

Immuunijärjestelmän ja tulehduksen yhteys syövän syntyyn ja kehitykseen

Sanni Aho

Biologia
LuK-tutkielma
Laajuus: 6 op

3.6.2025

Turku

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

Pääaine: Biologia

Tekijä(t): Sanni Aho

Otsikko: Immuunijärjestelmän ja tulehduksen yhteys syövän syntyyn ja kehitykseen

Ohjaaja(t): Päivi Koskinen

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: 3.6.2025

Monien syöpien tunnusomaisiin piirteisiin kuuluu se, että syöpäsolut ovat karanneet immuunijärjestelmän kontrollista. Immuunijärjestelmän solut, etenkin sytotoksiset CD8⁺-T-solut, auttaja-CD4⁺-T-solut ja antigeneja esittelevät solut, eliminoivat syöpäsoluja ja estävät syöpäkasvaimen syntyä. Niiden toimintaa voidaan kuvata syöpäimmunteettisyklillä. Syöpäimmunteettisyklissä T-solut aktivoituvat sellaisiksi, että ne voivat tunnistaa ja tuhota syöpäsoluja. Aktivoituneet sytotoksiset CD8⁺-T-solut kulehtuvat kasvaimen läheisyyteen ja tuhoavat syöpäsoluja reseptori- tai efektorimolekyyli välitteisellä apoptoosilla. Syövän mikroympäristö vaikuttaa siihen, miten hyvin immuunijärjestelmä pystyy tuhoamaan syöpäsoluja. Mikroympäristössä on sekä soluja, jotka estävät syöpäkasvaimen syntyä, kuten efektori-T-soluja, että soluja, jotka edistävät syövän muodostumista, kuten säätely-T-soluja. Syöpäimmunteettisyklissä voi tapahtua virheitä, jotka johtavat syöpäsolun karkaamiseen immuunijärjestelmän kontrollista. Syöpää vastaan on kehitetty immunoterapiahoitoja, joista osa estää immuunijärjestelmän soluja inhiboivien tekijöiden toimintaa.

Tulehdus voi sekä estää että edistää syöpäkasvaimen muodostumista. Tulehdusvaste poistaa patogeenin elimistöstä sekä parantaa kudosaivarioita, mutta se voi myös lisätä pahanlaatuisten solujen tai niiden esiasteiden jakaantumista ja lisäksi edistää syövän kehityksen myöhempiä vaiheita. Syöpä on yleisempää ikääntyneillä kuin nuoremmilla, ja myös krooninen ja matala-asteinen tulehdus yleensä lisääntyy iän myötä. Ikääntymiselle on määritetty sille tyypilliset piirteet, joista osa on samoja kuin syövän piirteet. Syövälle ja ikääntymiselle kummallekin on tunnusomaista tulehdus. Iän mukana kehittyvä tulehdus voi muun muassa heikentää immuunijärjestelmän solujen toimintaa, mikä saattaa johtaa syöpäsolujen selviämiseen. Yksi ikääntymiselle tyypillinen piirre on solujen senesenssi eli vanheneminen. Senesenssi saattaa suojata elimistöä syövältä, jos immuunijärjestelmä onnistuu poistamaan vanhenevat solut. Jos senesentit solut ja niiden tuottamat tekijät kertyvät elimistöön, ne saattavat aiheuttaa vaurioita ympäröiviin kudoksiin ja siten edistää tulehdusvastetta sekä syöpäsolujen selviämistä ja jakaantumista.

Avainsanat: auttaja- CD4⁺-T-solut, sytotoksiset CD8⁺-T-solut, NK-solut, syöpäimmunteettisykli, syöpäsolut, syövän mikroympäristö, tulehdus, ikääntyminen, senesenssi

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Syöpä ja immuunijärjestelmä	2
2.1	Syövän kontrollointi	3
2.1.1	Syöpäantigeenien tuotto ja dendriittisolujen kypsyminen	5
2.1.2	Antigeenien esittely ja T-soluaktivaatio	6
2.1.3	Syöpäsolun tuhoaminen	6
2.2	Syövän vaikutus immuunijärjestelmään.....	7
2.2.1	Syövän mikroympäristö	8
2.2.2	Syövän ja sen mikroympäristön vaikutus immuunijärjestelmän soluihin	9
2.3	Immuunijärjestelmän tarkastuspisteiden inhibiittorit syövän hoidossa.....	12
3	Syöpä ja tulehdus	13
3.1	Syövän syntyä ja kehitystä edistävä tulehdus.....	14
3.1.1	Tulehduksen vaikutus syövän syntyyn	15
3.1.2	Tulehduksen vaikutus kasvaimen kehitykseen	16
3.1.3	Tulehduksen vaikutus etäpesäkkeiden syntyyn	17
3.2	Tulehduksen yhteys ikään	18
3.2.1	Tulehdus ja ikääntyminen	19
3.2.2	Solujen senesenssi ja tulehdus	19
4	Yhteenveto	21
5	Kirjallisuus.....	22

1 JOHDANTO

Syöpään kuuluvat kaikki ne sairaudet, joissa elimistön omat solut ovat muuntuneet hallitsemattomasti jakautuviksi syöpäsoluiksi. Ne muodostavat pahanlaatuisen kasvaimen ja voivat levitä alkuperäisestä kudoksesta muualle elimistöön aiheuttaen siten haittaa elimistön terveille kudoksille. Tomasettin ja Vogelsteinin (2015) mukaan suurimmalta osin syövän syntyä selittävät satunnaiset geneettiset tai epigeneettiset muutokset kantasoluissa. Tämän lisäksi syöpään vaikuttavat monet ympäristötekijät, kuten tupakointi, ruokavalio, ylipaino, alkoholin käyttö sekä UV-säteily. Myös jotkin virukset voivat lisätä syöpäriskiä, ja ikääntyminen on myös yhteydessä lisääntyneeseen todennäköisyyteen saada syöpä.

Syöpätyyppejä on paljon erilaisia ja ne vaativat usein eri hoitoja. Hanahan ja Weinberg (2011) ovat määrittäneet syövälle tunnusomaiset piirteet (engl. Cancer hallmarks), jotka ovat yhteisiä lähes kaikille syöpätyypeille. Näitä piirteitä ovat muun muassa se, että syöpäsolu pystyy jakaantumaan loputtomasti ja pitämään yllä jakaantumiseen johtavaa soluviestintää. Heidän mukaansa syöpäsolu pystyy myös välttämään kasvua rajoittavien tekijöiden vaikutuksia, lähettämään etäpesäkkeitä sekä karkaamaan immuunijärjestelmän kontrollista. Näiden piirteiden lisäksi verisuonitus on usein lisääntynyt syövän alueella, syöpäsolun metaboliaa ei säädelly samalla tavalla kuin normaalisolulla ja solukuolema on estetty. On myös sellaisia piirteitä, jotka auttavat normaalisolua hankkimaan syöpäsolulle ominaisia piirteitä (engl. Enabling characteristics). Tällaisia piirteitä ovat tulehdus, joka edistää kasvaimen kehittymistä sekä genomien epävakaus ja mutaatiot (Hanahan & Weinberg, 2011). Näiden lisäksi syöpäsolujen tunnusmerkkeihin on viime aikoina liitetty uusia ominaisuuksia, joita ovat epigeneettinen uudelleenohjelmointi, polymorfiset mikrobiomit, vanhenevat solut ja fenotyyppinen muovautuvuus (Hanahan, 2022). Myös mikroympäristö on syöpäkudoksessa erilainen kuin terveessä kudoksessa.

Immuunijärjestelmä puolustaa elimistöä eri taudinaiheuttajia vastaan. Se tunnistaa myös elimistön omia, normaalista poikkeavia soluja ja tuhoaa ne. Immuunijärjestelmän toimintaa säädellyään tarkasti siten, ettei se hyökkää elimistön omia terveitä soluja ja kudoksia vastaan, mutta tunnistaa kuitenkin vieraat taudinaiheuttajat sekä elimistön omat vahingoittuneet solut yleensä niiden pintaproteiinien perusteella. Immuunijärjestelmä etsii jatkuvasti elimistöstä normaalista poikkeavia soluja, tuhoaa ne ja siten estää myös syövän kehittymisen ja leviämisen. Jotkin syöpäsolut voivat kuitenkin piiloutua immuunijärjestelmältä, ja ajan kuluessa ke-

hittyä pahanlaatuisiksi kasvaimiksi. Tarkastelen tutkielmassani syövän ja immuunijärjestelmän välistä vuorovaikutusta ja etenkin sitä, miten immuunijärjestelmä kontrolloi syöpää, miten syöpä voi karata immuunijärjestelmän kontrollista sekä miten tulehdus on yhteydessä syöpään. Lisäksi tarkastelen tulehduksen, ikääntymisen ja syövän yhteyttä toisiinsa.

2 SYÖPÄ JA IMMUNIJÄRJESTELMÄ

Immuunijärjestelmän tehtävänä on etsiä ja tuhota kaikki elimistölle haitalliset tai vieraat molekyylit ja solut. Se myös hävittää vioittuneita soluja, syövän alkuvaiheen kasvaimia sekä jo pahanlaatuisia syöpäkasvaimia. Syövän kontrolloimisessa tärkeitä immuunijärjestelmän osia ovat muun muassa T-solut, antigeeniä esittelevät solut ja niiden MHCI- ja MHCII-reseptorit (engl. Major histocompatibility class) sekä NK-solut (engl. Natural killer cell). MHC-molekyylit ovat solun kalvolla olevia proteiineja, jotka ovat mukana antigeenin esittelyssä. Kaikki solut tuottavat kalvolleen luokan I MHC-reseptoreja. Antigeeniä esittelevät solut, kuten makrofagit, dendriittisolut sekä B-solut, tuottavat myös kalvolleen luokan II MHC-molekyylejä. Näiden lisäksi on vielä luokan III MHC-molekyylejä, joiden tehtävänä on muun muassa osallistua tulehdusvasteeseen tai olla osana komplementtisysteemiä.

Immuunijärjestelmän solut kuuluvat verisoluihin ja kehittyvät luuytimessä hematopoeettisista kantasoluista. Hematopoeettisista kantasoluista voi kehittyä uusia hematopoeettisia, myeloidisen linjan tai lymfoidisen linjan kantasoluja. Verisolujen muodostumista eli hematopoeesia säätelevät luuytimen, sekä T-solujen myöhemmässä kehitysvaiheessa kateenkorvan, mikroympäristö sekä eri sytokiinit. Myeloidisesta kantasolulinjasta erilaistuvat edelleen granulocytyt, myeloidisen linjan antigeeneja esittelevät solut, kuten makrofagit ja dendriittisolut, punasolut sekä megakaryosyytit. Lymfoidisesta linjasta erilaistuvat lymfosyytit, joihin kuuluvat T- ja B-solut sekä lymfoidisen linjan dendriittisolut.

T-solut kypsyvät lopullisesti naiiveiksi T-soluiksi vasta kateenkorvassa. Kateenkorvaan saapuvia soluja kutsutaan tymosyyteiksi. Kun tymosyytit saapuvat kateenkorvaan, ne voivat vielä kypsyä muiksikin valkosoluiksi kuin T-soluiksi, kuten dendriittisoluiksi, B-soluiksi, NK-soluiksi ja joissain tapauksissa myös myeloidisen linjan soluiksi. Kun tymosyytit erilaistuvat T-soluiksi ne käyvät läpi positiivisen selektion, jonka läpäisevät ne solut, jotka tunnistavat epiteelisolujen MHC-reseptoreihin sitoutuneita elimistön omia antigeeneja. Positiivisen selektion seurauksena syntyy tuplapositiivisia CD4+CD8+-soluja. Tämän jälkeen tuplapositiiviset solut käyvät läpi vielä negatiivisen selektion, minkä seurauksena eliminoidaan ne solut, jotka

tunnistavat liian hyvin elimistön omia antigeeneja. Negatiivisen selektion jälkeen elimistön T-solut ovat tolerantteja elimistön omille antigeeneille. T-solujen erilaistumisen seurauksena syntyy eri T-solutyyppejä, kuten auttaja-T-soluja, sytotoksisia T-soluja, säätely-T-soluja ja NKT-soluja.

