

MYCN-onkogeeni neuroblastoomassa

Sonja Vähätalo

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun Yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

26.1.2026

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Oppiaine: Biolääketiede
Tekijä: Sonja Vähätalo
Otsikko: MYCN- onkogeeni neuroblastoomassa
Ohjaaja: Liisa Järvelä
Sivumäärä: 20
Päivämäärä: 26.1.2026

Neuroblastooma on lasten yleisin keskushermoston ulkopuolella sijaitseva kiinteä pahanlaatuinen kasvain. Neuroblastoomaa esiintyy pääasiassa varhaislapsuudessa, ja sen esiintyvyys on suurimmillaan alle viisivuotiaille. Kasvaimen alkuperä ja synty ovat edelleen osittain epäselviä, mutta sen kehityksen tiedetään alkavan jo sikiönkehityksen alkuvaiheissa sympaattisen hermoston esiasteista, hermostopienasoluista (engl. neural crest cell), jotka normaalisti erilaistuvat lisämunuaisytimiksi ja sympaattisiksi hermosoluiksi. Tämän seurauksena kasvain sijaitsee usein vatsan tai rintakehän alueella, jossa se voi aiheuttaa kipua tai olla tunnistettavissa. Kasvaimen tai metastaasien sijainnista johtuvien oireiden lisäksi useimmilla potilailla on yleisoireita kuten kuumeilua, väsymystä, laihtumista, anemiaa ja vatsakipua.

Neuroblastooman taudinkulku riippuu riskiluokittelusta, jonka mukaan matalan riskin neuroblastooma on hyväennusteinen ja kasvain voi hävitä jopa itsestään. Korkean riskin neuroblastooma on sen sijaan huonoennusteinen ja vaikeasti hoidettava. Vaikeaa hoidettavuutta lisää MYCN-onkogeenin yli-ilmentymä, joka esiintyy noin 20 %:ssa neuroblastoomista ja noin puolessa korkean riskin tapauksista.

MYCN on MYC-perheeseen kuuluva transkriptiotekijä, joka normaalisti säätelee sikiön hermoston kehitystä sympaattisen hermoston soluissa. Sen pääasiallinen tehtävä on ohjata kantasolujen lisääntymistä ja estää niiden ennen aikaista erilaistumista neuroneiksi. Hermoston kehityksen jälkeen MYCN:n ilmentyminen on normaalisti hyvin vähäistä, sillä sen liiallinen ilmentyminen johtaa solujen hallitsemattomaan jakautumiseen. Solujen hallitsematon jakaantuminen kasvaimessa lisää kasvaimen aggressiivisuutta aktivoimalla solusykliä sekä DNA:n korjaukseen osallistuvien geenien ilmentymistä.

MYCN-onkogeenin tutkiminen ja siihen kohdistuvien lääkkeiden kehittäminen on haastavaa sen epäjärjestyneen ja hankalasti kohdennettavan rakenteen sekä perinteisiä syöpähoitoja häiritsevien ominaisuuksien kuten kemoterapiaresistenssin ja sädehoitoresistenssin takia. Uudet tutkittavat hoitostrategiat perustuvat syöpäsolun solusyklin epäsuoriin kohdentamiskeinoihin ja täsmähoitoon, joka häiritsee MYCN yli-ilmentyneiden syöpäsolujen glukoosiaineenvaihduntaa tai telomeraasientsyymiä.

Tutkimuksen jatkaminen on tärkeää, sillä MYCN yli-ilmentynyt neuroblastooma on edelleen yksi huonoennusteisimmista lasten syöivistä. Neuroblastooman lisäksi MYC-perheen transkriptiotekijöiden ilmentyminen liittyy useiden muiden kasvainten aggressiivisiin muotoihin.

