voi vaikuttaa syöpäsolun happamuuden säätelyyn ja glukoosimetaboliaan tavalla, joka voi lieventää Warburg efektiä. Samalla se voi myös vaikuttaa syövän potentiaaliin metastoitua.

Usein on mahdollista rationalisoida keinoja, joilla muutos, kuten kasvaimen perfuusio, voi sekä hyödyttää tai haitata kasvaimen toimintaa. Lisäksi vasteissa on paljon vaihtelua ja liikunnan nettovaikutus voi myös olla negatiivinen. Tähän vaikuttaa mm. syövän tyyppi. Liikunta vaikuttaa monella tavalla, ja se, aiheuttaako se jonkin suuntaisen muutoksen jossain tekijässä, ja onko havaitun muutoksen kontribuutio eri tekijöiden summavaikutukseen positiivinen vai negatiivinen saattaa vaihdella ja olla kontekstiriippuvaista. Syövänkin tapauksessa liikunnan terveysvaikutukset riippunevat alkutilanteesta ja vasteet ovat jossain määrin yksilöllisiä.

## SISÄLLYS

1	Johtanto .....	3
2	Liikuntafysiologiaa .....	4
2.1	Liikunnan yleiset vaikutukset syöpään .....	6
3	Syövän mikroympäristö .....	8
4	Hypoksia .....	11
4.1	Hypoksiavasteiden säätely .....	11
4.1.1	Hypoksian indusoima tekijä HIF-1 .....	11
4.1.2	HIF-1 ilmeneminen syöpäkasvaimissa .....	12
4.2	Liikunnan vaikutukset kasvaimen hypoksiaan .....	14
5	Verenkierto.....	15
5.1	Angiogeneesi.....	15
5.1.1	Kasvaimen angiogeneesi.....	15
5.1.2	Kasvaimen verisuonten läpäisevyys .....	17
5.2	Liikunnan vaikutukset kasvaimen verenkiertoon .....	17
6	Glukoosimetabolia .....	20
6.1	Syöpäsolujen glykolyysi .....	20
6.1.1	Glukoosin soluun kuljetus.....	21
6.1.2	Oksidatiivisen fosforylaation hiljeneminen .....	23
6.1.3	Laktaatti syövän mikroympäristössä.....	23
6.1.4	Hyperglykemia.....	25
6.2	Liikunnan vaikutukset kasvaimen glukoosimetaboliaan .....	25
7	Yhteenveto .....	27
8	Kirjallisuus .....	29

### Lyhenteet

**bFGF** emäksinen fibroblastikasvutekijä, engl. basic fibroblast growth factor

**BMI** painoindeksi, engl. body mass index

**CDH1** kahderiini 1, engl. cadherin 1

**CRP** C-reaktiivinen proteiini, engl. C-reactive protein

**EMT** epiteeli-mesenkyymitransformaatio, engl. epithelial to mesenchymal transition

**FOXO3** engl. forkhead box O3

**GLUT** glukoositransportteri tyyppi 1, glucose transporter type 1

**GLUT4** glukoositransportteri tyyppi 4, engl. glucose transporter type 4

**HGF** engl. hepatocyte growth factor

**HIF** hypoksian indusoima tekijä, engl. hypoxia-inducible factor

**HK** Heksokinaasi

**HLA** engl. human leukocyte antigen

**HRE** engl. hypoksia responsive elements

**IGF-1** insuliinin kaltainen kasvutekijä, engl. insulin like growth factor

**IL** interleukiini

**LDH** laktaattidehydrogenaasi

**MCT** monokarboksylaattikuljetin, engl. monocarboxylate transporter

**mTOR** engl. mammalian target of rapamycin

**NK-solut** engl. natural killer cells

**ODD** engl. oxygen-dependent degradation domain

**p53** engl. cellular tumor antigen p53

**PDGF** engl. platelet derived growth factor

**PDH** Puryvaattidehydrogenaasi

**PDK** pyryvaattidehydrogenaasikinaasi

**PHD** prolyylihydroksylaasidomeeni

**ROS** reaktiivinen happilaji, engl. reactive oxygen species

**S1PR1** engl. sphingosine-1-phosphate receptor 1

**TME** syövän mikroympäristö, engl. tumor microenvironment

**TNF- $\alpha$**  Tuumorinekroositekijä alfa, engl. tumor necrosis factor alpha

**VEGF** verisuoniston kasvutekijä, engl. vascular endothelial growth factor

**VHL** Von Hippel-Lindau

# 1 JOHTANTO

Liikunnalla tiedetään olevan positiivisia terveysvaikutuksia, mukaan lukien joidenkin syöpien ennaltaehkäiseminen ja paremmat selviytymisennusteet, joskin tulokset ovat vaihtelevia. Eri syövät voivat olla keskenään hyvinkin erilaisia, mutta niillä on joitain yhteisiä tunnuspiirteitä. Syöpäkasvain muodostuu kehon omista soluista, joiden kasvun säätely on pettänyt. Syövän syntyyn vaikuttaa ympäristö, sattuma ja geneettiset riskitekijät. Siihen, miten liikunta vaikuttaa syöpään, vaikuttaa ainakin syövän tyyppi. En tarkastele tässä tutkielmassa tätä minkään tietyn syövän kannalta tai pyri selittämään eroja syöpien välillä. En myöskään ota tässä tutkielmassa juurikaan huomioon vaikutusten voimakkuutta, vaan keskityn enemmän vaikutusten suuntaan. Liikunnan vaikutukset syöpään esimerkiksi kasvaimen massan tai tilavuuden muutoksina tarkasteltuna tapaavat olla melko vaatimattomia, etenkin ihmisillä ja hoidossa liikunta voi olla mukana lähinnä muiden, tehokkaampien hoitokeinojen rinnalla. Tarkastelen tässä tutkielmassa, miten ja millaisin mekanismein liikunta voi mahdollisesti vaikuttaa syöpäsoluihin ja laajemmin syöpäkasvaimen kudosominaisuuksiin, etenkin syövän mikroympäristöön. Mekanismin selvittäminen voi auttaa selittämään vasteiden vaihtelua, mikä taas voi helpottaa hoidon yksilöintiä. Lisäksi liikunnan vaikutusmekanismien ymmärrys voi olla hyödyllistä lääkekehityksessä.

Syövän mikroympäristöön kuuluu syöpäsolujen itsensä lisäksi ympäröivä kudos ja kudoksen muita muuntumattomia soluja. Mikroympäristön erilaiset ominaisuudet yhdistyvät taudin vaikeusasteeseen. Se on kompleksinen kokonaisuus, ikään kuin pieni ekosysteemi, jossa ilmenee monenlaisia vuorovaikutuksia. Solut vaikuttavat kudokseen ja kudos soluihin. Kudos on solujen kasvuympäristö, jonka ominaisuudet kohdistavat soluihin valintapainetta. Monoklonaaliset syöpäsolut voivat ajan mittaan erilaistua keskenään genotyypiltään ja fenotyypiltään erilaisiksi solupopulaatioiksi. Transformoituneiden solujen lisäksi kudoksessa on muita soluja, jotka vaikuttavat kudoksen ominaisuuksiin, ja joiden välillä on erilaisia keskinäisiä vuorovaikutuksia. Valintapaineiden ja heterogeenisyyden vuoksi koko mikroympäristö on tarkastelemisen arvoinen syöpäkasvaimien toiminnan ymmärtämiseksi ja hoitoja kehitettäessä. Mikroympäristöön kohdentuvia terapioiden, kuten angiogeneesin ja hypoksiasäätelyn inhibiittoreita onkin kehitelty. Liikunnalla on paljon erilaisia fysiologisia vasteita

elimistössä ja osa näistä voi heijastua mikroympäristöön ja siellä olevien solujen fenotyypiin.

Syövän ja liikunnan fysiologia risteää monesta kohdasta, joten mahdollisia vaikutusmekanismeja on useita. Huomiotavia tekijöitä on paljon, eikä niihin kaikkiin ole tässä mahdollista syventyä. Käsittelen tässä tutkielmassa joitain syövän mikroympäristöille yleisiä ominaisuuksia ja miten liikunta voi niihin vaikuttaa. Tarkastelen etenkin liikunnan vaikutuksia kasvainten mikroverenkiertoon, hypoksiaan ja glukoosimetaboliaan. Nämä tekijät ovat klassisia syöpäbiologian tutkimuskohteita, jotka liittyvät läheisesti toisiinsa ja tulevat usein kirjallisuudessa vastaan.

## 2 LIKUNTAFYSILOGIAA

Liikunnalla on elimistössä monenlaisia paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia, jotka voivat olla akuutteja tai kroonisia. Liikunta vaikuttaa muun muassa verenkiertoon, hapenottoon, verensokeriin, kehonkoostumukseen ja immunitettiin. Liikunnan vasteet riippuvat sen tyypistä. Liikunta voi vaihdella kestoltaan ja intensiteetiltään. Karkeasti jaoteltuna puhutaan kestävyys- ja vastusharjoittelusta. Kestävyysliikunta tapahtuu anaerobisen kynnyksen alla eli aerobisesti, jolloin sitä voi jatkaa pitkään. Tutkimuksissa kestävyysliikuntaa on toteutettu esimerkiksi juoksumatoilla tietyllä intensiteetillä, kuten 50–70 % arvioidusta maksimihapenkulutuksesta ( $VO_{2max}$ ista), minkä toteutumisen seurannassa on ihmisillä voitu hyödyntää esimerkiksi sykemittareita (Brown ym. 2018) tai hiirillä juostun matkan pituutta (Betof ym. 2015). Vastusharjoittelussa tarkoituksenmukaista on tehdä työtä aerobisen kynnyksen ylittävällä intensiteetillä, lähempänä maksimaalista voimantuottoa, jolloin toistomäärä ja suorituksen kesto jäävät vähemmäksi. Tutkimuksissa käytetään esimerkiksi kuntosalilaitteita pienehköllä toistomäärällä ja vastusta progressiivisesti lisäämällä (Kamel ym. 2020). Kestävyys- ja vastusharjoittelun vasteet ovat joiltain osin erilaisia.

Lihasten supistumisen mekaaninen stimulus ja lisääntynyt energian tarve ja hapenkulutus ilmenevät mm. lämpönä ja laktaatin lisääntyneenä tuotantona ja toimivat signaaleina keskushermostolle, josta periferiaan lähtevän sympaattisen hermoston aktiivisuus voimistuu. Lisäksi supistumisen vasteena lihaksista erittyy erilaisia myokiineja, joista osan pitoisuus kasvaa verenkierrossa, kun taas toiset toimivat

paikallisemmin. Sympaattinen aktivaatio parantaa liikuntaelimistön suorituskykyä akuutisti. Se mm. tehostaa keuhkotuuletusta, lisää sydämen minuuttitilavuutta ja siten myös systeemistä verenkiertoa. Tavanomaista suurempi osa verenkierrosta ohjautuu liikuntaelimistöön arteriolien läpimitan säätelyllä. Pidemmällä aikavälillä stimuluksen toistuessa verisuonten pinta-ala kasvaa ja verenkuljetus paranee myös verisuonten uudismuodostuksen eli angiogeneesin vaikutuksesta. Etenkin aerobinen kestävyysliikunta lisää VO<sub>2</sub>maxia ja lihaksen kapillaarien tiheyttä (Prior ym. 2015), mikä parantaa lihasten hapensaantia. Liikuntaelimistön perfuusio siis paranee myös kroonisesti harjoittelusta. Hapen suuremman osapaineen ja paremman perfuusion vaikutuksesta lihaskudos saa enemmän happea ja ravintoaineita.

Lihasten ravinnonsaantiin vaikuttaa myös liikunnan vaikutuksesta vapautuvien anti-insulinergisten hormonien, kuten adrenaliinin, noradrenaliinin ja kortisolin kyky lisätä glukoosin vapautumista kudoksista, kuten maksan glykogeenivarastoista ja siten nostaa verensokeria. Verensokeri kuitenkin laskee tavallisesti pian liikunnan jälkeen, koska liikunta lisää lihaksen insuliinisensitiivisyyttä. Insuliini on anabolinen hormoni, jota erittyy verensokerin noustessa esimerkiksi ruokailun jälkeen. Siten sille herkät kudokset, kuten rasva- ja lihaskudos voivat ottaa paljon glukoosia, kun sitä on paljon saatavilla ja säädellä sen määrää veressä. Näissä kudoksissa on paljon glukoosin kuljettimia, kuten GLUT4 (engl. glucose transporter type 4), joiden toiminta on insuliinista riippuvaista. Lisäksi insuliini lisää lihasten haaraketjuisten aminohappojen ottoa. Sekä aerobinen liikunta, että vastusharjoittelu lisäävät lihassolujen GLUT4-ilmenemistä ja glukoosin kuljetusta (Kido ym. 2016). Liikunnan kyky mobilisoida ravintoaineita vereen, ohjata sitä lihaksille ja aktivoida eri tavoin erilaisia kasvua edistäviä signaalintireittejä voi myös muuttaa kehon koostumusta. Etenkin vastusharjoittelu voi lisätä lihaksen anabolista toimintaa ja vähentää proteolyysiä sekä mitofagiaa (Ballarò 2019). Liikunnan paikallisia glukoosiaineenvaihdunnan muutoksia ja anabolista signaalointia supistuvissa lihassoluissa selittää osaltaan insuliinin kaltainen kasvutekijä (engl. insulin like growth factor, IGF-1), jonka pitoisuus lisääntyy etenkin vastusharjoittelussa käytetyssä lihaksessa (Kido ym. 2016). Käyttämätön lihas sen sijaan surkastuu ja menettää voimaa ja hermotusta. Vastusharjoittelulla on siten potentiaalia ylläpitää tai lisätä lihasvoimaa ja hypertrofiaa. Vastusharjoittelun on havaittu lisäävän lihaskasvua myös haimasyöpöpotilailla, joilla syöpä on aiheuttanut kakeksiaa (Kamel ym. 2020). Liikunta voi säädellä verensokeria myös pidemmällä aikavälillä. Se voi vähentää veren paastosokeria ja -insuliinia (Silva ym. 2024).