T-solut ja antigeeniä esittelevät solut ovat tiiviissä vuorovaikutuksessa keskenään. Sytotoksiset T-solut eli $CD8^+$ -T-solut tunnistavat MCH I -reseptoreihin sitoutuneita antigeeni-peptideä ja auttaja-T-solut eli $CD4^+$ -T-solut taas tunnistavat MCH II -reseptoreihin sitoutuneita antigeeni-peptidejä. Molemmat tunnistavat antigeeni-peptidit TCR-reseptoreillaan (engl. T-cell receptor), jotka ovat T-solujen pinnalla olevia heterodimeerisiä molekyyliä, jotka kuuluvat immunoglobuliineihin. TCR-reseptorit tunnistavat vain sellaisen antigeeni-peptidin, joka on kiinnittynyt antigeeniä esittelevien solujen MHC-reseptorien pinnalle. Auttaja- $CD4^+$ -T-solut säätelevät sytokiineilla sytotoksisten $CD8^+$ -T-solujen aktiivisuutta sekä B-lymfosyyttien erilaistumista. Sytotoksiset $CD8^+$ -T-solut tuhoavat voittuneita soluja.

NK-solut kuuluvat lymfosyytteihin ja ovat osa synnynnäistä immunitettä. Ne tunnistavat infektoituneita tai vaurioituneita soluja ja ohjaavat nämä apoptoosiin. Myös NKT-solut (engl. Natural killer T-cell), jotka ovat osa synnynnäistä immunitettä, voivat ohjata soluja apoptoosiin. NKT-solut yhdistävät synnynnäisen ja hankitun immunitetin toisiinsa.

Syöpäsolut ovat kehittäneet eri tapoja paeta tai piiloutua immuunijärjestelmältä. Seuraavissa luvuissa käsittelen sitä, miten immuunijärjestelmä estää syövän syntyä sekä etenemistä. Tämän lisäksi tarkastelen syövän ja sen mikroympäristön vaikutusta immuunijärjestelmään.

2.1 Syövän kontrollointi

Chen ja Mellman (2013) esittelevät syöpäimmunitetisyklin (kuva 1), joka kuvaa sitä, miten immuunijärjestelmä tuhoaa syöpäsoluja. Syklin ensimmäisessä vaiheessa kuolleiden ja hajoneiden syöpäsolujen pintamolekyylit vapautuvat, ja dendriittisolut tunnistavat ja prosessoivat näitä syöpäantigeeneja. Tämän jälkeen dendriittisolut esittelevät antigeeneja MHCI- tai MHCII-reseptoreillaan naiiveille T-soluille. Naiivit T-solut kypsyvät kateenkorvan tymosyyteista, ja niille on tyypillistä kiertää vuorotellen verenkierrossa, lymfakierrossa ja lymfoidisissa elimissä.

Syöpäimmunitetisyklin seuraavassa vaiheessa antigeeninesittelyn seurauksena naiivit T-solut aktivoituvat ja erilaistuvat efektori- ja muistisoluiksi, kuten sytotoksisiksi $CD8^+$ -T-

soluiksi. Antigeeniesittelyssä naiivi T-solu tunnistaa TCR-reseptorillaan antigeeneja esittelevän solun MHC-reseptoriin sitoutuneen syöpäantigeenin. Jokaisella naiivilla T-solulla on vain yhdenlaisia TCR-reseptoreja, joista jokainen tunnistaa spesifisesti tietynlaisen antigeenipeptidin. MHC-TCR-vuorovaikutuksen lisäksi tarvitaan myös muita kostimulatorisia reseptoreja ja niiden vuorovaikutuksia sekä eri sytokiinien eritystä, jotta naiivi T-solu aktivoituu toiminnalliseksi T-soluksi (Prokhnevskaja ym., 2023).

Syklin viimeiset vaiheet johtavat syöpäsolujen kuolemaan. Aktivoituneet sytotoksiset CD8⁺-T-solut siirtyvät siihen elimistön osaan, jossa syöpäsolut tai -kasvaimet sijaitsevat. Siellä sytotoksiset CD8⁺-T-solut tunnistavat syöpäsolut siten, että ne sitoutuvat TCR-reseptoreillaan näiden MHC-antigeenikomplekseihin, minkä jälkeen ne tuhoavat syöpäsolut. Sytotoksiset T-solut tunnistavat luultavasti samoja syöpäantigeenejä, jotka ovat vapautuneet syklin alussa syöpäsolujen hajotessa, sillä alussa naiivin T-solun TCR-reseptori tunnistaa spesifisesti vain tietynlaisen syöpäantigeenin rakenteen ja sitoutuu siihen. Tuhoutuneista syöpäsoluista vapautuu jälleen antigeeneja, minkä seurauksena syöpäimmunitaattisykli toistuu.



Kuva 1. Syöpäimmunteettisykli. Sykli alkaa syöpäantigeenien vapautumisesta ja esittelystä, minkä seurauksena sytotoksiset CD8⁺-T-solut tunkeutuvat kasvainkudokseen ja eliminoivat kasvainsoluja. (muokattu Chen & Mellman, 2013)

2.1.1 Syöpäantigeenien tuotto ja dendriittisolujen kypsyminen

Syöpäsolu tuottaa kasvainantigeeneja, joita T-lymfosyyttien pitää tunnistaa, jotta ne voivat aktivoitua ja pystyvät tuhoamaan kasvainsolun. Linnemann ym. (2015) havaitsivat, että ihmisen melanoomasolut ja mahdollisesti muutkin syöpätyypit tuottavat antigeeneja, joita auttaja-CD4⁺-T-solut tunnistavat. Naiivit T-solut voivat tunnistaa kasvainantigeeneja syöpäsolujen pinnalta, mutta yleensä ne tunnistavat niitä jonkin muun antigeeniä esittelevän solun, kuten dendriittisolun, pinnalta. Kasvainantigeenit voidaan jakaa TSA-antigeeneihin (engl. Tumor-specific antigens) sekä TAA-antigeeneihin (engl. Tumor-associated antigens) sen mukaan, miten niitä tuotetaan. TSA-antigeenit voivat syntyä siten, että solun omassa geenissä tapahtuu mutaatio, minkä seurauksena solu alkaa tuottaa TSA-proteiineja pinnalleen. Solu saattaa alkaa tuottaa TSA-antigeeneja myös silloin, kun virus infektoi solun ja siirtää virus-DNA:ta osaksi isäntäsolun genomia. Tällöin joissain tapauksissa solu tuottaa pinnalleen TSA-antigeeneja virus-DNA:n ohjeen mukaisesti. TAA-antigeenit ovat lähtöisin sellaisista pintaproteiineista, joita solu voi tuottaa normaalisti. Tällaiset pintaproteiinit muuttuvat TAA-antigeeneiksi, jos niitä aletaan tuottamaan tavallista enemmän. Myös esimerkiksi antigeenit, joita yleensä tuotetaan vain alkionkehityksen eri vaiheissa eikä enää aikuisella, voivat muuttua TAA-antigeeneiksi, jos ne alkavat ilmenemään uudestaan aikuisen yksilön soluissa.

Dendriittisolut ovat tärkeimpiä antigeeniä esitteleviä soluja, ja ne ovat välttämättömiä myös syövän vastaisen immunteetin aktivoitumisen kannalta. Kypsymättömät dendriittisolut pystyvät ottamaan antigeenit itseensä ja prosessoimaan ne (Pierre ym., 1997), minkä jälkeen ne voivat erilaistua kypsiksi dendriittisoluiksi, jotka esittelevät antigeeneja ja siten aktivoivat muuta immuunijärjestelmää, etenkin T-soluja (Schuler & Steinman, 1985). Kypsien dendriittisolujen ominaisuuksiin kuuluu muun muassa se, että ne tuottavat pinnalleen moninkertaisesti enemmän MHC-molekyylejä kuin epäkypsät dendriittisolut sekä monia adheesio- ja kostimulatorisia molekyylejä, kuten LFA-3, ICAM-1, DC5 ja CD40 (O'Doherty ym. 1993). Jotta dendriittisolu pystyy tunnistamaan ja prosessoimaan kasvainantigeenin, sitä pitää aktivoida oikealla aktivaatiosignaalilla. Esimerkiksi TLR-signaali saa aikaan sen, että dendriittisolut voivat tunnistaa ja prosessoida antigeeneja ja esitellä niitä MHC-I- ja II-reseptoreilla (West

ym., 2004). TLR-molekyylit (engl. Toll-like receptors) ovat dendriittisolujen pinnalla olevia hahmontunnistusreseptoreja.

2.1.2 Antigeenien esittely ja T-soluaktivaatio

Dendriittisolut esittelevät antigeeneja naiiveille auttaja-CD4⁺-T-soluille MHC II-reseptoreilla ja naiiveille sytotoksisille CD8⁺-T-soluille MHC-I-reseptoreilla ja siten aktivoivat molempia. Myös ristiinesittely on mahdollista (Inaba ym., 1998). Ristiinesittelyssä auttaja-CD4⁺-T-solu ja sytotoksinen CD8⁺-T-solu ovat molemmat kiinnittyneet samanaikaisesti antigeeniä esittelevän solun MHC-I ja MHC-II-reseptoreihin. Naiivien T-solujen aktivoituminen on monimutkainen tapahtuma, johon vaaditaan TCR- ja MHC-reseptorien vuorovaikutuksen lisäksi myös kostimulatorinen vuorovaikutus. TCR- ja MHC-vuorovaikutusta kutsutaan aktivaatiosignaali 1:ksi ja kostimulatorista vuorovaikutusta aktivaatiosignaali 2:ksi. Aktivaatiosignaali 2 saa naiivin T-solun tuottamaan muun muassa interleukiini 2 (IL-2) -sytokiinia, minkä seurauksena se alkaa jakaantua nopeasti ja erilaistua eri efektori-T-soluiksi ja T-muistisoluiksi. Tätä kutsutaan aktivaatiosignaali 3:ksi.

Sen lisäksi, että TLR-signalointi saa dendriittisolut esittelemään antigeeneja T-soluille, se aktivoi T-solujen vasteita syöväälle muutenkin. TLR-signalointi lisää T-solujen kostimulatoristen reseptorien, kuten CD40, CD80 ja CD86, tuottoa (Schnare ym., 2001). Tämän lisäksi se lisää esim. sytokiinien, kuten interleukiini 12 (IL-12), tuottoa. IL-12 on proinflammatorinen sytokiini, joka säätelee T-solujen ja NK-solujen vasteita. Se aktivoi immuunijärjestelmää syöpää vastaan (Brunda ym., 1993). IL-12:lla ja B7/CD28-kostimulatorisella vuorovaikutuksella on toisiaan vahvistava vaikutus, joka lisää T-solujen jakaantumista ja IFN-gamman tuottoa (Kubin ym.1994). IFN-gamma vähentää kasvainsolujen jakaantumista, minkä lisäksi sillä voi olla anti-angiogeenisiä vaikutuksia (Gee ym., 2001; Yao ym., 2000). Sytotoksinen CD8⁺-T-solu voi aktivoitua pelkästään antigeeniä esittelevän solun vaikutuksesta ilman auttaja-CD4⁺-T-solun apua. Jotta T-muistisoluja voi syntyä, pitää antigeeniä esittelevän solun lisäksi auttaja-CD4⁺-T-solun aktivoida sytotoksista CD8⁺-T-solua.