Avainsanat: Neuroblastooma, MYCN

LYHENNELUETTELO

INRG	International Neuroblastoma Risk Group, riskiluokittelujärjestelmä
MIBG	Metajodobentsyyliguanidini- isotooppikuvantaminen
FDG-PET	Fluorodeoksidiglukoosi-18-positroniemissiotomografia
NSE	Veren neuronispesifinen enolaasi
NCA	Numeeriset kromosomimuutokset
SCA	Segmentaaliset kromosomimuutokset
TERT	Telomerase reverse transcriptase, geeni
TVD	Topotekaani-vinkristiini-doksorubisiini, yhdistelmäkemoterapia
MRP1	Multidrug Resistance-associated Protein 1
CTSD	Katepsiini D
AURKA	geeni, joka koodaa Aurora kinaasi A-entsyymiä
ATR-CHK1	Ataxia Telangiectasia and Rad3-related- Checkpoint Kinase 1
ASCT2	Alanine-Serine-Cysteine Transporter 2, glutamiinikuljettaja
GLS2	Glutamaasi-2
HK2	Heksokinaasi kaksi, entsyymi
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
6-thio-dG	Nukleosidianalogi 6-tio-2'-deoksiguanosiini

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	6
2 NEUROBLASTOOMA	7
2.1 Epidemiologia ja esiintyvyys	7
2.2 Kliiniset piirteet ja vaiheet	7
2.3 Riskiluokittelu	8
2.4 Neuroblastooman synty ja patogeneesi	9
2.5 Diagnostiikka	10
3 MYCN-ONKOGEENI	10
3.1 MYCN-geenin rakenne ja normaali toiminta	10
3.2 MYCN yli-ilmentymän synty	11
3.3 MYCN:n vaikutukset solutasolla	11
4 MYCN JA NEUROBLASTOOMA	12
4.1 MYCN:n yli-ilmentymä ja neuroblastooman aggressiivisuus	12
4.2 Potilaiden selviytyminen ja uusiutumiskirski	12
5 HOIDOLLISET NÄKÖKULMAT	13
5.1 Neuroblastooman hoitomuodot	13
5.2 MYCN:n kohdentamisen haasteet	14
5.2.1 Kemoterapiaresistenssiin vaikuttavat tekijät	14
5.2.2 Sädehoitoresistenssiin vaikuttavat tekijät	14
5.3 Uudet hoitostrategiat ja tutkimukset	15
5.3.1 MYCN:n epäsuorat kohdentamisstrategiat	15
5.3.2 Glukoosiaineenvaihdunnan säätelyyn kohdistuvat strategiat	15
5.3.3 Telomeraasin estoon perustuvat strategiat	16
6 YHTEENVETO	17
Lähteet	18

1 JOHDANTO

Suomessa syöpään sairastuu vuosittain yli 200 alle 20-vuotiasta. (1–2) Yleisesti kehittyneissä maissa lasten syöpätapaukset muodostavat hieman yli puoli prosenttia kaikkien syöpätautien kokonaismäärästä. Tämä vastaa kymmenestä kolmeenkymmeneen tapausta sataatuhatta lasta kohti vuodessa. Lapsuusiällä syöpään sairastumisen riski on kuitenkin pieni, sillä syöpäriski 0–15-vuotiailla on arviolta 1/800, kunnes se aikuisiällä asettuu koko elinikä huomioiden tasolle 1/3. 2020-luvulla arviolta noin yksi neljästä sadasta aikuisesta on entinen lapsisyöpäpotilas. (1)

Tavallisimmin alle 20-vuotias sairastuu veri- tai imukudoksen syöpiin, joista leukemiat ja erityisesti lymfaattiset leukemiat ovat lasten ja nuorten tavallisin syöpätyyppi. (1–2) Vuosittain Suomessa todetaan keskimäärin 56 leukemiaa ja 38 lymfoomaa. Leukemioiden ja lymfoomien lisäksi tavallisimpia alle 20-vuotiaiden syöpiä ovat aivojen ja keskushermoston kasvaimet, joita todetaan vuodessa keskimäärin 54 tapausta. (2)