Lisäksi liikunnassa erittyvillä hormoneilla ja myokiineilla on potentiaalia muokata immuunivasteita. Esimerkiksi verenkierrossa liikunnan vaikutuksesta lisääntyvät interleukiini 6 ja interleukiini 15 (Garneau ym. 2020) osaltaan selittävät liikunnan kykyä säädellä tulehdusta ja immuunisolujen toimintaa. Akuutisti tämä voi voimistaa immuunivasteita. Eräässä tutkimuksessa NK-solut (engl. natural killer cells) lisääntyivät veressä 5,6-kertaiseksi pian maksimisuorituksen jälkeen (Gustafson ym. 2017). Pitkällä aikavälillä liikunta voi laskea inflammatoristen markkerien, TNF-alfan (engl. tumor necrosis factor) ja CRP:n (engl. C-reactive protein) pitoisuuksia veressä (Silva ym. 2024), eli sillä on mahdollisuuksia vähentää systeemistä ja kroonista tulehdusta. Liikunnan vaikutukset immunitettiin ja immunitetin säätely yleisestikin on kuitenkin hyvin monimutkaista ja saattaa olla vaihtelevaa. Joka tapauksessa liikunnan vaikutukset imusolujen määrään veressä ja kudokseen kulkeutumiseen yhdessä tulehduksen säätelyn kanssa ovat relevantteja, kun tarkastellaan miten liikunta vaikuttaa syöpään, sillä syöpäsolut kykenevät immuunievasioon ja voivat aiheuttaa kroonista tulehdusta.

## *2.1 Liikunnan yleiset vaikutukset syöpään*

Liikunnan tunnettuihin terveysvaikutuksiin kuuluu myös joidenkin syöpien ehkäisy, sekä myös syöville altistavien tai niiden ennusteita pahentavien muiden sairauksien ennaltaehkäisy tai lievitys. Fyysistä aktiivisuutta suositellaan syöpäpotilaille mahdollisuuksien mukaan. Liikunnan vaikutukset syöpään ovat kuitenkin vaihtelevia ja niihin vaikuttaa syövän tyyppi. Moore ym. (2015) tutkimus yhdisti dataa 12:sta kohorttitutkimuksesta, ja tarkasteli kyselyiden perusteella arvioidun aktiivisuuden ja eri syöpien riskien välisiä yhteyksiä. Tutkimuksessa oli mukana 1,44 miljoonaa ihmistä ja 26 erityyppistä syöpää. Vapaa-ajan liikunnan ja syöpäriskin välisten korrelaation suunta ja voimakkuus vaihteli syöpätyypin mukaan; liikunta vähensi syöpäriskiä yli 20 %:lla ruokatorven, mahansuun ja kohdunrunгон syövän (endometrium), sekä maksa-, keuhko-, ja munuaissyövän ja myelooisen leukemian tapauksessa, 10-20 %:lla myelooman, paksusuolen syövän, peräsuolisyövän, pään ja kaulan alueen syövän, virtsarakon syövän ja rintasyövän kohdalla, kun taas eturauhassyövän ja pahanlaatuisen melanooman riski päinvastoin kasvoi liikunnan myötä (Moore ym. 2015). Liikunta siis

voi siis mahdollisesti suojata monelta eri syövältä, mutta on myös syöpiä, joiden kanssa se korreloi korkeamman riskin kanssa.

Sen lisäksi, että liikunnalla on terveyshyötyjä, on sen puutteella negatiivisia terveysvaikutuksia. Liikkumaton elämäntyyli korreloi positiivisesti huonompien syöpäennusteiden kanssa munuaissyövän ja virtsarakon syövän kanssa. Lisäksi syöpäkuolleisuus oli lisääntynyttä liikkumattomaksi luokiteltujen joukossa erilaisten keuhkosyövän histologisten alatyyppeiden tapauksessa. Keuhkosyöpäpotilailla oli keskimäärin kontrollia matalampi BMI (engl. body mass index), kun taas munuaissyöpäpotilaiden BMI oli korkeampi. Molempien syöpien ja liikkumattomuuden korrelaatiot säilyivät tilastollisesti merkitsevinä, kun kontrolloitiin BMI ja tupakointi. Liikkumattomuus on siis ilmeisen haitallista näiden syöpien ennusteiden kannalta, eivätkä nämä haitat selity yksinään ylipainolla. (Cannioto ym. 2017).

Epidemiologisten riskejä kartoittavien kohorttitutkimusten lisäksi liikunnan suurempia vaikutuksia kasvaimiin on myös tutkittu. Joissain tutkimuksissa liikunnan on havaittu pienentävän kasvaimia koe-eläimillä (Wulsac ym. 2020, Aveseh ym. 2015, Pedersen ym. 2016), joskin on myös vastaavia tutkimuksia, joissa liikuntaryhmän ja liikkumattomien eläinten kasvainten koossa ei havaittu eroa (Smeda ym. 2017, Schadler ym. 2016) ja joidenkin syöpäsolulinjojen kasvu jopa kiihtyi (Schadler ym. 2016). Ajoittain muutokset kasvaimen massassa tarkoin kontrolloiduissa, jyrksijöillä tehdyissä tutkimuksissa ovat vaikuttavia. Eräissä tutkimuksissa ennen syöpäsolujen injektiota liikkuneiden hiirten kasvaimet kasvoivat keskimäärin 61 %:a vähemmän (Pedersen ym. 2016). Ihmisillä liikunnan vaikutukset saattavat olla huomattavasti vaatimattomampia ja hoidossa liikunta on mukana lähinnä muiden, tehokkaampien hoitojen adjuvanttina ja niiden elämän laatua haittaavia sivuvaikutuksia lieventämässä. Useimmissa tutkimuksissa on keskitytty nimenomaan aerobisen liikuntaan, mutta sitäkin on erityyppistä, ja mm. vapaaehtoisuus, intensiteetti ja kesto voivat vaihdella. Eräissä tutkimuksissa liikunnan ajoitus ja kesto vaikuttivat lopulliseen kasvainmassaan (Vulczak ym. 2020).

Kasvainten kokoon vaikuttaa solujen proliferaation ja apoptoosin suhde. Liikunnan on havaittu lisäävän syöpäsolujen apoptoottista signalointia, kuten kasvunrajoiteproteiinin p53:n (engl. cellular tumor antigen p53) mRNA:ta, ja hiljentävän kasvua edistävää mTOR-signalointia (engl. mammalian target of rapamycin) (Vulczak ym. 2020) ja lisäävän apoptoosia (Betof ym. 2015). On monta mahdollista mekanismia, joilla liikunta

voi vaikuttaa syöpään. Osa näistä vaikutuksista näkyy syövän mikroympäristössä ja syöpäsolujen fenotyypissä. Tässä tutkielmassa keskityn etenkin kasvaimen mikroverenkiertoon, perfuusion, hypoksiaan ja anaerobiseen glykolyysiin. Näihin liittyen sivuan pintapuolisesti liikunnan vaikutuksia inflammaatioon, immuniteettiin ja syöpäkakeksiaan. Syövän mikroympäristö on tarkastelemisen arvoinen, sillä sen ominaisuudet yhdistyvät taudin vaikeusasteeseen.

### 3 SYÖVÄN MIKROYMPÄRISTÖ

Kasvain koostuu elimistön omista soluista, joiden kasvun säätelyn mekanismit ovat pettäneet. Solun muuntumista syöpäsoluksi kutsutaan transnformaatioksi. Kasvun rajoitteista vapautunut solu voi lisääntyä vapaasti, jolloin se klooneineen muodostaa kasvaimen. Syöpäkasvaimeksi kutsutaan pahanlaatuista kasvainta, joka kasvaa ympäröivään terveeseen kudokseen. Transformaatio usein vaatii, että soluun kertyy useita, etenkin kasvunrajoitegeeneihin ja proto-onkogeeneihin kohdistuvia mutaatioita. Pidemmän päälle transformoituneiden solujen geenien aktiivisuuteen ja taudin kuvaan vaikuttaa huomattavasti myös ympäristö ja epigeneettinen säätely. Syövän mikroympäristö (TME, engl. tumor microenvironment) tarkoittaa kasvaimen välitöntä ympäristöä, johon kuuluu alueen solut, strooman soluväliaine ja solun ulkoinen neste ominaisuuksineen. Se on monimutkainen ja dynaaminen kokonaisuus, jossa on paljon erilaisia vuorovaikutuksia. Syöpäsolut ja muut alueella sijaitsevat solut vaikuttavat toiminnallaan ympäristöönsä, ja ympäristö taas vaikuttaa siinä kasvaviin soluihin. Solut esimerkiksi kuluttavat happea ja happamoittavat ympäristöään, ja hapenpuute ja happamuus vastavuoroisesti vaikuttavat solujen geeniekspressioon. Solujen aineenvaihdunnan seurauksena monet TME:n ominaisuuksista voivat poiketa normaalista vastaavasta kudoksesta. Syöpäkasvaimelle tunnusomaisiksi piirteiksi on ehdotettu muun muassa angiogeneettisyyttä, hypoksiaa ja metabolisia muutoksia (Hanahan 2022). Näihin liittyen syöpäkudokseen voi paikoin kertyä laktaattia ja se voi happamoitua.

Nämä ominaisuudet usein korreloivat aggressiivisemmän syövän kanssa ja vaikuttavat toinen toiseensa. Riittämätön verenkierto aiheuttaa hypoksiaa. Hypoksia vaikuttaa

metaboliaan muun muassa lisäämällä glukoosin soluun kuljetusta ja glykolyysiä. Tämä ylläpitää ATP:n tuotantoa ja edesauttaa biosynteesiä. Metabolian tuotteina syntyvä hiilidioksidi ja laktaatti, ja nesteen puutteellinen poisvirtaus aiheuttavat happamoitumista ja voimistavat hypoksista signalointia. Hypoksia ja matala pH muodostavat kudokseen gradientin suhteessa verisuoniin siten, että verisuonten lähellä on happea ja ravinteita paremmin saatavilla, kun taas poispäin edetessä hypoksia ja happamuus lisääntyvät. Metaboliset adaptaatiot ja solukalvon kuljettimien muutokset auttavat syöpäsoluja sietämään TME:n olosuhteita paremmin. Tarpeeksi kaukana olosuhteet ovat kuitenkin niin vihamieliset, että syöpäsolutkin alkavat kuolla ja muodostavat nekroottisia laikkuja (Pennacchietti ym. 2003, Mamede ym. 2005). Verisuonten puute siten rajoittaa syövän kasvua. Angiogeneesiä edistää TME:ssä ainakin hypoksia (Pennacchietti ym. 2003) ja laktaatti (Sonveaux ym. 2012), jolloin ne ongelmaksi muodostuttuaan voivat ratkaista itse itseään palautesäätelyn omaisesti. Angiogeneesi mahdollistaa syövän kasvun huomattavasti suuremmaksi (Naumov ym. 2006). Kun syöpä edelleen leviää kauemmas verisuonista, niiden periferiaan voi muodostua taas uusia hypoksisia alueita. Mikroverenkierto, hypoksia, glykolyysi, laktaatti ja pH siis vaikuttavat toinen toisiinsa, ne yhteiskorreloivat ja voivat muodostaa ikään kuin itseään ruokkivan kehän TME:ssä.

Syöpäkudos voi siis olla hyvin heterogeeninen hapen osapaineen ja pH:n suhteen. Syöpäsolut voivat adaptoitua näihin tavanomaisia paremmin. Kasvaimen alueellinen heterogeenisyys voi edistää solujen välistä monimuotoisuutta, sillä tällöin eri solupopulaatioihin kohdistuu erilainen valintapaine. Valinta ja transformoituneissa soluissa tiheään tapahtuvat mutaatiot edistävät solupopulaatioiden geneettistä eriytymistä. Lisäksi hypoksia voi olla paikoin ajallisesti heterogeenistä, mikä mahdollisesti suosii fenotyypisesti plastisia soluja. Vaihtelu mahdollistaa erilaisia vuorovaikutuksia niiden välillä ja lisää systeemin resilienssiä muutoksille, mikä on hoidon kannalta huono asia. Erilaisilla syöpähoidoilla voidaan havaita alkuun lupaavan remission jälkeen syövän palaaminen entistä aggressiivisempaan, kun hoidoille resistentimmät solut yleistyvät. Hoitoresistenssin muodostumisessa kasvaimen muillakin soluilla kuin syöpäsoluilla itsellään on osuutensa. Mikroympäristön stroomasolut voivat aiheuttaa hoitoresistenssiä toiminnallaan (Straussman ym. 2012). Heterogeenisyys saattaa siis liittyä syövän aggressiivisyyteen.