2.1.3 Syöpäsolun tuhoaminen

T-solujen aktivoituminen syöpäsolua vastaan näyttäisi eroavan siitä, miten ne aktivoituvat esimerkiksi virusinfektioita vastaan. Syövässä sytotoksiset CD8⁺-T-solut aktivoituvat kantasoluja muistuttaviksi soluiksi kasvaimen lähi-imusolmukkeissa (engl. Tumor draining lymph nodes, TDLN), mutta eivät siellä vielä pysty tuhoamaan syöpäsoluja. Kantasolujen kaltaiset

sytotoksiset CD8⁺-T-solut kulkeutuvat TDLN:sta kasvaimen läheisyyteen, jossa ne voivat erilaistua efektorisoluiksi, jotka tuhoavat syöpäsoluja. Syövän mikroympäristö vaikuttaa sytotoksisten CD8⁺-T-solujen erilaistumiseen. Mikroympäristön antigeeneja esittelevät solut tuottavat pinnalleen kostimulatorisia molekyylejä, kuten CD80 ja CD86, mikä edistää sytotoksisten CD8⁺-T-solujen erilaistumista efektorisoluiksi. Myös sytokiiniin tuotto voi lisätä efektorisolujen määrää. Esimerkiksi tyypin I IFN-sytokiinien ja niiden reseptorien toiminta näyttäisi edistävän sytotoksisten CD8⁺-T-solut erilaistumista efektorisoluiksi. (Prokhnjevskaja ym., 2023.)

Sytotoksiset CD8⁺-T-solut voivat tuhota muita soluja joko muodostamalla näiden kanssa Fas-FasL-vuorovaikutuksen, joka saa aikaan reseptorivälitteisen apoptoosin, tai efektorimolekyylivälitteisellä apoptoosilla. Näissä molemmissa sytotoksinen CD8⁺-T-solu ja kohdesolu muodostavat keskenään solu-solukontaktin. Kohdesolu ohjautuu apoptoosiin, kun vuorovaikutuksesta on kulunut muutama tunti. NK-solut ohjaavat kohdesoluja apoptoosiin samankaltaisilla reaktioteilla kuin CD8⁺-T-solut. Efektorimolekyylivälitteisessä apoptoosissa CD8⁺-T- ja NK-solujen aktivaatio saa niiden sisäiset erityisjyväset kulkeutumaan solun kalvoa kohti ja fuusioitumaan solukalvoon. Tämän jälkeen kalvorakkulat vapauttavat immunosynapsiin perforiinia ja grantsyymejä, jotka aiheuttavat kohdesolun apoptoosin. Kuolemanligandien aiheuttamassa eli reseptorivälitteisessä solukuolemassa T- ja NK-solut tuottavat joko kalvolleen tai vapauttavat immunosynapsiin FasL:aa (engl. Fas ligand) tai TRAIL:ia (engl. Tumor necrosis factor related apoptosis ligand). TRAIL on proteiini, joka kuuluu TNF (engl. Tumor necrosis factor) -perheeseen. Se osallistuu sellaisten solujen apoptoosiin, joissa on tapahtunut muutoksia tai mutaatioita. Myös FasL kuuluu TNF-proteiiniperheeseen, ja se aiheuttaa apoptoosin sellaisissa soluissa, jotka tuottavat pinnalleen Fas-reseptoreja. FasL tai TRAIL sitoutuvat kohdesolun niille tarkoitettuihin reseptoreihin ja aiheuttavat siten kohdesolun kuoleman. (Anel ym., 1994; Takeda ym., 2001.)

2.2 *Syövän vaikutus immuunijärjestelmään*

Immuunijärjestelmä ei aina onnistu tuhoamaan kaikkia syöpäsoluja tai niiden esiasteita. Jäljelle jääneet normaalista poikkeavat solut saattavat saada yhä enemmän syöväälle tyypillisiä piirteitä ja siten muuttua syöpäsoluiksi. Eri syöpien mikroympäristöt vaikuttavat siihen, miten hyvin immuunijärjestelmä pystyy tuhoamaan niitä, ja syövän mikroympäristöillä on havaittu olevan vaikutusta myös siihen, miten hyvä potilaiden vaste on syöpähoitoihin (Trujillo ym., 2018).

Syöpäimmuniteettisykliä säädellään sen toimintaa stimuloivilla ja inhiboivilla tekijöillä. Stimuloiviin tekijöihin kuuluvat muun muassa aiemmin mainitut sytokiinit IL-12 ja IFN-gamma, ja inhiboivia tekijöitä ovat esimerkiksi PD-L1/PD-1 -vuorovaikutus sekä CTLA4/B7-1 -vuorovaikutus (Chen & Mellman, 2013). Immuunijärjestelmän soluja säädellään siten, etteivät ne hyökkää elimistön omia terveitä kudoksia vastaan ja aiheuta autoimmuunisairauksia. Tämän säätelyn seurauksena joissain tapauksissa myös syöpäsolu tai normaalista poikkeava solu voi karata immuunijärjestelmältä ja alkaa jakautua hallitsemattomasti. Syöpäsolut muodostavat pahanlaatuisen kasvaimen ja voivat kulkea muualle elimistöön muodostamaan etäpesäkkeitä.

2.2.1 Syövän mikroympäristö

Syövän mikroympäristö koostuu itse syöpäsoluista, immuunijärjestelmän soluista, stroomasoluista, verisuonista, mesenkyymistä eli alkeissidekudoksesta sekä fibroblasteista (Hanahan & Weinberg, 2011). Syövän mikroympäristön immuunisolut voidaan jakaa kahteen ryhmään. Toiseen ryhmään kuuluvat solut, jotka voivat estää kasvaimen muodostumista ja toiseen ryhmään taas solut, jotka edistävät kasvaimen kasvua. Kasvaimen kasvua estäviin soluihin kuuluvat efektori T-solut (CD8⁺-T-solut, efektori auttaja-CD4⁺-T-solut), NK-solut, dendriittisolut, M1-polarisoidut makrofagit ja N1-polarisoidut neutrofiilit. Kasvaimen kasvua edistäviin ja immuunijärjestelmän toimintaa heikentäviin soluihin taas kuuluvat muun muassa säätely T-solut sekä MDSC-solut (engl. Myeloid-derived suppressor cells). (Lei ym., 2020.)

Säätely-T-solut ovat soluja, jotka suojaavat elimistöä autoreaktiivisilta T-soluilta, jotka muuten voisivat hyökätä elimistön omia kudoksia vastaan ja saada aikaan autoimmuunireaktion. Säätely-T-solut ovat CD4⁺-soluja, ja ne kehittyvät kateenkorvassa sekä perifeerisissä kudoksissa ja tuottavat pinnalleen CD4- ja CD25-molekyylejä sekä FoxP3-molekyylejä. FoxP3 on transkriptiotekijä, joka saa auttaja-CD4⁺-T-solut erilaistumaan säätely-T-linjan soluiksi (Samstein ym., 2012). Säätely-T-solut ovat mukana immuunijärjestelmän tasapainon sekä toleranssin säätelyssä. (Sawant ym., 2019.)

Vaikka säätely-T-solut voivat estää erilaisten autoimmuunisairauksien synnyn, ne saattavat myös heikentää immuunijärjestelmän vasteita syöpäsoluille. Ormandy ym. (2005) tutkivat säätely-T-solujen toimintaa syöpäpotilailla, joilla oli maksasolukarsinooma. Heidän mukaansa syöpäpotilailla oli säätely-T-soluja verisuonistossa ja syövän mikroympäristössä enemmän kuin terveillä kontrolleilla tai potilailla, joilla oli jokin muu maksan toimintaan liittyvä sairaus kuin syöpä.

MDSC-soluihin kuuluu monia eri soluja, mutta ne voidaan jakaa granuloyyttisiin MDSC-soluihin (engl. Polymorphonuclear MDSCs, PMN-MDSCs) sekä monosyyttisiin MDSC-soluihin (engl. Monocytic MDSCs, MO-MDSCs). PMN-MDSC-solut muistuttavat neutrofiileja ja MO-MDSC-solut taas tulehdusmonosyytteja. Molemmat näistä solutyypeistä voivat edistää syövän kehitystä, jos ne kertyvät tämän mikroympäristöön. (Movahedi ym., 2008.)

Syövän mikroympäristö jaetaan eri immunotyyppeihin sen mukaan, mitä immuunijärjestelmän soluja siellä on ja minkä verran. Eri immunotyyppejä ovat immuuniköyhä (engl. Immune-scare), muuttunut immuunirikas (engl. Immune-intermediate) ja immuunirikas (engl. Immune-rich). Immuunirikasta ympäristöä voidaan kutsua myös kuumaksi (engl. Hot), muutunutta immuunirikasta poissuljetuksi (engl. Excluded) ja immuuniköyhää kylmäksi (engl. Cold). Immuuniköyhä on mikroympäristöistä se, jossa on eniten syöpäsoluja ja vähiten sytotoksisia CD8⁺-T-soluja sekä makrofageja. Muuttuneessa immuunirikkaassa on vähemmän syöpäsoluja ja enemmän immuunisoluja kuin immuuniköyhässä ympäristössä. Immuunirikkaassa on vähiten syöpäsoluja ja eniten immuunisoluja muihin immunotyyppeihin verrattuna. (Adegoke ym., 2023.)

2.2.2 Syövän ja sen mikroympäristön vaikutus immuunijärjestelmän soluihin

Virheellisesti toimiva syöpäimmunitaattisykli johtaa siihen, että syöpäsolu karkaa immuunijärjestelmän säätelystä. Virheitä syöpäimmunitaattisyklissä taas aiheuttavat itse syöpäsolut sekä muut mikroympäristön solut ja muutokset näiden toiminnassa. Syöpäsolut voivat muun muassa saada aikaan sen, että T-solut muuttuvat toleranteiksi ja anergisiksi (Bogen, 1996). Anergiset T-solut eivät reagoi antigeenein samalla tavalla kuin toiminnalliset T-solut, minkä seurauksena immuunivastetta ei muodostu esimerkiksi infektoitunutta tai syöpäsolua kohtaan. T-solujen muuttuminen anergisiksi tapahtuu yleensä silloin, kun naiivi T-solu sitoutuu antigeeneja esittelevän solun MHC-reseptoriin, jossa on kiinni antigeeni-peptidi. T-solu voi muuttua anergiseksi sen seurauksena, että inhibitoriset reseptori vaimentavat TCR-MHC-antigeenikompleksin ja kostimulatoristen reseptorien aiheuttamia vasteita antigeenin esittelyssä ja T-solun aktivaatiossa.

Jos T-solut muodostavat toleranssin syöpäkasvaimille, ne eivät pysty tunnistamaan ja tuhoamaan pahanlaatuisia soluja yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Saattaa olla, että antigeeneja esittelevän solun ja T-solujen välinen ristiinesittely on yksi tärkeimmistä tekijöistä, joka muuttaa auttaja-T-solut toleranteiksi syöpäantigeeneille. Vaikka syöpäsolutkin voivat esitellä antigeeneja T-soluille, tärkeimpiä antigeeneja esitteleviä soluja ovat dendriittisolut, ja siten

nämä myös pääosin voivat saada aikaan T-solujen toleranssin syöpäantigeeneille. T-solujen toleranssia ja anergiaa voivat edistää sellaiset antigeeneja esittelevät solut, jotka tuottavat pinnalle normaalia vähemmän muun muassa MHC- ja kostimulatorisia molekyylejä. Ristinesittelyn seurauksena myös T-muistisolut voivat muuttua anergisiksi syöpäantigeeneille. (Horna ym., 2006.)