Neuroblastooma on lasten yleisin keskushermoston ulkopuolinen kiinteä kasvain. Suomessa neuroblastoomia todetaan keskimäärin alle 10 tapausta vuodessa. Erityisesti korkean riskin neuroblastooma on edelleen yksi vaikeimmin hoidettavista lasten syövistä. Keskeinen aggressiivisuuden aiheuttaja ja matalaa selviytyvyyttä selittävä tekijä on MYCN-geenin monistuma, joka esiintyy noin 20 %:ssa korkean riskin tapauksista. (1)

MYCN:ää samoin kuin muita transkriptiotekijöitä on hankala estää tavanomaisilla lääkkeillä. Niiden tutkiminen kuitenkin parantaa samalla myös muiden MYC-perheen onkogeenien tuntemusta, sillä MYC-, MYCN- ja MYCL-välitteinen signalointi säätelee useiden syöpien kasvua ja niiden biologisia ominaisuuksia. (3)

Tämän tutkielman tarkoituksena on koota katsaus neuroblastoomasta ja MYCN-onkogeenistä sekä niiden välisestä yhteydestä. Tutkielmassa tarkastellaan MYCN yli-ilmentyneen neuroblastooman hoidon haasteita ja mahdollisia lääkekehityskohteita.

2 NEUROBLASTOOMA

2.1 Epidemiologia ja esiintyvyys

Neuroblastooma on pääasiassa varhaislapsuudessa ilmenevä kiinteä keskushermoston ulkopuolinen pahanlaatuinen kasvain. Kaikista lapsilla todetuista syövästä neuroblastooma kattaa arviolta noin 6–10 % (4), mutta sen osuus lasten syöpäkuolemista noin 15 % (5). Matalan ja keskisuuren riskin potilaiden ennuste on erinomainen, ja eloonjäämisprosentti on lähes 100 %, kun taas korkean riskin viiden vuoden eloonjäämisaste jää alle 50 prosentin. (5)

Vuosittain uusia neuroblastoomatapauksia ilmenee keskimäärin noin 10 tapausta miljoonaa alle 15-vuotiasta kohden (6). Tapauksen määrä on pysynyt melko vakaana vuosikymmenten ajan, eikä tapauksen ilmentymisessä vaikuta olevan etnisyyksien välisiä eroja. On kuitenkin havaittu, että maantieteellisellä geneettisellä vaihtelulla voi olla vaikutusta taudin riskiluokitteluun ja biologiseen käyttäytymiseen. Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa on todettu, että afrikkalaista geneettistä alkuperää olevilla afroamerikkalaisilla lapsilla, sekä Yhdysvaltojen alkuperäiskansoihin kuuluvilla potilailla esiintyy korkean riskin neuroblastoomaa merkittävästi useammin kuin valkoihoisilla lapsilla. (7)

Neuroblastoomaan sairastuminen painottuu varhaislapsuuteen, ja suurin osa tapauksista todetaan ennen 5 vuoden ikää, erityisesti 0–4-vuotiailla. (2) Vain 10 % kaikista neuroblastoomista todetaan yli 5-vuotiailla. (4)

2.2 Kliiniset piirteet ja vaiheet

Neuroblastooma oireilee yleisoireilla kuten kuumeella, laihtumisella, väsymyksellä, ruokahaluttomuudella, vatsakivulla ja anemialla. Kasvain sijaitsee yleisimmin vatsan alueella, erityisesti lisämunuaisissa, jolloin kasvainmassa voi olla tunnisteltavissa vatsan alueella. Metastaaseista aiheutuva oirekirjo vaihtelee kasvaimen sijainnin mukaan. Esimerkiksi luusto- ja luuydinmetastaasit voivat aiheuttaa raajasärkyjä. (1, 4)