Metastoituminen on olennainen asia syövän hoitoennusteille ja moni mainituista TME:n ominaisuuksista voi eri tavoin edistää sitä. Suuri osa syöpäkuolemista on nimenomaan etäpesäkkeiden, eikä suoraan primaarikasvaimen aiheuttamia. Primaarikasvaimesta irronneet solut leviävät muualle elimistöön verenkierron tai lymfaattisen kierron välityksellä, joten angiogeneesi voi edistää metastoitumista. Metastoitumisen alkuvaiheissa solujen invasiivisuus ja motiliteetti paranee EMT:ksi (engl. epithelial to mesenchymal transition) kutsutussa prosessissa, jossa epiteelityyppisen solun geeniekspressiossa tapahtuu koordinoituja muutoksia, jolloin solu alkaa muistuttamaan enemmän mesenkymaalista solua. Fenotyypissä näkyviin morfologisiin muutoksiin kuuluu mm. liikkumista mahdollistavien filopodien solusta kuroutumista ja lisääntyntä motiliteettia (Pennacchietti ym. 2003). Syövän potentiaalia metastoitumiseen tutkitaan mm. tarkkailemalla verestä kiertävien kasvainsolujen määrää ja mittaamalla epiteliaalisten ja mesenkymaalisten markkereiden muutoksia. Monet näistä muutoksista ovat epigeneettisesti säädeltyjä, joten ympäristön olosuhteiden vaikutus EMT-prosessin käynnistymiseen on huomattava. Mikroympäristössä EMT:tä lisää ainakin hypoksia (Pennacchietti ym. 2003), hyperglykemia (Kang 2024) ja TME:n ei-transformoituneet solut, kuten makrofagit ja stroomasolut. Makrofagit voivat edistävät angiogeneesiä ja lisätä syövän invasiivisyyttä erittämällä solun ulkoista matriksia pilkkovia metalloproteaseja (Cardoso ym. 2015), jolloin syöpäsolut saavat tilaa lisääntyä ja infiltroitua ympäröivään kudokseen. Stroomasolut taas voivat erittää HGF:ää (engl. hepatocyte growth factor) (Straussman ym. 2012), joka syöpäsolun HGF-reseptoriin sitoutumalla edistää sen EMT:tä. Näin muutkin TME:n solut, kuin syöpäsolut, voivat vaikuttaa taudin etenemiseen.

Kasvaimen sisäisen vaihtelun lisäksi eri syöpätyypit ovat erilaisia, eikä yhden syövän tapauksessa havaittavia tuloksia välttämättä voi ekstrapoloida muun tyyppisiin syöpiin. Syöpäsolutyypeissä on vaihtelua mm. niiden kyvyssä angiogeneesiin (Naumov ym. 2006), hypoksiasäätelyn mekanismeissa (Raval ym. 2005) ja sen vaikutuksissa solujen jakautumisen nopeuteen (Sufian ym. 2023). Ilmaisuu vaatii yleistämistä, ja lähes jokaiseen syöpää koskevan lauseen johonkin väliin voisi lisätä väitteen koskevan vain joitain syöpäsoluja.

## 4 HYPOKSIA

Soluilla on omat optiminsa ja sietoalueensa hapen osapaineen suhteen, joten hapen osapaineen lasku vaatii sopeumia. Sopeumat voivat ylläpitää solun toimintaa vähähappisissa olosuhteissa tai parantaa kudoksen hapensaantia. Hypoksia lisää mm. glukoosin kuljetuksen tehoa, glykolyysiä, erytropoieesia, angiogeneesiä ja kapasiteettia soluliman pH:n säätelyyn. Hypoksiasäätely on siis osa normaalien solujen toimintaa, mutta syöpäsoluissa se voi olla voimistunutta hypoksiasta riippumatta ja kasvaimen sisäisen hypoksian takia. Hypoksiasignaalointi yhdistyy huonompiin hoidon ennusteisiin esimerkiksi rintasyövässä (Schindl ym. 2002, Inna Serganova ym. 2018). Vaikka hypoksia korreloi negatiivisesti, ei se tarkoita, että syöpäsolut kasvaisivat paremmin hypoksisissa olosuhteissa. Se, kuinka paljon hypoksia vaikuttaa solujen kasvunopeuteen, riippuu solulinjasta, mutta syöpäsolujenkin proliferaation on havaittu olevan hitaampaa hypoksiassa ja vaihtelevissa happipitoisuuksissa kuin normoksisissa oloissa (Sufian ym. 2023). Tarpeeksi matalassa hapen osapaineessa syöpäsolut kuolevat ja kasvaimessa voidaan havaita nekroottisia laikkuja (Mamede ym. 2005). Syöpäsolut kuitenkin voivat sopeutua sietämään hypoksiaa ja hypoksiasignaalointi laukaisemiensa prosessien kanssa monella tapaa edistää syövän progressiota.

### 4.1 *Hypoksiavasteiden säätely*

#### 4.1.1 Hypoksian indusoima tekijä HIF-1

HIF-1 (engl. hypoxia-inducible factor) on transkriptiofaktori, joka säätelee useita vasteita hypoksiaan. Hapen osapaineen lasku solulimassa lisää HIF-1 aktiivisuutta. HIF-1 proteiini koostuu kahdesta alayksiköstä, HIF-1 $\alpha$  ja HIF-1 $\beta$ . Toiminnallisessa muodossaan, heterodimeerinä HIF-1 voi tumassa kiinnittyä geenien promoottorialueille, joissa on HRE-alueita (engl. hypoxia responsive elements), säätelemään lukuisien kohdegeeniensä transkriptiota. Näiden geenien tuotteisiin kuuluu mm. angiogeneesiä indusoiva VEGF (vascular endothelial growth factor), glukoosin kuljetusta lisäävä GLUT1 (Liu ym. 2011), glykolyysiä edistävä HK-II (Kim ym. 2006), laktaatin tuotantoa lisäävä LDH-A (Serganova ym. 2018) ja sytosolia happamoitumiselta suojaava CA IX (Sufian ym. 2018). Yhteisen säätelyn ansiosta vasteet ilmenevät koordinoitusti. Tämä on monesta syystä tärkeää. Esimerkiksi yksittäisen glykolyyttisen

entsyymien lisääminen saattaisi olla hyödytöntä ilman reaktiosarjan muita entsyymeitä tai lähtöaineen riittävää saantia. HIF-1:n määrän säätely perustuu HIF-1 $\alpha$ :n tuotannon ja hajotuksen tasapainoon, kun taas HIF-1 $\beta$ -alayksikköä ilmennetään jatkuvasti. Kun HIF-1 $\alpha$ :a on vähemmän, HIF-1:stä muodostuu vähemmän. HIF-1 $\alpha$ :n hajotus on hapesta riippuvaa. Siihen kuuluu domeeni, ODD (engl. oxygen-dependent degradation domain), joka on proliinitähteidensä hydroksylaation jälkeen Von Hippel-Lindau-kompleksin (VHL) tunnistettavissa. ODD:hen sitouduttuaan VHL-kompleksi ubikitinyloi HIF-1 $\alpha$ :n ja ohjaa sen proteosomaaliseen hajotukseen. Hajotus on hapesta riippuvaa, sillä ODD:n hydroksyloivat entsyymit, prolyylihydroksylaasien (PHD) geeniperheen jäsenet tarvitsevat happea toimiakseen. Normoksisissa soluolosuhteissa HIF-1 $\alpha$  siis hajotetaan nopeammin ja signaalointi estyy. Hapen osapaineen laskiessa nämä PHD:t inaktivoituvat ja HIF-1-signaalointi voimistuu. Myös VHL:ien pitoisuuden väheneminen vaikuttaa HIF-1-signaalointiin. Hypoksiassa VHL-isomuotojen, p25:n ja p19:n pitoisuus laskee transkription jälkeisillä mekanismeilla ja HIF:n kohdegeenien tuotteiden, kuten GLUT1:n (Engl. glucose transporter 1) pitoisuudet vastavuoroisesti kasvavat (Liu ym. 2011).

#### 4.1.2 HIF-1 ilmeneminen syöpäkasvaimissa

HIF-1 $\alpha$ :n yli-ilmeneminen on yleistä syöpäkasvaimissa ja se korreloi huonompien ennusteiden kanssa (Serganova ym. 2018). Se muun muassa edistää kasvaimen angiogeneesiä, glukoosimetaboliaa ja auttaa pitämään pH:n sopivalla alueella. Tämän lisäksi se lisää solujen motiliteettiä ja invasiivisuutta (Pennacchiotti ym. 2003). HIF-1 lisää EMT:tä edistävän HGF-reseptorin transkriptiota ja siten herkistää solut HGF:lle ja voimistaa synergistisesti sen EMT:tä edistävää vaikutusta (Pennacchiotti ym. 2003). Näin HIF-signaalointi voi edistää syövän metastoitumista. Hypoksia voi myös edistää syöpäsolujen immuunievaasiota. In vitro keuhkosityöpäsolujen altistaminen hypoksialle vähensi HLA-I-luokan (engl. human leukocyte antigen) proteiinien ilmenemistä niiden pinnalla, eli se voi lisätä immuunievaasiota (Koukourakis ym. 2022). Hypoksiasäätely siis edistää syövän progressiota monella tavalla, minkä takia sen inhibiittori on tutkittu hoitojen kehittämiseksi. Eturauhassyövän mallihiirillä HIF-1 $\alpha$ -inhibiittori lisäsi neoplasisten solujen apoptoosia, ja sen käytön seurauksena hypoksista eturauhassyöpää kantaneiden hiirten eturauhanen kutistui 40 %. (Abu El Maaty ym. 2022). Naturessa 2023 julkaistun katsauksen (Yuan ym. 2023) mukaan viisi HIF-inhibiittoria on ihmisillä syövän hoidossa sovellettuna edennyt lääkekehitystutkimuksissa faasiin III asti. VHL-

taudin aiheuttamiin kasvaimiin on hyväksytty HIF-2 $\alpha$ :n inhibiittori. Hypoksiasignaloinnin hiljentäminen siis näyttäisi olevan toimiva strategia ja ainakin joissain syövissä tavoitteenmukaista.

Syöpäkasvaimen hypoksiasignaloinnin hiljennys on mahdollista myös hypoksiaa vähentämällä, sillä monessa kasvaimessa hypoksia selittää sen ilmenemistä. HIF:n ja sen kohdegeenien ilmenemisen on havaittu mukailevan hypoksiagradiattia (Pennacchietti ym. 2003, Mamede ym. 2005), mutta koska sen ja sen kohdegeenien ilmenemiseen vaikuttaa muutkin tekijät, asia ei aina ole näin suoraviivainen. Vaikka yleensä HIF määrän kasvu johtaa GLUT1 ilmenemisen kasvuun, niin eräässä tutkimuksessa GLUT1 ilmeni sen sijaan runsaampana nimenomaan hapekkailla alueilla (Mayer ym. 2014). Monissa syöpäsolulinjoissa HIF-1 $\alpha$  ilmeneminen johtuu hypoksiasta, eikä sitä havaita normoksisissa oloissa. Yhdessä tutkimuksessa käytetyissä munasarja-, keuhko-, maksa-, ja paksusuolisyöpäsolulinjoissa ilmenemistä ei havaittu normoksisissa oloissa, kun taas useimmissa haimasyöpäsolulinjoissa HIF-1 $\alpha$  ilmeni jatkuvasti normoksiassakin (Akakura ym. 2001). Myös silloin, kun HIF-1 $\alpha$ :n ilmeneminen on solulinjassa muista syistä johtuvaa, on hypoksian vähentäminen luultavasti tavoitteen mukaista, sillä näillä soluilla on hypoksiassa kilpailuetu. Jatkuvasti HIF-1 $\alpha$ :a ilmentävien syöpäsolujen on havaittu selviävän hypoksiassa paremmin, kuin vasta hypoksiavasteena HIF-1 $\alpha$ :a ilmentävien (Akakura ym. 2001).

Hapen osapaineen lisäksi HIF-signalointiin vaikuttaa myös muut tekijät. Insuliini lisää HIF-1 $\alpha$ :n translaatiota (Iqbal ym. 2013). Laktaatti taas vaikuttaa translaation jälkeisillä mekanismeilla, sillä se voi voimistaa endoteelisolujen HIF-1 signalointia indusoimalla PHD:iden inaktivaatiota myös normoksisissa oloissa (Sonveaux ym. 2012). VHL-kasvunrajoitegeeniin kohdistuvat mutaatiot aiheuttavat VHL-tautia, missä erilaisten kasvaimien riski on huomattavasti korkeampi. HIF-1:n ja sen kohdegeenien lisääntynyt ilmeneminen siis voi olla geneettistäkin. Ylipäätään hypoksiasäätely on paljon edellä esitettyä monimutkaisempaa ja vaihtelevampaa. Sitä monimutkaistaa muun muassa HIF:n alfa-alyksikön isomuodot, joiden funktiot ovat osittain muttei täysin päällekkäisiä ja joiden ilmenemisen vaikutukset kasvaimen kasvuun ja muuhun toimintaan, kuten angiogeneesiin, voivat riippua kontekstista, kuten solutyypistä (Raval ym. 2005). Lisäksi yhden isomuodon inhibitio voi lisätä toisen ilmenemistä (Carroll ym. 2006). Myös PHD-perheen eri isoentsyymien merkitys kasvaimen kasvuun voi olla

erilainen; PHD1, PHD2 ja PHD3 inhibitiolla on havaittu keskenään eriäviä vaikutuksia paksusuolensyövän kasvainten kasvuun, ja näidenkin kohdalla se, missä solutyypeissä ne ovat aktiivisia vaikuttavat (Kennel ym. 2022).