Dendriittisolujen toiminnan heikkeneminen vaikuttaa heti T-solujen kykyyn tunnistaa ja eliminoida syöpäsoluja. Syöpäsolujen tuottama sytokiini G-CSF (engl. Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) ja muut tulehdussytokiinit vaikuttavat dendriittisoluihin. Tulehdussytokiinit voivat vähentää dendriittisolujen määrää siten, että ne heikentävät näiden erilaistumista toiminnallisiksi soluiksi. Dendriittisolut syövän ympäristössä säätelevät sytotoksisten CD8⁺-T-solujen määrää ja toimintaa. Toimiessaan normaalisti dendriittisolut aktivoivat sytotoksisia CD8⁺-T-soluja ja siten syövän vastaista immunitettä. Jos dendriittisolujen määrä vähenee, myös sytotoksisten CD8⁺-T-solujen vaste syöväälle heikkenee ja syöpä leviää. (Meyer ym., 2018.)

Syövän mikroympäristön säätely-T-solut sekä MDSC-solut inhiboivat immuunijärjestelmän muiden solujen toimintaa. Säätely-T-solut syövän läheisyydessä tuottavat IL-10- ja IL-35-sytokiineja, jotka lisäävät syöpäkasvaimen immuunipakoa. Ne aktivoivat inhiboivia tekijöitä, kuten PD-1, minkä lisäksi ne lisäävät T-solujen uupumista sekä immuunijärjestelmän toleranssia syöpäantigeeneille. IL-35 inhiboi T-muistisolujen erilaistumista, ja IL-10 säätelee sytokiinien tuotantoa sekä efektorivasteita. (Sawant ym., 2019.)

MDSC-solut estävät T-soluja eliminoimasta syöpäsoluja. Ne vähentävät näiden vasteita syöpäantigeeneille sekä heikentävät sytotoksisten CD8⁺-T-solujen jakaantumista. MDSC-solut voivat vähentää T-solujen jakaantumista myös vaikuttamalla antigeeneja esitteleviin soluihin. Syöpäsolut voivat lisätä MDSC-solujen jakaantumista tuottamalla esimerkiksi C-CSF-sytokiinia (Waight ym., 2011). Vaikka IFN-gamma-molekyylillä voi aktivoida immuunijärjestelmää syöpää vastaan, se aktivoi myös MDSC-soluja ja siten voi myös heikentää syövän vastaista immunitettä. IFN-gamma säätelee geenejä, jotka estävät T-solujen aktivaatiota. Se voi esimerkiksi lisätä NO-molekyylin tuottoa, jotka puolestaan aktivoivat MO-MDSC-soluja. MDSC-solut lisäävät myös angiogeneesia syövän läheisyydessä. (Movahedi ym., 2008.)

Sytotoksiset CD8⁺-T- sekä auttaja-CD4⁺-T-solut usein myös uupuvat syövän mikroympäristössä. Syöpäsolut voivat aiheuttaa T-solujen uupumisen, jolloin näiden kyky jakaantua heikkenee. Tämän lisäksi uupuneet T-solut tuottavat normaalia vähemmän sellaisia sytokiineja,

jotka edistävät syövän vastaista immuniteettia sekä ilmentävät pinnallaan monia inhibitorisia reseptoreja (engl. Inhibitory receptors, IRs), kuten PD-1- ja CTLA-4-molekyylejä. Tällaisten muutosten seurauksena uupuneet T-solut eivät pysty tuhoamaan syöpäsoluja yhtä tehokkaasti kuin normaalit T-solut. Myös MDSC-solut ja sääätely-T-solut voivat aiheuttaa T-solujen uupumisen. (Feng ym., 2023.)

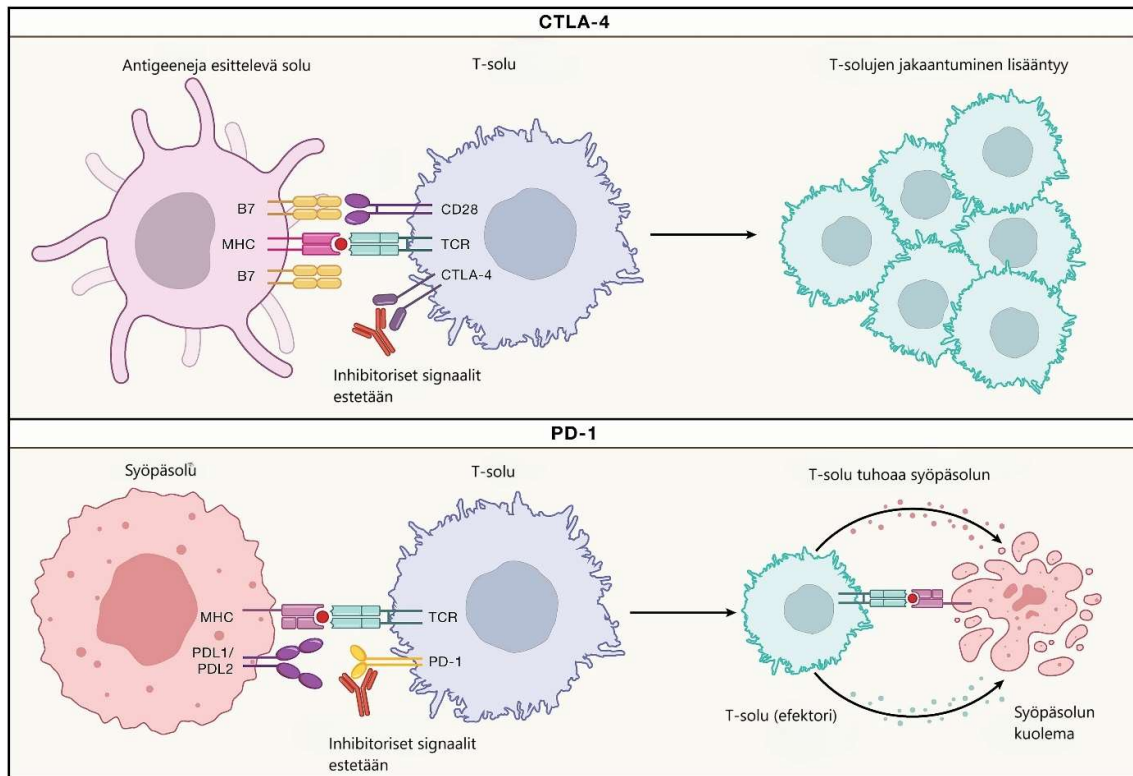
Syöpäimmuniteettisyklissä tapahtuvat virheet johtavat inhiboivien tekijöiden lisääntymiseen. Inhiboivista tekijöistä luultavasti eniten on tutkittu PD-L1/PD-1- ja CTLA4/B7-1-vuorovaikutuksia. PD-L1 (engl. Programmed death ligand 1) on syöpäsolujen pinnalla ilmenevä molekyylä ja PD-1 (engl. Programmed death 1) taas on T-solujen pinnalla ilmenevä reseptori, johon PD-L1 sitoutuu. CTLA4-reseptori (engl. Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) ilmenee myös T-solujen pinnalla ja syöpäsolujen B7-1-molekyylä sitoutuu tähän. CTLA-4 ja PD-1 kumpikin estävät CD3/CD28 välitteistä glukoosimetabolian aktivoitumista sekä Akt:n aktivaatiota eri mekanismeilla ja inhiboivat siten T-solujen kasvua ja jakaantumista. Molempien molekyylä välityksellä toimivissa signalointireiteissä toimii osittain myös samoja signalointiproteiineja. PD-1-signalointi estää PI3K:n CD28-välitteisen aktivaation ja siten Akt:n aktivaation. CTLA-4 aktivoi PP2A:ta, joka inhiboi Akt:n fosforylaatiota. PD-1-välitteinen signalointi inhiboi T-solun aktivaatiota enemmän kuin CTLA-4-välitteinen. T-solun erilaistuminen vaikuttaa siihen, miten herkkä se on CTLA-4- ja PD-1-välitteiselle signaloinnille. CTLA-4:n ja PD-1:n yhteisvaikutus saattaa olla synergistinen. (Parry ym., 2005.)

Syövän mikroympäristön immunotyyppi vaikuttaa kasvaimen kehitykseen sekä immunoterapioiden hoitovasteeseen. Eri mikroympäristöjen immunotyyppien solut ilmentävät eri määrät esimerkiksi PD-L1-molekyylejä. Syöpäpotilaat, joilla syövän mikroympäristö on immuunirikas, ilmennetään enemmän PD-L1-molekyylejä kuin niillä, joilla muuttunut immuunirikas tai immuuniköyhä mikroympäristö. Immuuniköyhässä ilmennetään vähiten PD-L1-molekyylejä. Anti-PD-1-terapiassa sekä anti-CTLA-4-terapiassa, johon on yhdistetty ipilimumabi eli anti-CTLA-4 vasta-aine, paras hoitovaste on niillä potilailla, joilla on immuunirikas immunotyyppi. Huonoin hoitovaste taas on niillä potilailla, joiden immunotyyppi on immuuniköyhä. Potilailla, joilla on immuunirikas syövän mikroympäristö, on pienempi riski syövän etenemiselle kuin potilailla, joiden mikroympäristö on immuuniköyhä. (Adegoke ym., 2023.)

2.3 Immuunijärjestelmän tarkastuspisteiden inhibiittorit syövän hoidossa

On kehitetty eri immunoterapiahoitoja, joiden tarkoitus on estää syöpäimmunitetiä inhiboivien tekijöiden toiminta. Näihin kuuluvat immuunijärjestelmän tarkastuspisteiden inhibiittorit eli terapeuttiset monoklonaaliset vasta-aineet, jotka estävät naiivien T-solujen PD-1- ja CTLA-4-reseptorien toimintaa. Myös PD-1-reseptorien PD-L1-ligandien toimintaa voidaan estää. Terapeuttisten monoklonaalisten vasta-aineiden käyttö syövän hoidossa on melko uutta, ja osalla potilaista hoitovasteet ovat olleet hyviä. Kuitenkin hoidot vaikuttavat eri syöpiin eri tavoilla, ja muun muassa syövän immunotyyppi voi vaikuttaa hoitojen tehokkuuteen. Kuten edellä todettiin, esimerkiksi anti-PD-1-immunoterapia tehoaa paremmin immuunirikkaille potilaille kuin potilaille, joiden syövän mikroympäristö on immuuniköyhä.

Anti-CTLA-4- ja anti-PD-1/PD-L1-terapia molemmat estävät T-solujen toimintaa, mutta ne vaikuttavat eri tavoilla T-soluihin. Anti-CTLA-4 lisää T-solujen määrää syövän mikroympäristössä mahdollisesti siten, että se edistää näiden jakaantumista, ja anti-PD-1/PD-L1 edistää naiivin T-solun muuttumista efektorisoluksi, joka voi ohjata syöpäsolun apoptoosiin (kuva 2). Kummatkin vaikuttavat vain tiettyihin kasvainten läheisyydessä oleviin T-solualaluokkiin ja siten voivat edistää syövän vastaista immunitetiä. Kun estetään PD-1-reseptorin toimintaa, joidenkin sytotoksisten CD8⁺-T-solujen määrä syövän läheisyydessä lisääntyy luultavasti sen seurauksena, että ne alkavat jakaantua syövän mikroympäristössä. Myös CTLA-4-terapia lisää joidenkin sytotoksisten CD8⁺-T-solujen määrää, minkä lisäksi se edistää tiettyjen toiminnallisten auttaja-CD4⁺-T-solujen lisääntymistä. Anti-PD-1-terapia ei juurikaan vaikuta näihin auttaja-CD4⁺-T-soluihin. Sääteley-T-solujen osuudet puolestaan pienenevät, kun CTLA-4- tai PD-1-välitteinen signalointi estetään. (Wei ym., 2017.)