Neuroblastooman taudinkulku vaihtelee suuresti. Osalla lähellä syntymää todetuista neuroblastoomatapauksista on erinomainen ennuste, jolloin kasvaimet taantuvat ja jopa häviävät

itsestään ilman hoitoa. (4, 8–9) Samalla aggressiivisemmat neuroblastoomakasvaimet kasvavat nopeasti ja metastasoivat jopa potilaan saadessa hoitoa. (10)

Nämä eroavaisuudet kasvaimien aggressiivisuudessa ja taudinkulussa johtuvat kliinisistä ja biologisista tekijöistä, potilaan iästä, solujen erilaistumisasteista sekä ennustetekijöistä, kuten MYCN-onkogeenistä. Näiden tekijöiden avulla arvioidaan ja määritellään taudin hoitosuunnitelmaa ja ennustetta. (11)

2.3 Riskiluokittelu

Ennen hoitosuunnitelmaa neuroblastooma jaetaan eri riskiluokkiin, johon vaikuttavat kliiniset, biologiset ja geneettiset tekijät. Riskiluokittelussa huomioidaan kasvaimen levinneisyys (INRG-luokitus (International Neuroblastoma Risk Group): L1, L2, M, Ms), potilaan ikä diagnosointi hetkellä, kasvaimen poistettavuus ja histologia sekä MYCN-geenin yli-ilmentymä tai kromosomipoikkeavuus. Näiden perusteella potilaat jaetaan matalan, keskisuuren ja korkean riskin ryhmiin. (4, 12–13)

Matalan riskin neuroblastooma on tavallisesti histologiselta ja geneettiseltä profiililtaan suotuisa, ei yli-ilmennä MYCN:ää ja on paikallinen (L1, L2 tai Ms pienillä lapsilla). Sairastuminen tapahtuu tyypillisesti 12–18 kuukauden iässä.

Keskisuuren riskin neuroblastoomaksi luokitellaan tapaukset, jotka eivät täysin sovi matalan tai korkean riskin luokitteluun. Keskisuuren riskin kasvaimien histologinen ja geneettinen profiili on vaihtelevaa, ei yli-ilmennä MYCN:ää, on paikallinen, mutta voi sijaita hankalasti poistettavassa paikassa. Lisäksi osa metastasoineista kasvaimista ilman korkean riskin biologisia piirteitä voidaan luokitella keskisuureen riskiin.

Hoitosuosituksen mukaan neuroblastooma luokitellaan korkean riskin taudiksi, jos kasvaimen histologia ja geneettinen profiili on epäsuotuisa, MYCN-onkogeeni on yli-ilmentynyt, kasvain on metastasoinut ja potilaan sairastumisikä on yli 12 kuukautta. (12–13)

2.4 Neuroblastooman synty ja patogeneesi

Neuroblastooma saa alkunsa sympaattisen hermoston soluista. (4,14–15)

Taudin alkuperä ja käynnistymismekanismit ovat kuitenkin edelleen osittain epäselviä. Vain 1–2 %:iin neuroblastoomatapauksista on yhdistetty iturataperäinen geneettinen tausta tai altistava perussairaus. Geneettisiä neuroblastoomariskiä lisääviä muutoksia ovat muun muassa iturataperäiset ALK- ja PHOX2b-geenien mutaatiot. (4)

Neuroblastooma syntyy sympaattisen hermoston esiasteista, hermostopienasoluista (engl. neural crest cell), jotka normaalisti erilaistuvat lisämunuaisytimeksi ja sympaattisiksi hermosoluiksi. (16) Neuroblastooman muodostuessa neuroblastoomasolu muodostaa homogeenistä blastimassaa tai kertyy soluroseteiksi hermosoluperäisen neuropiilin ympärille. (4)