#### *4.2 Liikunnan vaikutukset kasvaimen hypoksiaan*

Kasvaimessa havaittavan HIF-signaloinnin vähentäminen on mahdollista jossain määrin myös liikunnalla. Liikunnan on havaittu vähentävän HIF-1 $\alpha$ :n mRNA:ta Ewingin sarkoomakudoksessa hiirimalleilla (Morrel ym. 2019), kuten myös eturauhassyövän hiirimalleilla (McCullough ym. 2014). Hypoksian on havaittu myös vähenevän rintasyövän hiirimalleilla liikunnan vaikutuksesta (Betof ym. 2015). Kuitenkin vastaavaa rintasyöpäsolulinjaa hiirillä käyttäneessä tutkimuksessa havaittiin lisääntynyt HIF-1 $\alpha$ :n transkriptio (Vulczak ym. 2020). Transkriptien määrää tarkasteltaessa kuitenkin translaation jälkeisen säätelyn ja muun säätelyn takia on vaikea sanoa, näkyykö muutokset transkriptiossa aina yksi yhteen HIF-1:n proteiinimäärässä. Vulczak ym. (2020) tutkimuksessa tarkastelluista HIF-1:n tunneituista kohdegeeneistä osan transkriptio lisääntyi HIF-1 $\alpha$ :n mRNA:n määrän tavoin, mutta joidenkin ei. Liikuntaan liittyvät muutokset kasvaimen HIF-1 $\alpha$ :n määrässä todennäköisesti johtuvat pääasiassa hypoksian vähenemisestä, mutta liikunta voi myös vähentää veren paastoinsuliinia, joka voi myös lisätä HIF-1 $\alpha$ :n transkriptiota. Hypoksian vähenemisen seurauksiin palaan muiden TME:n ominaisuuksien yhteydessä.

HIF-inhibitio ja sen väheneminen hypoksiaa vähentämällä eriävät sen puoleen, että ensimmäisessä tapauksessa hypoksia ei vähene, mutta mekanismi hiljennetään, kun taas jälkimmäisessä ympäristön muutos hiljentää signalointia, jolloin signaloinnin hiljeneminen voi olla adaptaatio uuteen ympäristöön. Muutos itsessään voisi kuitenkin olla terveyttä edistävä tapahtuessaan normalisoivaan suuntaan. Hypoksian väheneminen voi vähentää kasvaimen sisäistä heterogeenisyyttä, ja kun olosuhteet ovat normaalien solujen toiminnalle suotuisimmat, muut solut, kuten immuunisolut, voivat toimia kudoksessa paremmin. Toisaalta hapen saanti voi parantaa syöpäsolujen kasvuoloja, koska proliferaatio on useassa syöpäsolulinjassa havaittu in vitro normoksisissa oloissa nopeammaksi (Sufian ym. 2023). Hypoksian väheneminen voi tosin vaikuttaa monipuolisemmin, kuin yksittäisen molekyylin spesifi inhibitio. Hypoksinen stressi

ilmenee muillakin tavoilla, kuin HIF-1:n indusoimalla säätelyllä ja saattaa olla prognoosia ajatellen haitallista. Esimerkiksi hypoksiasignaaloinnissa HIF-1:n ylävirrassa oleva PDH voi hydroksylaatiolla vähentää myös kasvua joissain yhteyksissä rajoittavan FOXO3a-proteiinin (engl. forkhead box O3) vakautta (Zheng ym. 2014). Joka tapauksessa ainakin joidenkin syöpien sisäisen hypoksian on havaittu vähenevän liikunnan vaikutuksesta (Morrel. ym. 2019). Liikunta voi vähentää hypoksiaa kasvaimen perfuusiota lisäämällä (Morrel ym. 2019)

## 5 VERENKIERTO

### 5.1 *Angiogeneesi*

Erilaiset kasvutekijät vaikuttavat verisuonen sisäpintaa verhoaviin endoteelisoluihin, ja saavat ne kasvamaan ja jakaantumaan siten, että olemassa olevasta verisuonesta kuroutuu uusi haara. Kasvua edistäviä tekijöitä on paljon. Niihin kuuluu mm. VEGF, bFGF (engl. basic fibroblast growth factor) ja PDGF (engl. platelet derived growth factor). Lisäksi on kasvua estäviä tekijöitä, kuten trombospondiini-1. Kasvutekijöiden sopiva määrä kudoksessa ja verenkierrossa sekä oikea yhdistelmä erilaisia kasvutekijöitä on keskeistä oikeanlaisten verisuonten muodostukselle, joka on tavallisesti tarkoin koordinoitua ja tapahtuu tarpeen mukaan. Esimerkiksi kudoksen lisääntynyt hapen tarve voi toimia signaalina uusien verisuonten muodostukselle. HIF-1 lisää ainakin angiogeneesille keskeisen VEGF:n tuotantoa. Kasvutekijöiden kudokseen muodostama gradientti ohjaa endoteeliä kasvamaan hypoksista aluetta kohti. Useiden solutyypin koordinoitun toiminnan ja erilaisten kasvutekijöiden vuorovaikutuksesta muodostuvat verisuonet suuntautuvat siten, että kuljetus on tehokasta ja ne ovat rakenteeltaan hierarkkisia, eli haarautuvat läpimitaltaan pienemmiksi. Kehityksen tarkan säätelyn ansiosta ne ovat myös rakenteeltaan tehtävänsä mukaisia, eli niissä on sopiva permeabiliteetti.

#### 5.1.1 Kasvaimen angiogeneesi

Syöpäkasvaimissa voi olla runsas, mutta poikkeava mikroverenkierto. Niille on yleistä runsas VEGF:n ilmeneminen, jota on havaittu esimerkiksi erilaisissa haimasyöpäsolulinjoissa (Wey ym. 2004). Kasvaimen verisuonet voivat olla silminkin nähden epätavallisia. Ne voivat olla poikkeavia morfologialtaan, organisaatioltaan ja tiheydeltään. Ne eivät välttämättä kasva järkevään suuntaan, noudata tyypillistä hierarkkista rakennetta tai vastaa läpäisevyydeltäänkään normaalikudoksen hiussuonia. Kasvaimen kasvu on mahdollista vain tiettyyn pisteeseen asti ilman angiogeneesiä. Solujen kyky indusoida angiogeneesiä on vaihtelevaa, ja ei-angiogeeniset kasvaimet voivat säilyä pienikokoisina primaarikasvaimina pitkiäkin aikoja (Naumov ym. 2006). Joidenkin syöpätyyppien kohdalla puhutaan angiogeenisestä switchistä, jolloin solut kehittävät kyvyn indusoida verisuonten kasvua. Ei-angiogeeninen syöpä voi kehittää kyvyn indusoida verisuonten kasvua esimerkiksi alkamalla erittämään enemmän bFGF:ää ja vähemmän trombospondiini-1:stä (Naumov ym. 2006). Angiogeneesi lisää kudoksen energia-aineiden ja hapen saantia ja siten laajentaa kasvaimen elinkelpoista aluetta. Se voi myös lisätä syövän potentiaalia metastoitua. Tiheämmän verisuonituksen myötä intravasaation todennäköisyys kasvaa. Angiogeneesin endoteelisolujen reseptoreihin sitoutumalla indusoimisen lisäksi VEGF saattaa edistää metastoitumista sitoutumalla syöpäsoluissa itsessään ilmeneviin reseptoreihin. Haimasyöpäsolujen on havaittu ilmentävän VEGF-reseptoreita, joiden aktivaatio lisää solujen migraatiota (Wey ym. 2004). Koska VEGF voi edistää syövän progressiota monella tapaa, sen inhibiittoreita on tutkittu syövän hoitamiseen.

Hypoksia ja TME:n muut tekijät lisäävät syövän angiogeneettisten tekijöiden erityistä ja endoteelisolujen herkkyyttä niille. Tämän lisäksi glykolyyttisten syöpäsolujen tuottama laktaatti edistää angiogeneesiä inhiboimalla ei-hypoksisten endoteelisolujen PHD2-aktiivisuutta ja siten stabiloimalla niissä HIF- $\alpha$ :aa hapen osapaineesta riippumattomalla mekanismilla (Sonveaux ym. 2012). Tässä in vitro tutkimuksessa laktaatti, ja siitä prosessoitava pyruvaatti vaikuttivat endoteelisolujen VEGF-reseptorien määrään sitä lisäämällä, mikä lisää niiden herkkyyttä VEGF:lle. Samanaikaisesti bFGF:n pitoisuuden havaittiin kolminkertaistuneen näissä endoteelisoluissa (Sonveaux ym. 2012). Verisuonituksen puutteellisuus ja siitä johtuva hapen puute kasvaimelle ongelmaksi muodostuttuaan siis tavallaan voi ratkaista itse itseään ikään kuin palautesäätelyllä TME:n olosuhteiden vaikutuksesta, mutta myös solun ominaisuudet, kuten solulinja ja erilaiset mutaatiot vaikuttavat asiaan.

### 5.1.2 Kasvaimen verisuonten läpäisevyys

Verisuonten läpäisevyys on valikoivaa ja syöpäkasvaimissa sekin on poikkeavaa. Syöpäkasvainkudoksen verisuonet voivat olla hyperpermeaabeleita, eli tavanomaista läpäisevämpiä, jolloin ne vuotavat kudokseen (Naumov ym. 2006; Morrell ym. 2019). Tällöin neste voi paikoittain kertyä ja kasvattaa hydrostaattista painetta. Toisaalta esimerkiksi joidenkin imusolujen suhteen suonten permeabiliteetti voi päinvastoin vähentyä. Immunisolujen pääsy verisuonesta kudokseen riippuu verisuonen endoteelin adheesiomolekyyleistä, joihin kiinnittyminen hidastaa niiden liikettä veren mukana ja on tärkeä askel kudokseen infiltroinnissa. VEGF vaikuttaa verisuonten kasvun ja kehityksen lisäksi verisuonten permeabilitettiin ja adheesiomolekyyleihin. In vivo, VEGF:n on havaittu vähentävän leukosyyttien adheesiota verisuonten seinämiin ja infiltraatiota seinämän läpi kudokseen (Tromp ym. 2000). Näin VEGF saattaa hapen ja ravinteiden saannin edistämisen lisäksi edistää etenkin hypoksisten ja angiogeneettisten syöpäsolujen immuunievaasiota.

## 5.2 *Liikunnan vaikutukset kasvaimen verenkiertoon*

Liikunta lisää akuutisti systeemistä verenkiertoa ja vaikuttaa sen jakautumiseen eri kudoksiin. Myös joidenkin kasvaimien verenkierron on havaittu lisääntyvän liikunnan vaikutuksesta (McCullough ym. 2014, Betof ym. 2015, Morrell ym. 2019). McCullough ym. (2014) tutkimuksessa juoksupyörässä vapaaehtoisesti juoksevien eturauhassyöpämallirottien veren virtaus kasvainkudokseen kaksinkertaistui ja vähensi siellä vallitsevaa hypoksiaa verrattuna liikkumattomiin rottiiin. Liikunnan akuutit vasteet verenkiertoon, miten se vaikuttaa eri syöpien verenkiertoon ja miten tämä ajoittuu liikuntaan nähden, on hyödyllistä tietoa kemoterapian optimoimiseksi, koska se voi lisätä kemoterapiassa käytettyjen aineiden pääsyä kohdekudokseen. Kemoterapian ja liikunnan yhteisvaikutus rintasyöpämallihiirten kasvaimiin oli nimittäin suurempi kuin kemoterapian yksinään, eli kasvaimen kasvu hidastui enemmän (Betof ym. 2015).

Doksorubiinin ja teholtaan kohtalaisen aerobisen liikunnan yhteisvaikutuksesta nähtiin pienempiä kasvaimia, kuin pelkällä doksorubiinilla hoidettaessa (Morrell ym. 2019). Tässä doksorubiinin kuljetus syöpäkudokseen voimistui ilman, että se olisi lisääntynyt muissa kudoksissa (Morrell ym. 2019). Jopa sellaisissa syövässä, joissa liikunnan ei havaittu hidastavan kasvaimen kasvua ja jopa lisäävän sitä, on aerobisen liikunnan havaittu kuitenkin tehostavan kemoterapian vaikutuksia (Schadler ym. 2016).

Proapoptoottisen signaloinnin voimistumista liikunnan vaikutuksesta voi selittää hypoksian väheneminen, mutta sen lisäksi liikunta vaikuttaa immunitettiin. Perfuusion lisääntyminen ja endoteelin normalisoituminen voivat parantaa myös immuunisolujen pääsyä kudokseen. Liikunta voi lisätä NK-solujen infiltraatiota syöpäkudokseen, mikä myös korreloi pienemmän kasvaintaakan kanssa viidellä eri hiirimallilla (Pedersen ym. 2016). Tässä tutkijat arvioivat imusoluista etenkin NK-solujen selittävän kasvainten kasvun hidastumista, sillä hiiret, jotka on tehty kykenemättömiksi tuottamaan T-soluja, hyötyivät liikunnasta yhtä lailla. Tämä NK-solujen korostuminen sytotoksisten CD8-positiivisten T-solujen edelle on johdonmukaista sen kanssa, että jotkin syöväet voivat välttää immuunideteksiota HLA-I-luokan kompleksien ilmenemisen vähenemisellä (Koukourakis ym. 2022). Melanoomapotilailla, joilla nähdään merkkejä NK-solujen infiltraatiosta kudokseen on parempi eloonjäämisennuste, ja vaikutuksen on havaittu olevan voimakkaampi NK-soluja stimuloivan IL-15-sytokiinin läsnä ollessa (Cursors ym. 2019). IL-15 pitoisuuden on havaittu lisääntyvän verenkierrossa liikunnan vaikutuksesta (Garneau ym. 2020). Myokiinien kohdalla vasteen voimakkuus, yhteisvaikutukset ja se, onko tulehdusreaktio akuutti vai krooninen, voi vaikuttaa lopputulokseen. Liikunnan vaikutuksesta erittyvät myokiinit ja hormonit voivat myös lisätä imusolujen määrää veressä. Eräässä tutkimuksessa NK-solut lisääntyivät veressä 5,6-kertaiseksi pian maksimisuorituksen jälkeen (Gustafson ym. 2017). Tässä tutkimuksessa verrattiin lisäksi maksimaalisen suorituksen ja kestävyysharjoittelun eroa, sekä pohjakunnan vaikutusta. Pohjakunto ei vaikuttanut leukosyyttien lisääntymiseen veressä liikunnan vaikutuksesta, kun taas maksimaalinen suoritus lisäsi NK-soluja voimakkaammin kuin kestävyysharjoittelu.