Kuva 2. Terapeuttisten monoklonaalisten vasta-aineiden toiminta. Sekä anti-CTLA-4-vasta-aine että anti-PD-1-vasta-aine estävät CTLA-4- ja PD-1-reseptoreja sitoutumasta ligandeihinsa. Anti-CTLA-4-terapian vasteena T-solut alkavat jakaantua entistä enemmän ja anti-PD-1-terapian vasteena taas efektori-T-solu aktivoituu ja tuhoaa syöpäsolun. (muokattu Sharma ym., 2023)

3 SYÖPÄ JA TULEHDUS

Kun patogeeni hyökkää elimistöön, immuunijärjestelmä käynnistää puolustusreaktion sitä vastaan. Tällöin syntyy myös tulehdusvaste, joka kestää yleensä siihen asti, kunnes patogeeni saadaan poistettua elimistöstä. Tulehdusvaste voi muuttua systeemiseksi silloin, kun paikallinen tulehdusvaste ei onnistu tuhoamaan patogeenia. Systeemisessä tulehdusvasteessa makrofagit tuottavat tulehdussytokiineja, mikä puolestaan saa aikaan kuumeen, eri hormonien synteesin sekä sen, että valkosoluja sekä maksan akuutin faasin proteiineja aletaan tuottamaan enemmän. Kroonisessa tulehduksessa synnynnäisen tai hankitun immunitietin vaste jää ikään kuin päälle esimerkiksi silloin, kun patogeenia ei onnistuta tuhoamaan. Krooninen tulehdus usein vaurioittaa kudoksia, sillä aktiiviset makrofagit tuottavat tulehduspaikassa jatkuvasti sytokiineja. Tämän seurauksena fibroblastit alkavat jakaantua enemmän, kollageenin tuotto lisääntyy ja syntyy arpikudosta. Kroonisessa tulehduksessa myös lymfosyytit voivat kerääntyä

makrofagien ympärille, ja nekin tuottavat tulehdussytokiineja. Krooninen tulehdus myös edistää sellaisen mikroympäristön kehittymistä, joka tukee syöpäsolujen jakaantumista ja pahanlaatuisen kasvaimen muodostumista.

Tulehdus liittyy monien sairauksien, kuten metaboliasairaudet, ylipaino, autoimmuunisairaudet ja syöpä, syntyyn. Tulehdus ei aina edistä syövän syntyä ja etenemistä, vaan se voi myös estää kasvainten muodostumista tai olla vaikuttamatta syövän syntyyn mitenkään. Tulehdus ei myöskään yksinään aiheuta syöpää, vaan se ennemminkin mahdollistaa solun muuttumisen normaalisolusta syöpäsoluksi. Syövän syntyyn vaikuttavat tulehduksen lisäksi muut syövän piirteet, ja toisaalta syöpä voi puolestaan voimistaa tulehdusvastetta.

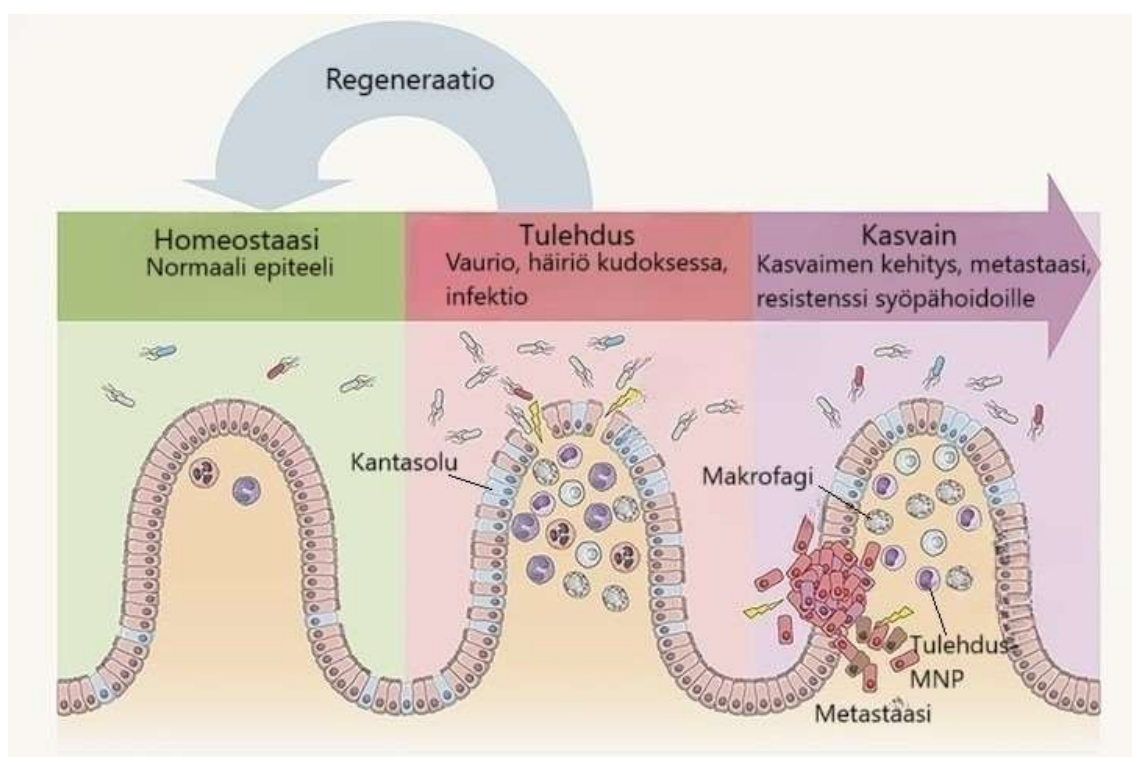
Tässä tutkielmassa tulehduksella tarkoitetaan pääosin kroonista tulehdusta, sillä usein syöpään yhteydessä oleva tulehdus on tällainen pitkään jatkunut tulehdustila, eikä esimerkiksi hetkellinen tulehdusvaste, joka lakkaa sen jälkeen, kun patogeeni on poistettu ja kudonsvaurio on korjaantunut. Seuraavissa luvuissa tarkastelen sitä, miten tulehdus voi edesauttaa syövän syntyä, kehitystä ja metastaasia. Tarkastelen myös tulehduksen, ikääntymisen ja syövän välistä yhteyttä.

3.1 Syövän syntyä ja kehitystä edistävä tulehdus

Samat tulehduksen mekanismit, jotka ovat tärkeitä haavan paranemisen sekä kudosten uudelleenmuodostumisen kannalta, voivat myös edistää syöpää (kuva 3). Vauriot tai infektiot epiteelikudoksissa saavat myeloidisen linjan solut tuottamaan tulehdussytokiineja, minkä seurauksena synnynnäinen ja hankittu immunitetti poistavat patogeenin. Tulehdussytokiinin tuotto aktivoi myös epiteelisoluja, ja nämä alkavat jakaantua vauriokohdan läheisyydessä. Vauriokohta umpeutuu ja tulehdusvaste lakkaa, minkä seurauksena kudos korjaantuu ja epiteelikudos palautuu tasapainotilaan. (Aran ym., 2016.)

Myös syövässä tulehdus lisää epiteelisolujen jakaantumista, minkä lisäksi kudosten uudelleenmuodostumista ja syöpää yhdistää se, että molempia säädellään tuottamalla muun muassa kemokiineja ja muita kasvutekijöitä. Syövässä kuitenkin esimerkiksi mutaatiot onkogeneissa sekä solujen apoptoosi aiheuttavat tulehdusvasteen, joka jää pysyväksi, sillä se ei pysty poistamaan aiheuttajiaan. Tulehdus voi voimistua ja solujen jakaantuminen lisääntyä, mikä puolestaan edistää syövän kehittymistä. (Greten & Grivennikov, 2019.)

Tulehdusvasteeseen osallistuvat solut, esim. makrofagit, tuottavat tulehdussytokiineja, kuten IL-6, TNF-alfa ja TGF-beta (engl. Transforming growth factor). Monien syöpäkasvaimien syntyyn liittyy se, että tulehdussytokiineja tuotetaan normaalia enemmän. Esimerkiksi rintasyövässä TNF-alfa-sytokiinia tuotetaan enemmän kuin terveillä (Pusztai ym., 1994). Myös IL-6 on yhteydessä syövän syntyyn keuhko-, rinta- ja suolistosyövässä (X. Sun ym., 2019). Joillakin sytokiineista on sekä syövän syntyä edistäviä että estäviä vaikutuksia. Esimerkiksi TGF-beta voi myös estää kasvaimen syntyä syövän alkuvaiheissa (L. Sun ym., 1994). Kasvaimen kehityksen myöhemmissä vaiheissa sillä voi olla syöpää aktivoivia vaikutuksia, ja se saattaa vaikuttaa eri kudoksissa eri tavalla (Yin ym., 1999).



Kuva 3. Tulehdusvasteen vaikutus kudonvaurion korjaantumiseen ja syövän syntyyn sekä etenemiseen. Tulehdus voi saada sellaiset solut, joissa on tapahtunut pahanlaatuisia mutaatioita, jakaantumaan yhä enemmän, mikä voi edistää näiden muuttumista syöpäsoluiksi. (muokattu Greten & Grivennikov, 2019)

3.1.1 Tulehduksen vaikutus syövän syntyyn

Tulehdus voi aiheuttaa epigeneettisiä muutoksia sekä mutaatioita kasvunrajoite- ja onkogeneissa. Kun näitä muutoksia kertyy soluihin tarpeeksi, ne alkavat erilaistua syöpäsoluiksi. Tu-

lehdoksen vaikutusta syövän syntyyn on tutkittu esimerkiksi suolistosyövässä. Suoliston tulehdus lisää reaktiivisten happilajien (ROS) sekä typpioksidin (NO) tuottoa. Nämä molemmat voivat aiheuttaa mutaatioita suoliston epiteelisolujen kasvunrajoite- ja onkogeneihin, kuten *Tp53*-geeniin, mikä voi johtaa siihen, että solu muuttuu syöpäsoluksi. Tulehdusvasteeseen osallistuvat solut tuottavat myös IL-6- ja TNF-alfa-sytokiineja, jotka vaikuttavat suolen epiteelisolujen signaalointiteihin ja siten epigeneettiseen säätelyyn. Tämän seurauksena onkogeneenien sekä kasvunrajoitegeenien ilmeneminen voi muuttua. (Chang ym., 2007; Robles ym., 2016.)

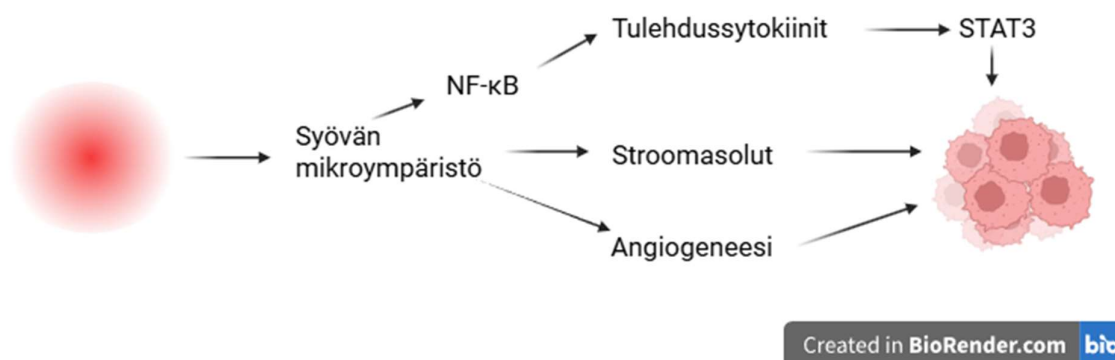
Yleensä syöpäsoluksi muuttuvat solut muistuttavat kantasoluja, joita tulehdus ja sen aikaansaamat muutokset ja mutaatiot aktivoivat hankkimaan lisää syöpäsoluille tyypillisiä piirteitä. On havaittu, että sekä jo olemassa olevat kantasolut että erilaistuneet solut voivat muuttua tulehdoksen vaikutuksesta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi. Jotta erilaistuneista soluista tulee syöpäsoluja, ne muuttuvat ensin takaisin kantasoluja muistuttaviksi soluiksi. Esimerkiksi erilaistuneet epiteelisolut saadaan muuttumaan takaisin erilaistumattomiksi, jos Wnt-signaalitietä aktivoidaan. Wnt-signaalitien aktivoitumiseen osallistuu NF-kB-transkriptiofaktori, jonka toimintaa muun muassa tulehdussytokiinit, kuten TNF-alfa, säätelevät. Kun erilaistuneet solut muuttuvat kantasolujen tyyppisiksi, myös sellaisten solujen, jotka voivat mahdollisesti muuttua syöpäsoluiksi, osuus solupopulaatiosta kasvaa. (Schwitalla ym., 2013.)