Tutkimukset ovat osoittaneet, että valtaosa kasvaimista saa alkunsa jo sikiönkehityksen alkuvaiheessa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Tällöin sympaattiset neuroblastit muodostavat lisämunuaisytimen. On havaittu, että taudin patogeneesiin liittyviä kromosomaalisia muutoksia eli aneuploidioita esiintyy jo tässä vaiheessa. Aneuploidiat tunnetaan myös taudin ajureina. Aneuploidiat syntyvät samanaikaisesti lisämunuaisytimen muodostumisen kanssa, mikä viittaa siihen, että neuroblastooman kehitys alkaa jo sikiön varhaisessa kehityksessä. (16) Neuroblastoomakasvain voi syntyä missä tahansa sympaattisen hermoston alueella, kuten lisämunuaisytimessä tai hermostosolmukkeissa selkärangan vieressä. Yleisemmin kasvaimet syntyvät lisämunuaisissa, rintaontelon takaosassa, spinaalikanavassa, kaulalla ja toisinaan myös nenänielun alueella. (4, 15)

Kasvaimen geneettisen kehityksen kesto vaikuttaa suoraan sen biologiseen ja kliiniseen käyttäytymiseen. Lyhyessä kehitysjaksossa kasvain syntyy sikiökehityksessä, mutta sen geneettinen kehitys pysähtyy varhain. Se ei aktivoi telomeerien ylläpitoa, eikä johda ajurimutaatioihin. Tämän kaltaiset kasvainmuodot havaitaan usein vauvoilla. Lyhyen kehitysjakson kasvaimilla on hyvä ennuste, ja ne voivat parantua myös spontaanisti. (16)

Pitkässä kehitysjaksossa kasvain jatkaa geneettistä kehitystä syntymän jälkeen, jolloin kertyy ajureita kuten MYCN geenimonistuma. Nämä ajurit mahdollistavat telomeerien ylläpidon, mikä

tekee kasvaimesta aggressiivisemmän. Pitkän kehityksen kasvainmuoto esiintyy usein hieman vanhemmilla lapsilla nopeasti etenevänä korkean riskin kasvaimena. (16)

2.5 Diagnostiikka

Neuroblastooman diagnostiikkaan kuuluu tavallisesti koko kehon tai kasvaimen magneettikuvaus ja ultraäänitutkimus. Lisäksi tietokonetomografiatutkimusta käytetään metastaasien kartoittamiseen. Erityisesti luuston metastaasien tutkimiseen käytetään metajodobentsyyliguanidini (MIBG)-isotooppikuvantamista. (4) MIBG-kuvaus on tarkka menetelmä luu- ja luuydinmetastaasien toteamiseen, sillä sen herkkyys on 90 % ja spesifisyys 97 % (12–13). Myös fluorodeoksidiglukoosi-18-positroniemissiotomografiaa (FDG-PET) voidaan käyttää kuvantamismenetelmänä. Luuydintutkimuksella pyritään löytämään mahdolliset luuydinmetastaasit. Kuvantamisen lisäksi neuroblastooman diagnostiikassa käytetään laboratoriotutkimuksia. Niihin kuuluvat virtsan katekoliamiinit sekä veren neuronispesifinen enolaasi (NSE). (4,12–13)

Diagnoosin tarkentamiseksi suoritetaan koepalasta histopatologiset ja sytogeneettiset tutkimukset, joihin kuuluu pakollisena myös MYCN-statuksen selvittäminen. Lisäksi voidaan tarkistaa genomisen profiilin eli numeeriset kromosomimuutokset (NCA) sekä segmentaaliset kromosomimuutokset (SCA). (12–13)