Pidemmällä aikavälillä liikunta vaikuttaa verisuonten kasvuun. Etenkin kestävyysliikunta lisää lihasten mikroverenkierron tiheyttä lisääntyneen hapentarpeen ja laktaatin vaikutuksesta. Liikunta lisää VEGF:n määrää ja sen on havaittu lisäävän myös

kasvaimen VEGF-pitoisuutta. Tämä on sikäli huolestuttavaa, että VEGF voi edistää syövän progressiota usealla tavalla. Kuitenkin liikunnan vaikutus kasvaimen verisuoniin näyttää olevan lähinnä normalisoiva (Schadler ym. 2016, Betof ym. 2015, Morrell ym. 2019). Kohtalaisen intensiteetin aerobisen liikunnan on havaittu vähentävän hyperpermeaabelien suonten osuutta Ewingin sarkooman hiirimalleilla (Morrell ym. 2019). Samassa tutkimuksessa havaittiin liikkuvien ja verrokkien välillä eroja permeabiliteettiin vaikuttavien reseptorien määrissä; liikkuvien hiirten endoteelisolujen ja perisytyttien pinnalla ilmeni enemmän S1PR1- (engl. sphingosine-1-phosphate receptor 1) ja vähemmän S1PR2-molekyylejä. Verisuonten permeabiliteetti oli korkeampi S1PR1:n suhteen poistogeenisillä hiirillä, ja S1PR1-positiivisten solujen istutus näihin hiiriin normalisoi verisuonitusta (Akhter ym. 2012), joten endoteelisolujen reseptorikoostumuksen muutokset voivat siis olla eräs liikunnan mekanismeista normalisoida verenkiertoa. Endoteelin normalisoituminen liikunnan vaikutuksesta on yhdistetty kasvaimen runsaamman apoptoosin ja vähemmän kasvun kanssa (Betof ym. 2015).

Angiogeneesiin ja perfuusioon liittyen myös metastoituminen on tarkastelemisen arvoinen asia. On hankala arvioida miten esimerkiksi permeabiliteetin muutokset vaikuttavat syöpäsolujen intravasaatioon. Hypoksian väheneminen voi vähentää metastoitumista ja VEGF:n määrän kasvu lisätä sitä. Tietysti nämä tekijät ovat dynaamisia ja vaikuttavat toisiinsa, eikä liikunnan vasteet näihin ole aina samanlaisia. Ylipäätään on mahdollista keksiä perusteita arvioida liikunnan vaikuttavan kumpaan tahansa suuntaan. Käytännössä näyttö onkin vaihtelevaa. Yhdessä tutkimuksessa hiirten vapaaehtoisella aerobisella liikunnalla ei havaittu mitään vaikutuksia rintasyöpäkasvainten kasvuun, mutta sen havaittiin lisäävän sen metastaasien määrää keuhkoissa (Smeda ym. 2017). Toisessa vastaavasti toteutetussa hiiritutkimuksessa aerobinen liikunta taas vähensi melanoomasolujen metastoitumista keuhkoihin silmännähtävästi (Pedersen ym. 2016). Ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa taas liikunta vähensi kiertävien kasvainsolujen määrää (Brown ym. 2018). On siis vaikea sanoa, miten liikunnan indusoima angiogeneesi vaikuttaa syövän todennäköisyyteen metastoitua. Eri tyyppisten syöpien taipumus metastoitua, ja se mihin ne muodostavat tyypillisimmin etäpesäkkeitä, vaihtelee, joten tämä voi riippua syövän tyypistäkin. Lisäksi metastoitumiseen vaikuttaa muutkin tekijät, kuten esimerkiksi glukoosin saatavuus.

## 6 GLUKOOSIMETABOLIA

### 6.1 Syöpäsolujen glykolyysi

Syöpäsolu voi ottaa glukoosia runsaasti ympäristöstään ja alkaa tuottamaan suuremman osan energiastaan oksidatiivisen fosforylaation sijaan glykolyttisesti. Siirtymää oksidatiivisesta glykolyttiseksi kutsutaan Warburg-efektiksi. Solut eivät kuitenkaan menetä kykyään oksidatiiviseen fosforylaatioon, vaan lähinnä näiden prosessien osuudet muuttuvat, eikä muutoksen aste välttämättä ole sama kasvaimen eri solupopulaatioiden välillä. Sen sijaan, heterogeenisyyteen palatakseni, voi kasvaimeen muodostua myös ATP-tuotannon suhteen vaihtelevia solupopulaatiota. Nämä solupopulaatiot voivat myös vuoro vaikuttaa keskenään, ja ajoittain eriävät strategiat energiantuotannossa voivat olla komplementaarisia. Glykolyysin voimistuminen on looginen vaste hypoksiaan, sillä se mahdollistaa anaerobisen energiantuotannon. Syöpäsolujen glykolyysi voi kuitenkin voimistua myös hypoksiasta riippumatta. Usein puhutaankin aerobisesta glykolyysistä, kun halutaan korostaa ei-hypoksisten syöpäsolujen glykolyttistä aktiivisuutta. Tässä keskityn etenkin hypoksisten solujen glykolyysiin.

Glykolyysiä edistää glukoosin suurempi kuljetus, glykolyttisten entsyymien suurempi määrä, oksidatiivisen fosforylaation inhibitio sekä reaktiotuotteen tehokas solusta poistaminen. Hypoksiassa nämä kaikki voimistuvat samanaikaisesti, jokseenkin keskenään koordinoitusti ainakin osittain yhteisen säätelyn takia. Anaerobisuuden lisäksi glykolyysi on nopea tapa tuottaa ATP:tä. Energiantuotanto on tosin tehotonta glukoosimolekyylillä kohden silloin kun aerobisen energiantuotannon sijaan puryvaatti muokataan laktaatiksi ja kuljetetaan ulos solusta, joten ATP-tuotannon ylläpito hypoksiassa tarvitsee paljon glukoosia. Aerobisen ATP-tuotannon hiljentämisellä on kuitenkin omat etunsa, sillä se aiheuttaa oksidatiivista stressiä, eikä liiasta ATP:stä ole hyötyä, sillä se säätelee negatiivisesti tuotantoaan glykolyysiä inhiboimalla. Glykolyysillä on energian tuotannon lisäksi muita etuja, sillä glukoosista ja glykolyysin useiden reaktioiden erilaisista välituotteista voidaan vaihtoehtoisilla reaktioilla tuottaa kasvulle ja jakautumiselle välttämättömiä aineita. Glykolyysin ohella esimerkiksi pentoosifosfaattitie, polyolitie ja O-GlcNA-syylaatio voimistuvat glukoosin lisääntyneestä kuljetuksesta. Näiden reaktioiden aktivaatio lisää syöpäsolujen proliferaatiota ja

motiliteettia. Näiden toiminta voi korostua entisestään hyperglykemiassa, jolle syöpäsolut voivat olla tavanomaisia kudoksia vähemmän herkkiä. Oksidatiiviselle fosforylaatiolle vaihtoehtoisesti laktaattifermentaatio lisääntyy. Laktaatin tuotanto ja solusta poisto ylläpitää glykolyysiä ja happamoittaa mikroympäristöä. Lisäksi sillä on erilaisia funktioita kasvaimen mikroympäristössä.

### 6.1.1 Glukoosin soluun kuljetus

Syöpäsolujen tehokas glukoosin kuljetus on pitkään tunnettu ilmiö, jota hyödynnetään muun muassa syöpäkasvaimien kuvantamisessa. Elimistössä on erilaisia kuljettimia glukoosille, ja näiden kuljettimien erilainen ilmeneminen eri kudoksissa mahdollistaa glukoosin jakautumisen kudosten välillä tarpeen ja ravintotilanteen mukaan. Näistä kuljettimista etenkin insuliinista riippumattomat GLUT1-kuljettimet on yhdistetty syöpään. Tavallisesti nämä kuljettimet ilmenevät erityisen runsaina muun muassa hermostossa ja vastaavissa kudoksissa, joiden glukoosin saanti on tärkeää pitää tasaisena ravintotilanteesta riippumatta. Siten GLUT1:n lisääntynyt ilmeneminen on keino, jolla syöpäkasvain voi muuntua glukoosin kuljetuksen suhteen ikään kuin prioriteettikudokseksi. Isomuodon ilmeneminen on havaittu normaalia vastaavaa kudosta runsaammaksi muun muassa haimasyövässä (Yang ym. 2016), kuten myös ei-pienisoluisessa keuhkasyövässä ja okasolusyövässä (Mamede ym. 2005). GLUT1-reseptorin määrän kasvu solukalvolla lisää glukoosin soluun kuljetusta, glykolyysiä ja laktaatin tuotantoa (Zhang ym. 2013). GLUT1-ilmeneminen ja kuljetetun glukoosin määrä korreloivat positiivisesti syöpäsolussa ilmenevien proliferatiivisten markkereiden kanssa (Mayer ym. 2014; Mamede ym. 2005) ja useimpien syöpien kohdalla GLUT1:n ilmeneminen on yhdistetty huonompiin ennusteisiin (Wang ym. 2017). Insuliinista riippumattoman isomuodon lisääntyminen mahdollistaa glukoosin jatkuvan saannin ja on ilmiselvää kilpailuetu muita kudoksia ajatellen. Vaikka syöpäsolujen glukoosin kuljetus ei ole riippuvaista insuliinista, ne hyötyvät siitäkin, sillä insuliinin on havaittu lisäävän syövän progressiota (Iqbal ym. 2013).

Glukoosin tehokas kuljetus soluun lienee erityisen tärkeää hypoksisilla alueilla, joissa ravintoaineita ja niiden hapetukseen tarvittavaa happea voi olla huonosti saatavilla

heikon verenkierron takia. Lisäksi glykolyysissä muodostuu suhteellisen vähän ATP:tä glukoosimolekyyliä kohden, joten energiantuotannon ylläpito hypoksiassa vaatii paljon glukoosia. Eräässä tutkimuksessa GLUT1-kuljettimia havaittiin nimenomaan nekroottisten alueiden läheisyydessä sijaitsevien syöpäsolujen kalvoilla (Mamede ym. 2005). Hypoksia lisää HIF-1-säätelyllä GLUT1-ekspressiota ja näin solun kapasiteettia ottaa sokeria ympäristöstään. Toisaalta ilmenemiseen vaikuttaa muutkin tekijät. Vaikka GLUT1 on HIF-kohdegeeni, ei sen ilmeneminen aina mukaile hypoksiaa; toisessa tutkimuksessa ilmenemisen havaittiin olevan runsaimmillaan lähempänä stroomaa, hapekkaammilla alueilla (Mayer ym. 2014). Ilmenemiseen voi yhteisvaikuttaa muun muassa erilaiset mutaatiot. Esimerkiksi kasvunrajoitegeeni p53:n mutaatio voi voimistaa Warburg efektiä lisäämällä GLUT1:n translokaatiota solukalvolle (Zhang ym. 2013). GLUT1:n määrään solukalvolla vaikuttaa siis sen tuotanto ja kuljetus geenien ja mikroympäristön yhteisvaikutuksesta, ja sen ilmeneminen edistää glykolyysiä.

Oleennaista on myös kuljetetun aineen pysyminen solussa. Heksokinaasit (HK) ovat entsyymeitä, jotka fosforyloivat glukoosia glukoosi-6-fosfaatiksi. Se pysyy solussa glukoosia paremmin ja sopii glykolyysin substraatiksi. Heksokinaasien katalysoima reaktio katsotaan glykolyysin ensimmäiseksi reaktioksi. Glukoosin kuljettimien tavoin heksokinaasien ilmeneminen voi olla lisääntynyttä syöpäsoluissa (Yang ym. 2016). Fosforylaatio vaatii ATP:tä ja on glykolyysin nopeutta rajoittava vaihe, joten HK-entsyymien ilmenemisen lisääminen nopeuttaa glykolyysiä. Määrän lisäksi se, mitä HK:n isomuotoa transformoituneessa solussa ilmenee, voi muuttua. Eri isomuodot ilmenevät eri määrin eri kudoksissa, mikä tavallaan tekee niiden glukoosin käytön ja varastoinnin suhteen erilaiset funktiot mahdolliseksi. Isomuoto, jolla on korkea affiniteetti, sitoo molekyylin sen matalammassa pitoisuudessa. Maksasoluissa ilmenee matala-affiniteettinen muoto, jolloin se saturoituu vasta korkeammilla glukoosipitoisuuksilla, eli käytännössä toimii tavanomaisesti hitaammin, kuin matalammalla pitoisuudella saturoituvat isomuodot. Maksa ei siis herkästi ota glukoosia omaan käyttöönsä verensokerin ollessa matala, ja voi vapauttaa sitä herkemmin verenkiertoon. Maksasyöpäsolujen taas on havaittu muusta kudoksesta poiketen ilmentävän korkea-affiniteettista HK-isomuotoa, HK II:sta, joka lisää näiden solujen glykolyysiä ja parantaa elinkykyä, inhibition aiheuttaessa päinvastaista (DeWaal ym. 2018). Glukoosin kuljettimien tavoin heksokinaasien eri määrä ja isomuotojakauma eri kudoksissa on siis eräs glukoosin kudosten väliseen jakautumiseen vaikuttava tekijä, joka syöpäkasvaimissa voi olla muuntunut priorisoimaan sen glukoosin saantia ja

käyttöä. HK-II:n ilmenee vähemmän HIF-1 $\alpha$ :n suhteen poistogeenisissä syöpäsoluissa (Jung-whan Kim ym. 2006), joten hypoksia säätelee sitäkin.