3.1.2 Tulehdoksen vaikutus kasvaimen kehitykseen

Pahanlaatuiset solut jakaantuvat ja muodostavat lopulta syöpäkasvaimen. Syövän mikroympäristö muodostuu samaan aikaan kuin kasvainkin, ja se yleensä osaltaan tukee kasvaimen kasvua ja kehitystä. Tulehdusvasteeseen osallistuvat solut, kuten lymfosyytit, makrofagit ja fibroblasti, tuottavat muun muassa IL6- ja TNFa-sytokiineja, jotka edistävät syövän kehitystä. Esimerkiksi transkriptiofaktori NF-kB saattaa aktivoida IL-6-sytokiinia. IL-6 lisää muiden syöpää edistävien tulehdussytokiinien tuottoa, minkä lisäksi se aktivoi STAT3-transkriptiotekijää. Tulehdussytokiinit edistävät syöpäsolujen kasvua ja jakaantumista, minkä lisäksi ne tekevät syövän ympäristöstä tälle yhä suotuisamman. STAT3-tekijä lisää sellaisten geenien ilmenemistä, jotka lisäävät solujen jakaantumista ja vähentävät apoptoosia. (Grivennikov ym., 2009.) (kuva 4).

Myc-transkriptiofaktorin on havaittu edistävän syövän syntyä ja syöpäkasvaimen leviämistä. Mycin aktivoituminen lisää kemokiinien eritystä kasvaimen läheisyydessä, mikä houkuttelee

immuunisoluja, etenkin syöttösoluja, paikalle. Mast-solut ovat syöttösoluja, joita esiintyy si-
dekudoksessa sekä limakalvoissa ja jotka erittävät muun muassa histamiinia. Mast-solut sekä
muut immuunisolut lisäävät angiogeneesia tuottamalla muun muassa VEGF-tekijää (engl.
Vascular endothelial growth factor), TGF-betaa sekä TNF-alfaa. Tämän lisäksi immuunijär-
jestelmän solut vaikuttavat kasvaimen stroomaan ja muuttavat sitä. Verisuonet syövän mikro-
ympäristössä ovat erilaisia kuin normaalit verisuonet. Ne eivät ole järjestäytyneet kunnolla ja
saattavat vuotaa ympäristöönsä. (Soucek ym., 2007.)



Kuva 4. Tulehduksen ja syövän mikroympäristön vaikutus syöpäkasvaimen muodostumiseen. So-
luissa, jotka vaikuttavat tulehdusvasteeseen, aktivoituu NF-κB-tekijä, joka puolestaan aktivoi tuleh-
dussytokiinien tuotantoa. Tulehdussytokiinit aktivoivat STAT3-transkriptiotekijää, joka edistää syö-
päsolujen jakaantumista ja vähentää apoptoosia. Tulehdus osaltaan edistää myös angiogeneesia sekä
sitä, että strooma muuttuu syöpäsoluille yhä suotuisammaksi.

3.1.3 Tulehduksen vaikutus etäpesäkkeiden syntyyn

Etäpesäkkeiden synnyn alkuvaiheissa syöpäsolut kulkeutuvat epiteelikerroksen läpi viereisiin
kudoksiin, minkä lisäksi epiteelikudos muuttuu mesenkyymikudoksen kaltaiseksi, jolloin so-
lut ne menettävät polaaraisuuttaan eivätkä kiinnity yhtä tiukasti toisiinsa kuin ennen. Muutok-
set saavat aikaan sen, että mesenkyymisolujen kaltaiset syöpäsolut leviävät ja pääsevät yhä
helpommin tunkeutumaan veri- ja imusuonistoon. TGF-beta edistää tätä. (Tsai ym., 2012.)

Syöpäsolut kiertävät veri- ja imusuonistossa usein solurykelminä, jotka koostuvat yleensä
vain muutamasta solusta, mutta voivat olla suurempiakin. Suurin osa veri- ja imusuonistossa
kiertävistä syöpäsoluista kuolee ennen kuin ne pääsevät tunkeutumaan uuteen kudokseen, ja
yksittäiset solut ohjautuvat helpommin apoptoosiin kuin kasautuneina kulkevat solut. Kasau-
tuneet solut myös muodostavat etäpesäkkeitä helpommin kuin yksittäisinä kulkevat solut.

(Aceto ym., 2014.)

Kun syöpäsolut kulkeutuvat veri- ja imusuonista uusiin osiin elimistöä ja tunkeutuessaan uuteen kudokseen, ne mahdollisesti muuttuvat jälleen enemmän epiteelisolujen kuin mesenkymisolujen kaltaisiksi. On myös havaittu, että muutos epiteeli- ja mesenkymikudoksen välillä on vain osittainen, mikä edistää sitä, että vain osittain muuttuneet solut pystyvät nopeasti uudessa ja vieraassa kudoksessa muuttumaan takaisin epiteelisolujen kaltaisiksi ja selviämään sekä jakaantumaan siellä. Esim. TGF-beta-sytokiini näyttäisi edistävän näitä muutoksia epiteeli- ja mesenkymikudoksen välillä ja siten lisäävän syövän metastaasia. (Tsai ym., 2012.)

Syöpäsolujen selviämistä ja etäpesäkkeiden syntyä edistävät myös immuunijärjestelmän tulehdusvasteeseen osallistuvat solut. Esimerkiksi CD4+- ja CD8+-T-solut voivat tuottaa tulehdussytokiineja sekä kemokiineja, kuten CCL5, jotka edistävät etäpesäkkeiden syntyä ja kasvua. Myös esim. monosyytit tuottavat kemokiineja, kuten CXCL9, jotka edistävät syövän selviämistä ja jakaantumista uudessa ympäristössään. (Halama ym., 2016.)

3.2 Tulehduksen yhteys ikään

Ikääntymisen tiedetään olevan yhteydessä syöpään, sillä syöpäriski lisääntyy iän myötä. Yhdysvalloissa monissa syöväissä ikää pidetään suurimpana riskitekijänä (United States Cancer Statistics: Data Visualizations 2021). Myös krooninen tulehdus on yleisempää vanhemmilla ihmisillä kuin nuoremmilla, ja se aiheuttaa syöpää sekä monia muita ikääntyneille tyypillisiä sairauksia (Furman ym., 2019).

Samoin kuin syövällekin, myös ikääntymiselle on määritetty tälle ominaiset piirteet. Näihin piirteisiin kuuluvat genomien epävakaumus, muutokset epigeneettisessä säätelyssä, telomeerien lyheneminen sekä proteostaasin väheneminen. Lisäksi ikääntymiselle tyypillistä on se, että ravintoaineiden aistimista säädellään uudella tavalla, mitokondrioiden toiminnassa on virheitä, solujen välinen viestintä on muuttunut ja solusyönti toimii virheellisesti. Myös solujen senesenssi, kantasolujen uupuminen, dysbioosi sekä krooninen tulehdus kuuluvat ikääntymisen piirteisiin. (López-Otín ym., 2023.)

Ikääntymisen ja syövän piirteet kumpikin vaikuttavat toisiinsa. Jotkin piirteistä, kuten genomien epävakaumus, epigeneettiset muutokset, krooninen tulehdus sekä dysbioosi, ovat näille molemmille samoja tai samankaltaisia. Ikääntyminen saattaa sekä edistää että estää syövän syntyä. Proteostaasin väheneminen sekä se, että mitokondriot toimivat virheellisesti ja solujen välinen viestintä on muuttunut, voivat lisätä syöpäsolujen selviytymistä ja kasvua. Sen sijaan te-

lomeerien lyheneminen ja kantasolujen uupuminen saattavat hidastaa syöpäsolujen jakaantumista sekä vähentää niiden fenotyypistä plastisuutta. Solujen senesenssi ja se, että solusyönti toimii virheellisesti puolestaan voivat joko estää tai edistää syövän syntyä. Ikääntymisen piirteet eivät ole toisistaan riippumattomia, vaan vaikuttavat toisiinsa ja siten joko lisäävät ja vähentävät syövän syntyä. (Lopez-Otin ym. 2023.)

Seuraavissa luvuissa käsitellään kroonisen tulehduksen tai tulehduksen yhteyttä syöpään ja ikääntymiseen, sillä tämä on molemmille tyypillinen piirre. Lisäksi käsitellään tarkemmin solujen sensenssin ja kroonisen tulehduksen yhteyttä toisiinsa.

3.2.1 Tulehdus ja ikääntyminen

Kroonista ja matala-asteista tulehdusta, joka kehittyy iän myötä, kuvataan englanniksi usein termillä inflammaging (Franceschi ym., 2000). Monet syövän syntyä ja kehitystä edistävästä tekijöistä saavat aikaan elimistössä tällaisen tulehdustilan. Genomin epävakaus sekä mutaatiot voivat aiheuttaa sellaisten myeloidisen linjan solujen erilaistumisen, jotka tuottavat tulehdusytokiineja (Svensson ym., 2022). Tulehdussytokiinien vaikutuksia ikääntymiseen on tutkittu muun muassa hiirillä. Sciorati ym. (2020) havaitsivat, että TNF-alfa-sytokiinin toiminnan estäminen vähensi 12–28 kuukautta vanhojen hiirien sarkopeniaa eli luustolihasmassan ja toiminnan heikkenemistä sekä lisäsi hiirien elinikää.

Ikääntyessä elimistön immuunijärjestelmän efektorivasteet heikkenevät ja syöpä voi karata immuunisolujen kontrollista tai levitä, kun krooninen, matala-asteinen tulehdus lisääntyy. Ikääntyminen vaikuttaa immuunijärjestelmän soluihin ja niiden toimintaan. Esimerkiksi T-solujen toiminta heikkenee vanhenemisen myötä, ja ikääntyneillä on toiminnallisia T-soluja vähemmän kuin nuoremmilla. Gammadelta-T-solut, joista suurin osa on tuplanegatiivisia CD4⁺-CD8⁻soluja, vähenevät ikääntyessä. Ne eivät pysty jakautumaan kunnolla, minkä lisäksi ne ohjautuvat helpommin apoptoosiin kuin nuoremmilla. Ikääntyneillä Fas-reseptorin ja TNF-alfa-molekyylejä tuotetaan enemmän kuin nuoremmilla, minkä seurauksena gammadelta-T-solujen apoptoosi voi lisääntyä. (Colonna-Romano ym., 2004.)

3.2.2 Solujen senesenssi ja tulehdus

Senesenssi kuvaa solujen, elimistön ja eliöiden vanhenemista. Senesentit solut ovat saavuttaneet jakautumiskertojensa rajat eli ne ovat jakautuneet niin monta kertaa kuin normaalisolujen on mahdollista jakautua. Solujen vanhenemista tapahtuu yksilönkehityksen eri vaiheissa ja se

on tärkeää esimerkiksi elinten muodostumisen kannalta. Aikuisella solujen senesenssin merkitys vähenee, mutta se voi esimerkiksi estää solua muuttumasta syöpäsoluksi. Jos solun DNA:ssa tapahtuu virhe, solu voi sen seurauksena muuttua senesentiksi eikä pysty enää jakautumaan (Liu & Hornsby, 2007).

Senesenttien solujen hävitys on tärkeää elimistön normaalin toiminnan kannalta. Tekijöitä, jotka aktivoivat immuunijärjestelmää hävittämään näitä soluja, kutsutaan SASP-tekijöiksi (engl. Senescence-associated secretory phenotype). SASP-tekijöihin kuuluvat eri sytokiinit, parakriiniset eli paikallisesti vaikuttavat tekijät sekä proteaasit, jotka ovat proteiineja hajottavia entsyymejä. Senesentit solut tuottavat SASP-tekijöitä. SASP-tekijät suojaavat elimistöä syövältä, jos immuunijärjestelmä onnistuu poistamaan ne ja senesentit solut. Jos vanhenevia soluja ja SASP-tekijöitä kertyy elimistöön, ne aiheuttavat haittaa kudoksille sekä lisäävät tulehdusta ja voivat siten edistää syövän syntyä.

Senesentit solut ja niiden tuottamat SASP-tekijät vaikuttavat kudoksen korjaantumiseen ja uudelleenmuodostumiseen. Senesenttien solujen poistaminen edistää kudoksen korjaantumista. SASP-tekijät, kuten IL-6, vaikuttavat ei-senesenttien solujen epigeneettiseen säätelyyn ja siten muuttavat niiden toimintaa. On havaittu, että ikääntyneillä hiirillä senesenssin aiheuttama epigeneettinen uudelleenohjelmointi on yleisempää kuin nuoremmilla hiirillä, sillä ikääntyessä tulehdus ja muun muassa IL-6-sytokiinin tuotto lisääntyvät. (Mosteiro ym., 2018.)

Jos senesentit solut ja SASP-tekijät kertyvät kudoksiin lähelle syöpäsoluja, ne voivat lisätä näiden kasvua ja jakaantumista. Esimerkiksi senesentit fibroblastit voivat saada vieressään olevat syöpäsolut jakaantumaan lisää. Kudonvaurioissa senesenttien solujen määrä lisääntyy, minkä seurauksena myös niiden tuottamien SASP-tekijöiden, kuten MMP-molekyylien (engl. Matrix metalloproteinases) tuotto lisääntyy. MMP-tekijät ovat mukana kudonvaurioiden aikaansaamissa tulehdusvasteissa. Jos senesenttejä fibroblasteja kertyy syöpäsolujen läheisyyteen, niiden tuottamat MMP-tekijät lisäävät syöpäsolujen jakaantumista. MMP-tekijät myös itsessään voivat aiheuttaa kudonvaurioita ja siten voimistaa tulehdusvastetta. Lisäksi ne voivat lisätä verisuonten läpäisevyyttä, jolloin syöpäsolut voivat altistua entistä helpommin sellaisille tekijöille, jotka edistävät niiden kasvua ja jakaantumista. Senesentit fibroblastit voivat myös aiheuttaa lisää DNA-vaurioita viereisiin soluihin, minkä seurauksena nämä saattavat muuttua pahanlaatuisiksi. (Liu & Hornsby, 2007.)

4 YHTEENVETO

Immuunijärjestelmä tunnistaa ja tuhoaa pahanlaatuisia soluja tai soluja, jotka ovat muuttumassa pahanlaatuisiksi. Syövän vastaisen immunteetin kannalta tärkeitä ovat antigeeneja esittelevät solut, sytotoksiset CD8⁺-T-solut, auttaja-CD4⁺-T-solut sekä NK-solut. Jos immuunijärjestelmän kyky tuhota viallisia soluja heikkenee, syöpäsolut saattavat karata sen kontrollista ja alkaa jakautua. Toisaalta immuunijärjestelmän solut voivat saada aikaan tulehdusvasteen, joka pitkittyessään edistää pahanlaatuisten solujen jakaantumista ja syövän kehittymistä.

Syöpäimmunteettisykli alkaa syöpäantigeenien vapautumisesta ja päättyy siihen, että sytotoksinen CD8⁺-T-solu tunnistaa syöpäsolun ja tuhoaa sen. Antigeeneja esittelevät solut, etenkin dendriittisolut, esittelevät syöpäantigeeneja T-soluille, mikä saa ne aktivoitumaan. TLR-signaali aktivoi dendriittisolujen antigeenien esittelyä, minkä lisäksi se lisää T-solujen kostimulatoristen reseptorien määrää ja siten edistää näiden kypsymistä toiminnalliksi ja muisti-T-soluiksi. Aktivoituneet sytotoksiset CD8⁺-T-solut kulkeutuvat kasvaimen läheisyyteen ja tuhoavat syöpäsoluja reseptori- tai efektorimolekyyli välitteisellä apoptoosilla.

Syövän mikroympäristö vaikuttaa syövän syntyyn ja etenemiseen. Se jaetaan immuunirikkaaseen, muuttuneeseen immuunirikkaaseen tai immuuniköyhään immunotyypin sen mukaan, paljonko siellä on syöpäsoluja ja immuunijärjestelmän soluja. Jos syöpäimmunteettisyklissä tapahtuu virheitä, syöpäsolu voi karata immuunijärjestelmän kontrollista. Syöpäsolut ja muut mikroympäristön solut vaikuttavat siihen, muodostuuko pahanlaatuinen kasvain. Syövän syntyä voi edistää esimerkiksi se, että T-solut muuttuvat anergisiksi ja toleranteiksi syöpäantigeeneille. Syöpää edistävälle mikroympäristölle on myös tyypillistä, että muun muassa dendriittisolujen toiminta heikentyy, T-solut uupuvat ja immuunijärjestelmän soluja inhiboivat tekijät, kuten PD-1 ja CTLA-4, lisääntyvät.

Immuunijärjestelmän solut aiheuttavat elimistössä tulehdusvasteen esimerkiksi silloin, kun patogeeni tunkeutuu sinne tai kudoksesta vaurioituu. Pitkittynyt tulehdus voi edistää syövän syntyä ja kehitystä. Tulehduksen seurauksena immuunijärjestelmän solut tuottavat muun muassa reaktiivisia happilajeja, typpioksidia sekä tulehdussytokiineja, jotka muuttavat soluja entistä pahanlaatuisemmiksi ja saavat ne jakaantumaan. Syövän kehityksen myöhemmissä vaiheissa syövän mikroympäristö edelleen muuttuu syövälle yhä suotuisammaksi. Ikääntyneillä krooninen ja matala-asteinen tulehdus on usein yleisempää kuin nuoremmilla, ja se saattaa esimer-

kiksi heikentää efektori-T-solujen toimintaa. Kudosvaurioissa myös senesenttien eli vanhenevien solujen määrä lisääntyy. Senesentit solut ja niiden tuottamat SASP-tekijät, kuten IL-6 ja MMP-tekijä, lisäävät syöpäsolujen jakaantumista ja voimistavat tulehdusvastetta, jos immuunijärjestelmä ei poista niitä, vaan ne kertyvät kudoksiin.

Immuunijärjestelmän tarkastuspisteiden inhibiittoreilla eli terapeuttisilla monoklonaalisilla vasta-aineilla, kuten anti-CTLA-4- ja anti-PD-1/PD-L1-terapialla, estetään syöpäimmunitetisykliä inhivoivien tekijöiden toimintaa ja aktivoidaan T-soluja, jotta nämä voisivat tuhota syöpäsoluja. Näiden ja muiden immunoterapiahoitojen kehittäminen voisi tulevaisuudessakin parantaa syövän hoitovasteita sekä paranemisennusteita. Myös kroonisen tulehduksen estäminen ja hoitaminen voisi osaltaan ennaltaehkäistä syövän syntyä.

5 KIRJALLISUUS

Aceto, N., Bardia, A., Miyamoto, D. T., Donaldson, M. C., Wittner, B. S., Spencer, J. A., Yu, M., Pely, A., Engstrom, A., Zhu, H., Brannigan, B. W., Kapur, R., Stott, S. L., Shioda, T., Ramaswamy, S., Ting, D. T., Lin, C. P., Toner, M., Haber, D. A., & Maheswaran, S. (2014).

Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*, 158(5), 1110–1122. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.013>

Adegoke, N. A., Gide, T. N., Mao, Y., Quek, C., Patrick, E., Carlino, M. S., Lo, S. N., Menzies, A. M., Pires da Silva, I., Vergara, I. A., Long, G., Scolyer, R. A., & Wilmott, J. S.

(2023). Classification of the tumor immune microenvironment and associations with outcomes in patients with metastatic melanoma treated with immunotherapies. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 11(10), e007144. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007144>

Anel, A., Buferne, M., Boyer, C., Schmitt-Verhulst, A.-M., & Golstein, P. (1994). T cell receptor-induced Fas ligand expression in cytotoxic T lymphocyte clones is blocked by protein tyrosine kinase inhibitors and cyclosporin A. *European Journal of Immunology*, 24(10), 2469–2476. <https://doi.org/10.1002/eji.1830241032>

Aran, D., Lasry, A., Zinger, A., Biton, M., Pikarsky, E., Hellman, A., Butte, A. J., & Ben-Neriah, Y. (2016). Widespread parainflammation in human cancer. *Genome Biology*, 17, 145. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0995-z>

- Bogen, B. (1996). Peripheral T cell tolerance as a tumor escape mechanism: Deletion of CD4+ T cells specific for a monoclonal immunoglobulin idiotype secreted by a plasmacytoma. *European Journal of Immunology*, 26(11), 2671–2679.
<https://doi.org/10.1002/eji.1830261119>
- Brunda, M. J., Luistro, L., Warriar, R. R., Wright, R. B., Hubbard, B. R., Murphy, M., Wolf, S. F., & Gately, M. K. (1993). Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors. *Journal of Experimental Medicine*, 178(4), 1223–1230.
<https://doi.org/10.1084/jem.178.4.1223>
- Chang, W.-C. L., Coudry, R. A., Clapper, M. L., Zhang, X., Williams, K.-L., Spittle, C. S., Li, T., & Cooper, H. S. (2007). Loss of p53 enhances the induction of colitis-associated neoplasia by dextran sulfate sodium. *Carcinogenesis*, 28(11), 2375–2381.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgm134>
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- Colonna-Romano, G., Aquino, A., Bulati, M., Lio, D., Candore, G., Oddo, G., Scialabba, G., Vitello, S., & Caruso, C. (2004). Impairment of gamma/delta T lymphocytes in elderly: implications for immunosenescence. *Experimental Gerontology*, 39(10), 1439–1446.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.07.005>
- Feng, X., Meng, M., Li, H., Gao, Y., Song, W., Di, R., Li, Z., Zhang, X., & Zhang, M. (2023). T-cell dysfunction in natural killer/T-cell lymphoma. *Oncoimmunology*, 12(1), 2212532.
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2023.2212532>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), 244–254.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

Gee, M. S., Saunders, H. M., Lee, J. C., Sanzo, J. F., Jenkins, W. T., Evans, S. M., Trinchieri, G., Sehgal, C. M., Feldman, M. D., & F. Lee, W. M. (2001). Doppler ultrasound imaging detects changes in tumor perfusion during antivascular therapy associated with vascular anatomic alterations. *Cancer Research*, 61(7), 2974–2982.