### 6.1.2 Oksidatiivisen fosforylaation hiljeneminen

Heksokinaasien lisäksi HIF-1 lisää muidenkin glykolyyttisten entsyymien tuotantoa. Tämän lisäksi glykolyysin osuus energian tuotannosta lisääntyy oksidatiivisen fosforylaation inhibitiolla. Hypoksia vaikuttaa tähänkin, sillä HIF-1:n kohdegeeneihin kuuluu puryvaattidehydrogenaasikinaasi-1:stä (PDK1) koodaava geeni (Kim ym. 2006). Puryvaattidehydrogenaasikompleksi (PDH) on entsyymi, joka katalysoi glykolyysin lopputuotteesta, puryvaatista ja koentsyymi-A:sta asetyylikoentsyymi-A:ta, joka soveltuu sitruunahappokierron substraatiksi. Tällöin puryvaatista ei tehdä laktaattia. PDK1 fosforyloi ja siten inhiboi PDH:ta ja näin ollen myös sitruunahappokiertoa ja edelleen oksidatiivista fosforylaatiota. Oksidatiivisen fosforylaation yhteydessä syntyy reaktiivisia happiradikaaleja (ROS, engl. reactive oxygen species), jotka aiheuttavat oksidatiivista stressiä ja proapoptoottista signalointia. In vitro, PDK1:n ilmenemisen lisäyksen on havaittu vähentävän solujen ROS-tuotantoa ja suojaavan niitä apoptoosilta (Jung-whan Kim ym. 2006). Oksidatiivisen stressin lisäksi sitruunahappokierron hiljentäminen vähentää sitraatin ja ATP:n tuotantoa, mikä voi edistää glykolyysiä, sillä nämä inhiboivat eräitä glykolyyttisiä entsyymeitä. Sitruunahappokierron hiljeneminen myös suosii laktaatin tuotantoa, koska puryvaatti on sitruunahappokierron ja laktaattifermentaatiolle yhteinen lähtöaine, joten nämä reaktiot ovat ikään kuin kilpailuasemassa.

### 6.1.3 Laktaatti syövän mikroympäristössä

Laktaattia muodostuu puryvaatista solulimassa laktaattidehydrogenaasientsyymeillä (LDH) reversiibelisti. Puryvaatin pelkistyessä NADH saadaan hapetettua NAD<sup>+</sup>:ksi, joka on glykolyysin etenemiselle tärkeä pelkistin. Syntynyt laktaatti kuljetetaan solusta ulos monokarboksylaattikuljettimilla (MCT), mikä edistää laktaatin tuotantoa ja suojaaa solulimaa happamoitumiselta, ja sen sijaan happamoittaa solun ulkopuolta, TME:tä. Syöpäsoluissa sekä LDH:iden ja MCT:iden ilmeneminen voi olla epätavallista ja kertoa

niiden mikroympäristön ja glukoosimetabolian tilasta. Laktaattidehydrogenaasit ovat tetrameerejä, jotka koostuvat eri suhteissa LDH-A- ja LDH-B-alayksiköistä. Joissain syövässä, kuten rintasyövässä, on havaittu, että ympäröivään kudokseen verrattuna syöpäsoluissa ilmenee enemmän LDH-A-alayksiköitä ja vähemmän LDH-B-alayksiköitä (Tieying Dong ym. 2017). LDH-A yli-ilmenee myös maksasolusyövässä ja saattaa edistää sen kasvua ja EMT:tä (Sheng ym. 2012). Lisäksi LDH-A:t ja matala pH liittyvät HLA-I-luokan epitooppien ilmentymisen vähenemiseen (Koukourakis ym. 2022). LDH-A on HIF-1:n säätelemä, ja laktaatti voimistaa HIF-signaalointia (Serganova ym. 2018).

Laktaatti ei kuitenkaan ole vain TME:hen kertyvä kuona-aine, vaan edelleen paljon energiaa sidoksissaan pitävä molekyyli. TME:ssä on erilaisia soluja, jotka voivat ottaa sitä sisäänsä ja hyödyntää energiantuotantoon. Laktaatin kuljetuksen suunta MCT-kuljettimilla riippuu pH-gradientista, mutta ilmeisesti kuljettimien tyypillä on myös väliä. MCT1:n on havaittu in vitro ilmenevän oksidatiivisessa syöpäsolulinjassa glykolyyttistä linjaa runsaampana (Sonveaux ym. 2008). Nämä oksidatiiviset solut ottivat laktaattia ympäristöstään ja hyödynsivät sitä sitruunahappokierrossa myös silloin, kun glukoosia oli saatavilla (Sonveaux ym. 2008). MCT1:n inhibitio taas esti laktaatin soluun otton ja oksidatiivisten solujen soluhengityksen. Eilersten ym. (2014) tutkimuksessa MCT1 runsas ilmeneminen syöpäsolujen membraanilla korreloi parempien selviämisen ennusteiden kanssa. Sen sijaan TME:n stroomasolujen MCT1 ilmeneminen korreloi huonompien prognoosien kanssa, etenkin jos syöpäsoluissa ilmeni samanaikaisesti GLUT1 runsaana (Eilersten ym. 2014). Toisin kuin MCT1-kuljettimien, MCT4-kuljettimien ilmeneminen syöpäsolujen pinnalla korreloi huonompien ennusteiden kanssa (Eilersten ym. 2014). Eräissä tutkimuksissa hypoksia indusoi MCT4 ilmenemisen voimistumista, muttei MCT1 ilmenemistä (Ullah ym. 2006), joten MCT4:n ja GLUT1 syöpäsolujen pinnalla ilmeneminen ja niihin liittyvät huonot ennusteet voivat selittyä hypoksiasignaaloinnilla ja glykolyyttisten solujen suuremmalla osuudella. Lisäksi näyttää siltä, että jos nämä glykolyyttiset solut ikään kuin ruokkivat TME:n stroomasoluja laktaatilla, ennusteet huononevat entisestään. Oksidatiivisten syöpäsolujen ja stroomasolujen lisäksi endoteelisolut voivat ottaa ympäristöstään laktaattia, mikä edistää angiogeneesiä (Sonveaux ym. 2012).

#### 6.1.4 Hyperglykemia

Glukoosin ottoon, glykolyysiin ja glykolyysin vaihtoehtoisiin reaktioihin liittyy myös hyperglykemia. Hypoksian tavoin hyperglykemia voi suojata syöpäsoluja apoptoosilta mitokondrioiden toimintaa hiljentämällä, ja myös edistää kasvua lisäämällä sen de novo lipidisynteesiä (Kopeć ym 2022). Soluilla on glukoosinkin pitoisuuden suhteen omat sietoalueensa, ja monelle kudoksille hyperglykemia on haitallista. Joillain syöpäsoluilla tämä glukoosin sietoalue saattaa kuitenkin ylittää epätavanomaista korkeammalle (Topel ym. 2021), joten hyperglykemia voi edistää syöpäsolujen kilpailuasemaa. Veren glukoosin nousu lisää insuliinin eritystä, mikä voi edistää syöpäsolujen proliferaatiota mTOR- ja hypoksiasignaalointia lisäämällä (Iqbal ym. 2013). Hyperglykemia voi siten voimistaa hypoksiasignaalointia hypoksiasta riippumatta. Hypoksiasignaalointi voi lisätä metastoitumista, mutta hyperglykemia liittyy monella muullakin tavalla metastoitumiseen. Sokerin runsas saatavuus voimistaa suolistosyövän hiirimalleilla syövän metastoitumista muun muassa aktivoimalla polyolitietä, jossa glukoosista tuotetaan fruktoosia, mikä stimuloi ketoheksokinaasi-A-signaalointireittiä, mikä taas hiljentää epiteelimarkkeri E-kadheriinia koodaavan CDH1-geenin (engl. cadherin 1) aktiivisuutta (Kang 2024), eli hyperglykemia edistää EMT:tä vähentämällä epiteliaalisten makkereiden ilmenemistä. Hyperglykemia voi edistää EMT:tä myös mesenkymaalisten markkerien ilmenemistä lisäämällä; in vitro, hyperglykemia lisäsi maksasyöpäsolujen vimentiinin määrää ja sen O-GlcNAasyylaatiota, mikä lisää sen vakautta (Phoomak ym. 2016). Korkea glukoosin pitoisuus voimistaa myös HGF-reseptorin aktiivisuutta maksasyöpäsoluissa HGF:stä riippumattomalla mekanismilla ja siten voi lisätä metastoitumista ja taudin aggressiivisuutta (Topel ym. 2021).

### 6.2 *Liikunnan vaikutukset kasvaimen glukoosimetaboliaan*

Liikunta voi vaikuttaa syöpäsolujen glukoosimetaboliaan ainakin hypoksiaa vähentämällä ja verensokeriin vaikuttamalla. Liikunta voi myös vaikuttaa kasvaimen laktaattipitoisuuteen. Hypoksiasignaaloinnin hiljentämisen ajattelisi vähentävän glykolyysiä, sillä hypoksiasäätely edistää glykolyysiä sen joka vaiheessa. Glykolyysin väheneminen on luultavasti positiivinen asia, koska se liittyy niin monella tavalla

syövän vaikeusasteeseen. Liikunnan on havaittu vaikuttavan glykolyyttisten entsyymien ilmenemiseen, joskin tuloksissa on muiden TME:n ominaisuuksien tapaan vaihtelua. Rintasyövän hiirimalleilla liikunta vähensi kasvaimen MCT1-ilmenemistä ja laktaatin kertymistä, sekä muutti kasvainsolujen LDH-isomuotokompositiota siten, että entsyymien LDH-A-osuus väheni, kun taas LDH-B-alayksiköt taas lisääntyivät, eli toisin sanottuna liikunnan vaikutuksesta LDH-kompositio muuttui muistuttamaan enemmän muuttumattomien rintakudossolujen LDH-isotyyppejä (Aveseh ym. 2015). Tämän suuntainen muutos on todennäköisesti toivottava, koska LDH-A:n korkeampi ilmeneminen korreloi huonompien ennusteiden kanssa, ja laktaatti voimistaa hypoksiasignaalointia. LDH-A:n inhibitiolla on saatu hyviä tuloksia erilaisissa syöpäsolulinjoissa; Rintasyöpäperäisten solujen LDH-A hiljennys heikensi koko LDH-kompleksin katalyyttistä toimintaa ja korreloi syöpäsolujen hitaamman jakautumisen kanssa (Serganova ym. 2018). Maksasolusyövässä LDH-A:n inhibitio vastaavasti lisäsi syöpäsolujen apoptoosia (Sheng ym. 2012). Tietysti liikunnan aiheuttamat muutokset glykolyyttisten entsyymien kuljettimissa luultavasti heijastelevat ympäristön tilaa. Toisessa liikuntaa tarkastelleessa tutkimuksessa MCT1-ilmeneminen oli liikunta ryhmässä lisääntynyttä, kasvaimen laktaattipitoisuus säilyi ennallaan, eikä LDH-A:n ilmenemisen väheneminen ollut tilastollisesti merkitsevä (Vulczak ym. 2020). Tässä tutkimuksessa kuitenkin myös HIF-1 $\alpha$ :n mRNA:ta oli liikuntaryhmissä korkeampi, ja vastaavasti havaittiin myös korkeampi PDK:n ilmeneminen, ja vähentynyt hapenkulutus osittain heikentyneen mitokondriaalisen soluhengityksen takia (Vulczak ym. 2020). Liikunnan vaikutukset LDH-A- ja MCT1-ilmenemiseen todennäköisesti riippuvat siitä, miten liikunta milloinkin vaikuttaa HIF-1:n aktiivisuuteen. Liikunnan vaikutukset kasvaimen laktaattiin voivat vaihdella muistakin syistä, sillä liikunta vaikuttaa systeemisesti laktaatin tuotantoon, kuljetukseen ja prosessointiin. Kiinnostavaa on, että glykolyyttisten entsyymien transkription ja kudoksen laktaatin eroista huolimatta molemmissa tutkimuksissa (Aveseh ym. 2015, Vulczak ym. 2020) liikuntaryhmien kasvainten massat olivat kontrollia pienempiä, joten vaikka liikunta vaikutti eri tavalla, oli nettovaikutus molemmissa tapauksissa positiivinen, eli kasvaimet pienenivät. Joka tapauksessa liikunnalla voi olla mahdollista vähentää glykolyyttisten solujen osuutta joissain tilanteissa.

Liikunta vaikuttaa syöpään myös verensokerin säätelyllä. Kroonisesti liikunta voi vähentää veren paastosokeria ja -insuliinia (Silva ym. 2024). Tämä on tärkeää, koska insuliini voi edistää syöpäsolujen proliferaatiota (Iqbal ym. 2013) ja veren korkeampi

insuliinipitoisuus korreloi positiivisesti veressä kiertävien kasvainsolujen kanssa (Brown ym. 2018). Liikunta todennäköisesti vähentää insuliinin eritystä verensokeria laskemalla. Paastoverensokerin lasku on tavoitteenmukaista myös insuliinista riippumatta, sillä korkea verensokeri lisää myös metastoitumista (Kang 2024, Phoomak ym. 2016). Akuutisti liikunnan aikana erittyvät hormonit voivat hetkellisesti nostaa verensokeria, mutta liikunnan vaikutuksesta lihasten insuliinisensitiivisyys ja glukoosin otto lisääntyvät, joten tilapäinen verensokerin nousu tuskin on haitallinen. Sekä aerobinen liikunta, että vastusharjoittelu lisäävät lihasten glukoosin ottoa aktivoimalla erilaisia signaalintireittejä, jotka johtavat GLUT4 ilmenemiseen voimistumiseen (Kido ym. 2016). Tutkimuksessa vastusharjoittelu lisäsi lihaksen kasvua edistävän IGF-1:n pitoisuutta jopa 63 %. Koska liikunnan verensokeria laskeva vaikutus tapahtuu paikallisesti aktiivisissa lihaksissa insuliiniherkkyyttä lisäämällä, eikä insuliinin verenkiertoon erityksen lisäämisellä, on mahdollista, että glukoosin ottoa edistävät tekijät eivät edistäisi muiden kudosten, kuten syöpäkudoksen glukoosin ottoa ja kasvua yhtä paljon.