Greten, F. R., & Grivennikov, S. I. (2019). Inflammation and cancer: triggers, mechanisms and consequences. *Immunity*, 51(1), 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>

Grivennikov, S., Karin, E., Terzic, J., Mucida, D., Yu, G.-Y., Vallabhapurapu, S., Scheller, J., Rose-John, S., Cheroutre, H., Eckmann, L., & Karin, M. (2009). IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis associated cancer. *Cancer Cell*, 15(2), 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.01.001>

Halama, N., Zoernig, I., Berthel, A., Kahlert, C., Klupp, F., Suarez-Carmona, M., Suetterlin, T., Brand, K., Krauss, J., Lasitschka, F., Lerchl, T., Luckner-Minden, C., Ulrich, A., Koch, M., Weitz, J., Schneider, M., Buechler, M. W., Zitvogel, L., Herrmann, T., ... Jaeger, D. (2016). Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Cancer Cell*, 29(4), 587–601. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.005>

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

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Horna, P., Cuenca, A., Cheng, F., Brayer, J., Wang, H.-W., Borrello, I., Levitsky, H., & Sotomayor, E. M. (2006). In vivo disruption of tolerogenic cross-presentation mechanisms uncovers an effective T-cell activation by B-cell lymphomas leading to antitumor immunity. *Blood*, 107(7), 2871–2878. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3014>

Inaba, K., Turley, S., Yamaide, F., Iyoda, T., Mahnke, K., Inaba, M., Pack, M., Subklewe, M., Sauter, B., Sheff, D., Albert, M., Bhardwaj, N., Mellman, I., & Steinman, R. M. (1998). Efficient presentation of phagocytosed cellular fragments on the major histocompatibility complex class II products of dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 188(11), 2163–2173.

- Lei, X., Lei, Y., Li, J.-K., Du, W.-X., Li, R.-G., Yang, J., Li, J., Li, F., & Tan, H.-B. (2020). Immune cells within the tumor microenvironment: biological functions and roles in cancer immunotherapy. *Cancer Letters*, 470, 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009>
- Linnemann, C., van Buuren, M. M., Bies, L., Verdegaal, E. M. E., Schotte, R., Calis, J. J. A., Behjati, S., Velds, A., Hilkmann, H., Atmioui, D. el, Visser, M., Stratton, M. R., Haanen, J. B. A. G., Spits, H., van der Burg, S. H., & Schumacher, T. N. M. (2015). High-throughput epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4+ T cells in human melanoma. *Nature Medicine*, 21(1), 81–85. <https://doi.org/10.1038/nm.3773>
- Liu, D., & Hornsby, P. J. (2007). Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion. *Cancer Research*, 67(7), 3117–3126. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3452>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 186(2), 243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- Meyer, M. A., Baer, J. M., Knolhoff, B. L., Nywening, T. M., Panni, R. Z., Su, X., Weilbaecher, K. N., Hawkins, W. G., Ma, C., Fields, R. C., Linehan, D. C., Challen, G. A., Faccio, R., Aft, R. L., & DeNardo, D. G. (2018). Breast and pancreatic cancer interrupt IRF8-dependent dendritic cell development to overcome immune surveillance. *Nature Communications*, 9, 1250. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03600-6>
- Mosteiro, L., Pantoja, C., de Martino, A., & Serrano, M. (2018). Senescence promotes in vivo reprogramming through p16INK 4a and IL-6. *Aging Cell*, 17(2), e12711. <https://doi.org/10.1111/accel.12711>
- Movahedi, K., Guilliams, M., Van den Bossche, J., Van den Bergh, R., Gysemans, C., Beschin, A., De Baetselier, P., & Van Ginderachter, J. A. (2008). Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. *Blood*, 111(8), 4233–4244. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-099226>
- Ormandy, L. A., Hillemann, T., Wedemeyer, H., Manns, M. P., Greten, T. F., & Korangy, F. (2005). Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Research*, 65(6), 2457–2464. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3232>

Parry, R. V., Chemnitz, J. M., Frauwirth, K. A., Lanfranco, A. R., Braunstein, I., Kobayashi, S. V., Linsley, P. S., Thompson, C. B., & Riley, J. L. (2005). CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Molecular and Cellular Biology*, 25(21), 9543. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>

Pierre, P., Turley, S. J., Gatti, E., Hull, M., Meltzer, J., Mirza, A., Inaba, K., Steinman, R. M., & Mellman, I. (1997). Developmental regulation of MHC class II transport in mouse dendritic cells. *Nature*, 388(6644), 787–792. <https://doi.org/10.1038/42039>

Prokhnevskaya, N., Cardenas, M. A., Valanparambil, R. M., Sobierajska, E., Barwick, B. G., Jansen, C., Reyes Moon, A., Gregorova, P., delBalzo, L., Greenwald, R., Bilén, M. A., Alemozaffar, M., Joshi, S., Cimmino, C., Larsen, C., Master, V., Sanda, M., & Kissick, H. (2023). CD8+ T cell activation in cancer comprises an initial activation phase in lymph nodes followed by effector differentiation within the tumor. *Immunity*, 56(1), 107-124.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.12.002>

Pusztai, L., Clover, L. M., Cooper, K., Starkey, P. M., Lewis, C. E., & McGee, J. O. (1994). Expression of tumour necrosis factor alpha and its receptors in carcinoma of the breast. *British Journal of Cancer*, 70(2), 289–292. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.294>

Robles, A. I., Traverso, G., Zhang, M., Roberts, N. J., Khan, M. A., Joseph, C., Lauwers, G. Y., Selaru, F. M., Popoli, M., Pittman, M. E., Ke, X., Hruban, R. H., Meltzer, S. J., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Harris, C. C., & Papadopoulos, N. (2016). Whole-exome sequencing analyses of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers. *Gastroenterology*, 150(4), 931–943. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.036>

Samstein, R. M., Arvey, A., Josefowicz, S. Z., Peng, X., Reynolds, A., Sandstrom, R., Neph, S., Sabo, P., Kim, J. M., Liao, W., Li, M. O., Leslie, C., Stamatoyannopoulos, J. A., & Rudensky, A. Y. (2012). Foxp3 exploits a pre-existent enhancer landscape for regulatory T cell lineage specification. *Cell*, 151(1), 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.053>

Sawant, D. V., Yano, H., Chikina, M., Zhang, Q., Liao, M., Liu, C., Callahan, D. J., Sun, Z., Sun, T., Tabib, T., Pennathur, A., Corry, D. B., Luketich, J. D., Lafyatis, R., Chen, W., Pohlke, A. C., Bruno, T. C., Workman, C. J., & Vignali, D. A. A. (2019). Adaptive plasticity of IL-10+ and IL-35+ Treg cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion. *Nature Immunology*, 20(6), 724–735. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0346-9>

- Schnare, M., Barton, G. M., Holt, A. C., Takeda, K., Akira, S., & Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 2(10), 947–950. <https://doi.org/10.1038/ni712>
- Schuler, G., & Steinman, R. M. (1985). Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *The Journal of Experimental Medicine*, 161(3), 526–546. <https://doi.org/10.1084/jem.161.3.526>
- Schwitalla, S., Fingerle, A. A., Cammareri, P., Nebelsiek, T., Göktuna, S. I., Ziegler, P. K., Canli, O., Heijmans, J., Huels, D. J., Moreaux, G., Rupec, R. A., Gerhard, M., Schmid, R., Barker, N., Clevers, H., Lang, R., Neumann, J., Kirchner, T., Taketo, M. M., ... Greten, F. R. (2013). Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell*, 152(1), 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.012>
- Sciorati, C., Gamberale, R., Monno, A., Citterio, L., Lanzani, C., De Lorenzo, R., Ramirez, G. A., Esposito, A., Manunta, P., Manfredi, A. A., & Rovere-Querini, P. (2020). Pharmacological blockade of TNF α prevents sarcopenia and prolongs survival in aging mice. *Aging (Albany NY)*, 12(23), 23497–23508. <https://doi.org/10.18632/aging.202200>
- Sharma, P., Goswami, S., Raychaudhuri, D., Siddiqui, B. A., Singh, P., Nagarajan, A., Liu, J., Subudhi, S. K., Poon, C., Gant, K. L., Herbrich, S. M., Anandhan, S., Islam, S., Amit, M., Anandappa, G., & Allison, J. P. (2023). Immune checkpoint therapy—current perspectives and future directions. *Cell*, 186(8), 1652–1669. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.006>
- Soucek, L., Lawlor, E. R., Soto, D., Shchors, K., Swigart, L. B., & Evan, G. I. (2007). Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of myc-induced pancreatic islet tumors. *Nature Medicine*, 13(10), 1211–1218. <https://doi.org/10.1038/nm1649>
- Sun, L., Wu, G., Willson, J. K., Zborowska, E., Yang, J., Rajkarunanayake, I., Wang, J., Gentry, L. E., Wang, X. F., & Brattain, M. G. (1994). Expression of transforming growth factor beta type II receptor leads to reduced malignancy in human breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 269(42), 26449–26455. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)47215-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)47215-8)
- Sun, X., Qu, Q., Lao, Y., Zhang, M., Yin, X., Zhu, H., Wang, Y., Yang, J., Yi, J., & Hao, M. (2019). Tumor suppressor HIC1 is synergistically compromised by cancer-associated

- fibroblasts and tumor cells through the IL-6/pSTAT3 axis in breast cancer. *BMC Cancer*, 19, 1180. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6333-6>
- Svensson, E. C., Madar, A., Campbell, C. D., He, Y., Sultan, M., Healey, M. L., Xu, H., D'Aco, K., Fernandez, A., Wache-Mainier, C., Libby, P., Ridker, P. M., Beste, M. T., & Basson, C. T. (2022). TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab. *JAMA Cardiology*, 7(5), 521–528. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0386>
- Takeda, K., Hayakawa, Y., Smyth, M. J., Kayagaki, N., Yamaguchi, N., Kakuta, S., Iwakura, Y., Yagita, H., & Okumura, K. (2001). Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nature Medicine*, 7(1), 94–100. <https://doi.org/10.1038/83416>
- Tomasetti, C., & Vogelstein, B. (2015). Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*, 347(6217), 78–81. <https://doi.org/10.1126/science.1260825>
- Trujillo, J. A., Sweis, R. F., Bao, R., & Luke, J. J. (2018). T cell–inflamed versus non-T cell–inflamed tumors: A conceptual framework for cancer immunotherapy drug development and combination therapy selection. *Cancer Immunology Research*, 6(9), 990–1000. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0277>
- Tsai, J. H., Donaher, J. L., Murphy, D. A., Chau, S., & Yang, J. (2012). Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell*, 22(6), 725–736. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.09.022>
- United States Cancer Statistics: Data Visualizations 2021. Cancer by age, sex, race and ethnicity. Viitattu 9.5.2025. <https://gis.cdc.gov/grasp/USCS/DataViz.html>
- Waight, J. D., Hu, Q., Miller, A., Liu, S., & Abrams, S. I. (2011). Tumor-derived G-CSF facilitates neoplastic growth through a granulocytic myeloid-derived suppressor cell-dependent mechanism. *PLoS ONE*, 6(11), e27690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027690>
- Wei, S. C., Levine, J. H., Cogdill, A. P., Zhao, Y., Anang, N.-A. A. S., Andrews, M. C., Sharma, P., Wang, J., Wargo, J. A., Pe'er, D., & Allison, J. P. (2017). Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell*, 170(6), 1120–1133.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.024>

West, M. A., Wallin, R. P. A., Matthews, S. P., Svensson, H. G., Zaru, R., Ljunggren, H.-G., Prescott, A. R., & Watts, C. (2004). Enhanced dendritic cell antigen capture via toll-like receptor-induced actin remodeling. *Science* (New York, N.Y.), 305(5687), 1153–1157. <https://doi.org/10.1126/science.1099153>

Yao, L., Pike, S. E., Setsuda, J., Parekh, J., Gupta, G., Raffeld, M., Jaffe, E. S., & Tosato, G. (2000). Effective targeting of tumor vasculature by the angiogenesis inhibitors vasostatin and interleukin-12. *Blood*, 96(5), 1900–1905. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.5.1900>

Yin, J. J., Selander, K., Chirgwin, J. M., Dallas, M., Grubbs, B. G., Wieser, R., Massagué, J., Mundy, G. R., & Guise, T. A. (1999). TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *Journal of Clinical Investigation*, 103(2), 197–206.