## 7 YHTEENVETO

Liikunta vaikuttaa todennäköisyyteen sairastua syöpiin ja taudin etenemiseen, kuten kasvaimen kasvuun ja metastoitumiseen. Liikunta vaikuttaa syöpäkasvaimiin monella tapaa, ja osa sen vasteista näkyy kasvaimen mikroympäristössä ja syöpäsolujen fenotyypissä. Liikunnan akuutit ja krooniset vaikutukset verenkiertoon voivat lisätä kasvaimen perfuusiota. Kroonisesti liikunta voi indusoida angiogenesisiä etenkin liikuntaelimistössä ja lisätä systeemisen VEGF:n määrää. Kiertävän VEGF:n määrä on yhdistetty syövän angiogeneesiin ja metastoitumiseen, mutta liikunta näyttää vaikuttavan syövän verisuoniin lähinnä normalisoimalla niitä. Hyperpermeaabelien suonten osuus voi vähentyä ja endoteelin reseptorikoostumus muuttua siten, että valkosolujen infiltraatio syöpäkudokseen helpottuu. Liikunta voi lisätä valkosolujen määrää kasvaimessa myös lisäämällä niiden määrää verenkierrrossa. Syövän lisääntynyt perfuusio myös parantaa syöpälääkkeiden tehoa ja vähentää kasvaimen sisäistä hypoksiaa. Hypoksiasignointi ja HIF-1-kohdegeenit korreloivat aggressiivisemmän

syöpätyypin kanssa, joten hypoksian ja sen vasteiden, kuten glykolyysin ja laktaattifermentaation hiljentäminen voi olla tavoitteenmukaista. Liikunnalla on mahdollista vähentää syövän LDH-A- ja MCT1-ilmenemistä, mikä voi kertoa hypoksian ja prognoosin kannalta haitallisten glykolyyttisten solujen osuuden vähenemisestä. Liikunnan vaikutukset syöpäsolujen fenotyyppiin todennäköisesti johtuvat TME:n ominaisuuksien muutoksista. Vuorovaikutus on kuitenkin kaksisuuntainen, sillä solut vaikuttavat ympäröivän kudoksen ominaisuuksiin. Glykolyyttisten entsyymien vähempi ilmeneminen vähentää laktaatin tuotantoa, mikä voi edelleen heikentää HIF-1 $\alpha$ :n määrää. Lisäksi HIF-1 $\alpha$ :n tuotantoa lisää insuliini, joten paastosokerin ja -insuliinin liikunnan vaikutuksesta väheneminenkin voivat hiljentää kasvua edistävää hypoksiasignaalointia. Myös muutokset syöpäsolujen proapoptoottisessa signaaloinnissa muista syistä voi vaikuttaa niiden hapenkulutukseen, joten liikunta voi heikentää hypoksiasignaalointia muutenkin, kuin perfuusiota voimistamalla.

Mikroympäristön tekijät, kuten mikroverenkierto, hypoksia, glykolyysi ja laktaatti korreloivat keskenään, joten syys-seuraussuhteiden arviointi on vaikeaa. Tutkimuksissa usein juuri tarkasteltava tekijä näyttää selittävän syövässä havaitun muutoksen. Yhteiskorrelaation ja vaikuttavien tekijöiden määrän vuoksi voi olla, että tarkasteltava muuttuja, joka näyttää selittävältä tekijältä vain korreloi yhdessä toisen, mittaamattoman ja paremmin selittävän muuttujan kanssa. Toisaalta palautekehien takia on mahdollista, että TME:n erilaisten itseään ruokkivien kehien lievittäminen onnistuu monella vaihtoehdoisella lähestymistavalla. Liikunta vaikuttaa moneen mikroympäristön tekijään samanaikaisesti, mutta on hankala sanoa, miten tämä vertautuu esimerkiksi inhibiittoreihin, jotka estävät syöpäsolujen adaptaatiota ympäristöön. Toisaalta liikunnan kyky muokata ja normalisoida mikroympäristön kudosomeinlaisuuksia voi nimenomaan olla olennainen, koska moni TME:n ominaisuuksista yhdistyy vaikeampaan taudinkuvaan. Tällöin liikunnan vaikutukset ulottuvat kasvaimen muihinkin soluihin, joiden muuntunut toiminta voi edistää syövän progressiota. Voi myös olla, että kudosomeinaisuudet tasoittuminen kohti normaalia voisi vähentää syöpäsolujen diversiteettiä ja siten helpottaa hoitoa.

Ei siis näytä olevan mitään tiettyä yksittäistä johdonmukaista mekanismia, joka selittää, miksi liikunta joskus heikentää syövän kasvua tai miksi se ei näin aina tee. Liikunnalla mitä luultavammin on paljon sekä positiivisia, että negatiivisia vaikutuksia, ja se, että

onko tietyn suuntainen muutos aina yhtä lailla terveyttä edistävä saattaa riippua kontekstista, kuten alkutilanteesta ja erilaisista yhteisvaikutuksista. Useiden edellä mainittujen TME:n tekijöiden suhteen on saatu myös ristiriitaisia tai ei-merkitseviä tuloksia. Liikunnan vasteisiin vaikuttaa liikunnan tyyppin ja keston lisäksi lukuisat geenien ja ympäristön tekijät. Syövässä on vaihtelua eri tyyppien välillä, mutta myös saman tyyppiset syövä voivat erota geneettiseltä taustaltaan ja ilmenemiseltään. Jopa saman yksilön syöpä voi olla spatiaalisesti ja temporaalisesti heterogeeninen. Vaihtelu on todellisen maailman realiteetti, mutta myös hyvin samankaltaisissa koeasetelmissa on saatu eri suuntaisia tuloksia. Esimerkiksi paljon käytetyillä BALB/c-hiirillä aerobisen liikunnan on havaittu sekä lisäävän, että vähentävän 4T1-rintasyöpäsolujen muodostamien kasvaimien kasvua. Liikunta ei siis vaikuta aina samalla tavalla, eikä samaan suuntaan ja lisäksi monista vaikutusmekanismeista huolimatta vaikutukset syövän kasvuun usein jäävät vaatimattomiksi.

Ei voi korostaa liikaa, että vaikka liikunta voi auttaa, se ei ole mikään parannus syöpään ja aiheesta on myös varovaisuuteen kannustavia tutkimuksia. Liikunnan erilaisten vasteiden summavaikutus syöpään näyttää kuitenkin usein olevan terveyttä edistävä, ja sillä on usein haitallisten sivuvaikutusten sijaan terveyttä muilla tavoin edistäviä lisähyötyjä. Vaihtelun parempi ymmärtäminen voisi auttaa rajaamaan missä tilanteissa ja millainen liikunta on kannattavaa, ja parantaa hoidon yksilöintiä. Mekanismin selvittäminen voi olla hyödyllistä myös lääkekehityksessä. Farmakologialla tuskin hetkeen saavutetaan liikunnan kaikkia terveysvaikutuksia, mutta esimerkiksi liikuntarajoitteiselle vähä voi olla paljon parempi kuin ei mitään. Voi myös olla, että liikunnalla on lopputuloksen kannalta haitallisia vaikutuksia, jolloin mekanismin ymmärryksellä ja soveltamisella voisi poimia rusinat pullasta ja mitätöidä haittoja. Hoidon ohella liikuntafysiologian tutkiminen lisää tietoa ja voi auttaa ymmärtämään myös syövän ja mikroympäristön toimintaa entistä laajemmin, sillä näiden fysiologia risteää yllättävän monesta kohdasta.

## 8 KIRJALLISUUS

Abu el Maaty, M. A., Terzic, J., Keime, C., Rovito, D., Lutzinger, R., Yanushko, D., Parisotto, M., Grelet, E., Namer, I. J., Lindner, V., Laverny, G., & Metzger, D. (2022).

Hypoxia-mediated stabilization of HIF1A in prostatic intraepithelial neoplasia promotes cell plasticity and malignant progression. *Science Advances*, 8, eabo2295.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abo2295>

Akakura, N., Kobayashi, M., Horiuchi, Suzuki, A., Wang, J., Chen, J., Niizeki, H., Kawamura, K., Hosokawa, M., & Asaka, M. (2001). Constitutive expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha renders pancreatic cancer cells resistant to apoptosis induced by hypoxia and nutrient deprivation. *Cancer Research (Chicago, Ill.)*, 61, 6548–6554.

Akhter, M. Z., Chandra Joshi, J., Balaji Ragnathrao, V. A., Maienschein-Cline, M., Proia, R. L., Malik, A. B., & Mehta, D. (2021). Programming to S1PR1+ Endothelial Cells Promotes Restoration of Vascular Integrity. *Circulation Research*, 129, 221–236.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318412>

Aveseh, M., Nikooie, R., & Aminaie, M. (2015). Exercise-induced changes in tumour LDH-B and MCT1 expression are modulated by oestrogen-related receptor alpha in breast cancer-bearing BALB/c mice. *The Journal of Physiology*, 593, 2635–2648.

<https://doi.org/10.1113/JP270463>

Ballarò, R., Beltrà, M., De Lucia, S., Pin, F., Ranjbar, K., Hulmi, J. J., Costelli, P., & Penna, F. (2019). Moderate exercise in mice improves cancer plus chemotherapy-induced muscle wasting and mitochondrial alterations. *The FASEB Journal*, 33, 5482–5494.

<https://doi.org/10.1096/fj.201801862R>

Betof, A. S., Lascola, C. D., Weitzel, D., Landon, C., Scarbrough, P. M., Devi, G. R., Palmer, G., Jones, L. W., & Dewhirst, M. W. (2015). Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia, and chemotherapeutic response by exercise. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 107, 1-. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv040>

Brown, J. C., Rhim, A. D., Manning, S. L., Brennan, L., Mansour, A. I., Rustgi, A. K., Damjanov, N., Troxel, A. B., Rickels, M. R., Ky, B., Zemel, B. S., Courneya, K. S., & Schmitz, K. H. (2018). Effects of exercise on circulating tumor cells among patients with resected stage I-III colon cancer. *PloS One*, 13, e0204875-.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204875>

Cannioto, R., Etter, J. L., LaMonte, M. J., Ray, A. D., Joseph, J. M., Qassim, E. A., Eng, K. H., & Moysich, K. B. (2018). Lifetime physical inactivity is associated with lung cancer risk and mortality. *Cancer Treatment and Research Communications*, 14, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2018.01.001>

Cannioto, R., Etter, J. L., Guterman, L. B., Joseph, J. M., Gulati, N. R., Schmitt, K. L., LaMonte, M. J., Nagy, R., Minlikeeva, A., Szender, J. B., & Moysich, K. B. (2017). The association of lifetime physical inactivity with bladder and renal cancer risk: A hospital-based case-control analysis. *Cancer Epidemiology*, 49, 24–29.

<https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.017>

Cardoso, A. P., Pinto, M. L., Pinto, A. T., Pinto, M. T., Monteiro, C., Oliveira, M. I., Santos, S. G., Relvas, J. B., Seruca, R., Mantovani, A., Mareel, M., Barbosa, M. A., & Oliveira, M. J. (2015). Matrix metalloproteases as maestros for the dual role of LPS- and IL-10-stimulated macrophages in cancer cell behaviour. *BMC Cancer*, 15, 456–456.

<https://doi.org/10.1186/s12885-015-1466-8>

Carroll, V. A., & Ashcroft, M. (2006). Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha-versus HIF-2 alpha in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-1, or loss of von Hippel-Lindau function: Implications for targeting the HIF pathway. *Cancer Research (Chicago, Ill.)*, *66*, 6264–6270.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2519>

Cursons, J., Souza-Fonseca-Guimaraes, F., Foroutan, M., Anderson, A., Hollande, F., Hediye-Zadeh, S., Behren, A., Huntington, N. D., & Davis, M. J. (2019). A gene signature predicting natural killer cell infiltration and improved survival in melanoma patients. *Cancer Immunology Research*, *7*, 1162–1174. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0500>

DeWaal, D., Nogueira, V., Terry, A. R., Patra, K. C., Jeon, S.-M., Guzman, G., Au, J., Long, C. P., Antoniewicz, M. R., & Hay, N. (2018). Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin. *Nature Communications*, *9*, 446–14.

<https://doi.org/10.1038/s41467-017-02733-4>

Dong, T., Liu, Z., Xuan, Q., Wang, Z., Ma, W., & Zhang, Q. (2017). Tumor LDH-A expression and serum LDH status are two metabolic predictors for triple negative breast cancer brain metastasis. *Scientific Reports*, *7*, 6069–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06378-7>

Eilertsen, M., Andersen, S., Al-Saad, S., Kiselev, Y., Donnem, T., Stenvold, H., Pettersen, I., Al-Shibli, K., Richardsen, E., Busund, L. T., & Bremnes, R. M. (2014). Monocarboxylate transporters 1-4 in NSCLC: MCT1 is an independent prognostic marker for survival. *PloS One*, *9*, e105038.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105038>

Garneau, L., Parsons, S. A., Smith, S. R., Mulvihill, E. E., Sparks, L. M., & Aguer, C. (2020). Plasma Myokine Concentrations After Acute Exercise in Non-obese and Obese Sedentary Women. *Frontiers in Physiology*, *11*, 18.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00018>

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, *12*(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

Iqbal, M. A., Siddiqui, F. A., Gupta, V., Chattopadhyay, S., Gopinath, P., Kumar, B., Manvati, S., Chaman, N., & Bamezai, R. N. K. (2013). Insulin enhances metabolic capacities of cancer cells by dual regulation of glycolytic enzyme pyruvate kinase M2. *Molecular Cancer*, *12*, 72. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-72>

Kamel, F. H., Basha, M. A., Alsharidah, A. S., & Salama, A. B. (2020). Resistance Training Impact on Mobility, Muscle Strength and Lean Mass in Pancreatic Cancer Cachexia: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Rehabilitation*, *34*, 1391–1399.

<https://doi.org/10.1177/0269215520941912>

Kang, Y.-L., Kim, J., Kwak, S.-B., Kim, Y.-S., Huh, J., & Park, J.-W. (2024). The polyol pathway and nuclear ketohexokinase A signaling drive hyperglycemia-induced

metastasis of gastric cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 56, 220–234.  
<https://doi.org/10.1038/s12276-023-01153-3>

Kennel, K. B., Burmeister, J., Radhakrishnan, P., Giese, N. A., Giese, T., Salfenmoser, M., Gebhardt, J. M., Strowitzki, M. J., Taylor, C. T., Wielockx, B., Schneider, M., & Harnoss, J. M. (2022). The HIF-prolyl hydroxylases have distinct and nonredundant roles in colitis-associated cancer. *JCI Insight*, 7(22).  
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.153337>

Kido, K., Ato, S., Yokokawa, T., Makanae, Y., Sato, K., & Fujita, S. (2016). Acute resistance exercise-induced IGF1 expression and subsequent GLUT4 translocation. *Physiological Reports*, 4(16), e12907-n/a. <https://doi.org/10.14814/phy2.12907>

Kim, J., Tchernyshyov, I., Semenza, G. L., & Dang, C. V. (2006). HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metabolism*, 3, 177–185.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002>

Kopeć, M., Beton, K., Jarczewska, K., & Abramczyk, H. (2022). Hyperglycemia and cancer in human lung carcinoma by means of Raman spectroscopy and imaging. *Scientific Reports*, 12, 18561. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21483-y>

Koukourakis, I. M., Giatromanolaki, A., Mitrakas, A., & Koukourakis, M. I. (2022). Loss of HLA-class-I expression in non-small-cell lung cancer: Association with prognosis and anaerobic metabolism. *Cellular Immunology*, 373, 104495.  
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104495>

Liu, W., Xin, H., Eckert, D. T., Brown, J. A., & Gnarra, J. R. (2011). Hypoxia and cell cycle regulation of the von Hippel–Lindau tumor suppressor. *Oncogene*, 30, 21–31.  
<https://doi.org/10.1038/onc.2010.395>

Mamede, M., Higashi, T., Kitaichi, M., Ishizu, K., Ishimori, T., Nakamoto, Y., Yanagihara, K., Li, M., Tanaka, F., Wada, H., Manabe, T., & Saga, T. (2005). [18F]FDG Uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II Expressions in Cancers and Inflammatory Lesions of the Lung. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 7, 369–379.  
<https://doi.org/10.1593/neo.04577>

Mayer, A., Schmidt, M., Seeger, A., Serras, A. F., Vaupel, P., & Schmidberger, H. (2014). GLUT-1 expression is largely unrelated to both hypoxia and the Warburg phenotype in squamous cell carcinomas of the vulva. *BMC Cancer*, 14, 760.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-760>

McCullough, D. J., Stabley, J. N., Siemann, D. W., & Behnke, B. J. (2014). Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 106, dju036-.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/dju036>

Gustafson, M. P., DiCostanzo, A. C., Wheatley, C. M., Kim, C. H., Bornschlegl, S., Gastineau, D. A., Johnson, B. D., & Dietz, A. B. (2017). A systems biology approach to investigating the influence of exercise and fitness on the composition of leukocytes in

peripheral blood. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 5, 30.  
<https://doi.org/10.1186/s40425-017-0231-8>

Moore, S. C., Lee, I.-M., Weiderpass, E., Campbell, P. T., Sampson, J. N., Kitahara, C. M., Keadle, S. K., Arem, H., Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Adami, H.-O., Blair, C. K., Borch, K. B., Boyd, E., Check, D. P., Fournier, A., Freedman, N. D., Gunter, M., Johannson, M., ... Patel, A. V. (2016). Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Internal Medicine*, 176(6), 816–825. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1548>

Morrell, M. B. G., Alvarez-Florez, C., Zhang, A., Kleinerman, E. S., Savage, H., Marmonti, E., Park, M., Shaw, A., & Schadler, K. L. (2019). Vascular modulation through exercise improves chemotherapy efficacy in Ewing sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 66, e27835-n/a. <https://doi.org/10.1002/pbc.27835>

Naumov, G. N., Bender, E., Zurakowski, D., Kang, S.-Y., Sampson, D., Flynn, E., Watnick, R. S., Straume, O., Akslen, L. A., Folkman, J., & Almog, N. (2006). A Model of Human Tumor Dormancy: An Angiogenic Switch From the Nonangiogenic Phenotype. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98(5), 316–325.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/djj068>

Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., Johannesen, H. H., Becker, J. C., Pedersen, K. S., Dethlefsen, C., Nielsen, J., Gehl, J., Pedersen, B. K., Thor Straten, P., & Hojman, P. (2016). Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metabolism*, 23, 554–562.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.011>

Pennacchietti, S., Michieli, P., Galluzzo, M., Mazzone, M., Giordano, S., & Comoglio, P. M. (2003). Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*, 3, 347–361. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00085-0](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00085-0)

Phoomak, C., Vaeteewoottacharn, K., Silsirivanit, A., Saengboonmee, C., Seubwai, W., Sawanyawisuth, K., Wongkham, C., & Wongkham, S. (2017). High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via O-GlcNAcylation. *Scientific Reports*, 7, 43842. <https://doi.org/10.1038/srep43842>

Prior, S. J., Goldberg, A. P., Ortmeyer, H. K., Chin, E. R., Chen, D., Blumenthal, J. B., & Ryan, A. S. (2016). Response to Comment on Prior et al. Increased Skeletal Muscle Capillarization Independently Enhances Insulin Sensitivity in Older Adults After Exercise Training and Detraining. *Diabetes (New York, N.Y.)*, 65, e13–e14.  
<https://doi.org/10.2337/dbi15-0038>

Raval RR, Lau KW, Tran MG, Sowter HM, Mandriota SJ, Li JL, Pugh CW, Maxwell PH, Harris AL, Ratcliffe PJ. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol*, 25, 5675-86. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.13.5675-5686.2005>

Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, Bhang DH, Roby KC, Addai P, Till JE, Sturgeon K, Zaslavsky A, Chen CS, Ryeom S. Tumor vessel normalization after aerobic exercise

enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget*, 7, 65429-65440.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.11748>

Schindl, M., Schoppmann, S. F., Samonigg, H., Hausmaninger, H., Kwasny, W., Gnant, M., Jakesz, R., Kubista, E., Birner, P., Oberhuber, G., Seifert, M., Agstner, I., Dadak, C., Dubsy, P., Galid, A., Gebhard, B., Hantal, E., Helbich, H., Joura, E., ... Hofbauer, F. (2002). Overexpression of Hypoxia-inducible Factor 1 $\alpha$  Is Associated with an Unfavorable Prognosis in Lymph Node-positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 8, 1831–1837.

Serganova, I., Cohen, I. J., Vemuri, K., Shindo, M., Maeda, M., Mane, M., Moroz, E., Khanin, R., Satagopan, J., Koutcher, J. A., & Blasberg, R. (2018). LDH-A regulates the tumor microenvironment via HIF-signaling and modulates the immune response. *PloS One*, 13, e0203965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203965>

Sheng, S. L., Liu, J. J., Dai, Y. H., Sun, X. G., Xiong, X. P., & Huang, G. (2012). Knockdown of lactate dehydrogenase A suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *The FEBS Journal*, 279, 3898–3910.

<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08748.x>

Silva, F. M., Duarte-Mendes, P., Teixeira, A. M., Soares, C. M., & Ferreira, J. P. (2024). The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 14, 1936–35. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51832-y>

Smeda M, Przyborowski K, Proniewski B, Zakrzewska A, Kaczor D, Stojak M, Buczek E, Nieckarz Z, Zoladz JA, Wietrzyk J, Chlopicki S. Breast cancer pulmonary metastasis is increased in mice undertaking spontaneous physical training in the running wheel; a call for revising beneficial effects of exercise on cancer progression. *Am J Cancer Res* 7,1926-1936

Sonveaux, P., Végran, F., Schroeder, T., Wergin, M. C., Verrax, J., Rabbani, Z. N., De Saedeleer, C. J., Kennedy, K. M., Diepart, C., Jordan, B. F., Kelley, M. J., Gallez, B., Wahl, M. L., Feron, O., & Dewhirst, M. W. (2008). Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 118, 3930–3942. <https://doi.org/10.1172/JCI36843>

Sonveaux, P., Copetti, T., de Saedeleer, C. J., Végran, F., Verrax, J., Kennedy, K. M., Moon, E. J., Dhup, S., Danhier, P., Frérart, F., Gallez, B., Ribeiro, A., Michiels, C., Dewhirst, M. W., & Feron, O. (2012). Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PloS One*, 7, e33418–e33418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033418>

Straussman, R., Morikawa, T., Shee, K., Barzily-Rokni, M., Qian, Z. R., Du, J., Davis, A., Mongare, M. M., Gould, J., Frederick, D. T., Cooper, Z. A., Chapman, P. B., Solit, D. B., Ribas, A., Lo, R. S., Flaherty, K. T., Ogino, S., Wargo, J. A., & Golub, T. R. (2012). Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature (London)*, 487, 500–504. <https://doi.org/10.1038/nature11183>

Sufian, M. A., Zamanova, S., Shabana, A. M., Kemp, B., Mondal, U. K., Supuran, C. T., & Ilies, M. A. (2023). Expression Dynamics of CA IX Epitope in Cancer Cells under Intermittent Hypoxia Correlates with Extracellular pH Drop and Cell Killing by

Ureido-Sulfonamide CA IX Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 4595-. <https://doi.org/10.3390/ijms24054595>

Topel, H., Bağırsakçı, E., Yılmaz, Y., Güneş, A., Bağcı, G., Çömez, D., Kahraman, E., Korhan, P., & Atabey, N. (2021). High glucose induced c-Met activation promotes aggressive phenotype and regulates expression of glucose metabolism genes in HCC cells. *Scientific Reports*, 11, 11376–11376. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89765-5>

Treebak, J. T., Frøsig, C., Pehmøller, C., Chen, S., Maarbjerg, S. J., Brandt, N., MacKintosh, C., Zierath, J. R., Hardie, D. G., Kiens, B., Richter, E. A., Pilegaard, H., & Wojtaszewski, J. F. P. (2009). Potential role of TBC1D4 in enhanced post-exercise insulin action in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 52, 891–900. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1294-y>

Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1alpha-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 281, 9030-7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M511397200>

Hofschröer V, Koch A, Ludwig FT, Friedl P, Oberleithner H, Stock C, Schwab A. Extracellular protonation modulates cell-cell interaction mechanics and tissue invasion in human melanoma cells. *Sci Rep*, 13, 42369. <https://doi.org/10.1038/srep42369>.  
Vulczak, A., Souza, A. de O., Ferrari, G. D., Azzolini, A. E. C. S., Pereira-Da-silva, G., & Alberici, L. C. (2020). Moderate exercise modulates tumor metabolism of triple-negative breast cancer. *Cells (Basel, Switzerland)*, 9, 628-. <https://doi.org/10.3390/cells9030628>

Wang J, Ye C, Chen C, Xiong H, Xie B, Zhou J, Chen Y, Zheng S, Wang L. Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8,16875-16886. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15171>.

Wey, J. S., Fan, F., Gray, M. J., Bauer, T. W., McCarty, M. F., Somcio, R., Liu, W., Evans, D. B., Wu, Y., Hicklin, D. J., & Ellis, L. M. (2005). Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer*, 104, 427–438. <https://doi.org/10.1002/cncr.21145>

Williams, A. C., Collard, T. J., & Paraskeva, C. (1999). An acidic environment leads to p53 dependent induction of apoptosis in human adenoma and carcinoma cell lines: Implications for clonal selection during colorectal carcinogenesis. *Oncogene*, 18, 3199–3204. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202660>

Yang, H.-J., Xu, W.-J., Guan, Y.-H., Zhang, H.-W., Ding, W.-Q., Rong, L., Qiu, Z.-B., & Zhong, L. (2016). Expression of Glut-1 and HK-II in Pancreatic Cancer and Their Impact on Prognosis and FDG Accumulation. *Translational Oncology*, 9, 583–591. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.08.004>

Yuan, X., Ruan, W., Bobrow, B., Carmeliet, P., & Eltzschig, H. K. (2024). Targeting hypoxia-inducible factors: therapeutic opportunities and challenges. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 23, 175–200. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00848-6>

Zheng, X., Zhai, B., Koivunen, P., Shin, S. J., Lu, G., Liu, J., Geisen, C., Chakraborty, A. A., Moslehi, J. J., Smalley, D. M., Wei, X., Chen, X., Chen, Z., Beres, J. M., Zhang,

J., Tsao, J. L., Brenner, M. C., Zhang, Y., Fan, C., ... Zhang, Q. (2014). Prolyl hydroxylation by EglN2 destabilizes FOXO3a by blocking its interaction with the USP9x deubiquitinase. *Genes & Development*, 28, 1429–1444.  
<https://doi.org/10.1101/gad.242131.114>

Zhou, X., Jiang, M., Liu, Z., Xu, M., Chen, N., Wu, Z., Gu, C., Chin, E., Yang, X., & Granito, A. (2021). Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchanger Family as Novel Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Journal of Oncology*, 2021, 3241351–22.  
<https://doi.org/10.1155/2021/3241351>