3 MYCN-ONKOGEENI

3.1 MYCN-geenin rakenne ja normaali toiminta

MYCN on MYC-perheeseen kuuluva ihmisen geeni, joka koodaa tumassa sijaitsevaa transkriptiotekijää. MYCN-proteiini koostuu 464 aminohaposta sisältäen useita toiminnallisia alueita. N-terminaalissa sijaitsevat kaksi säilynyttä MYC-homologiaaluetta (Myc Homology Box, MB) MBI ja MBII, kun taas keskialueella sijaitsee kolme lisä-MB-aluetta sekä tumankuljetussignaali MBIV-alueella. C-terminaalissa sijaitsee DNA:han sitoutuva perusalue (BR) sekä basic helix-loop-helix-leucine-zipper –rakenne (bHLH-LZ), joka mahdollistaa dimeerien muodostuksen Max-proteiinin kanssa. (17) Tämän rakenteen ansiosta MYCN voi sitoutua DNA:han ja säädellä geenien ilmentymistä, mikä vaikuttaa solujen kasvuun erilaistumiseen ja jakautumiseen. (17–18)

Normaalisti MYCN säätelee sikiön hermoston kehitystä sympaattisen hermoston soluissa. Sitä ilmentyy voimakkaasti etenkin etu- ja taka-aivoissa sekä tietyissä muissa nopeasti jakautuvissa kudoksissa kuten pre-B-soluissa ja suolistossa. MYCN:n pääasiallinen tehtävä on ohjata hermoston kantasolujen lisääntymistä ja estää niiden ennen aikaista erilaistumista neuroneiksi. Aikuisilla sen ilmentyminen on yleensä hyvin vähäistä, sillä se on pääosin hiljentynyt hermoston kehityksen jälkeen. (17)

3.2 MYCN yli-ilmentymän synty

MYCN-geenin liiallinen ilmentyminen eli amplifikaatio johtaa hallitsemattomaan solujen jakautumiseen ja estää hermosolujen erilaistumisen (9). MYCN-amplifikaatio liittyy neuroblastooman lisäksi useiden muiden kasvainten aggressiivisiin muotoihin. Esimerkiksi retinoblastooman harvinainen RB1 muoto on erittäin aggressiivinen, minkä ajatellaan johtuvan MYCN:n lisääntyneestä ilmentymisestä. (19)

3.3 MYCN:n vaikutukset solutasolla

MYCN-geenin tuottamalla proteiinilla on suora vaikutus kasvaimen aggressiivisuuteen, sillä se aktivoi solusyklin ja DNA-korjauksen geenejä, jotka edistävät syöpäsolujen nopeaa kasvua ja selviytymistä. Se myös sammuttaa hermosolujen erilaistumista sääteleviä geenejä, mikä estää syöpäsolujen kypsymistä normaaleiksi soluiksi. (14)

Normaalissa solunjakautumisessa genomien kahdentumisessa kromosomien päässä sijaitsevat telomeraasirakenteet lyhenevät. Tämän seurauksena jatkuva solunjakautuminen johtaa telomeerien asteittaiseen lyhenemiseen, ja niiden saavuttaessa kriittisen pituuden solu ajatuu apoptoosiin. Syöpäsoluissa telomeraasientsyymin ilmentyminen voi estää telomeerien lyhenemisen, mikä mahdollistaa solujen rajoittamattoman jakautumisen. (4) MYCN sitoutuu suoraan TERT-geenin (telomerase reverse transcriptase) promoottoriin ja käynnistää sen transkriptin. TERT on telomeraasiin katalyyttinen osa, joka ylläpitää telomeerin pituutta ja estää solujen ikääntymistä koodaamalla telomeraasin käänteiskopioijaentsyymiä. (20)

MYCN siis toimii kytkimenä, joka käynnistää telomeraasin toiminnan neuroblastoomassa. Tämän seurauksena syöpäsoluista tulee jakautumiskyvyltään rajattomia. (9–10)

4 MYCN JA NEUROBLASTOOMA

4.1 MYCN:n yli-ilmentymä ja neuroblastooman aggressiivisuus

MYCN:n amplifikaatio esiintyy noin 20 %:ssa kaikista neuroblastoomakasvaimista ja noin puolella korkeanriskin neuroblastoomakasvaimista. (14) MYCN-amplifikaatiolle altistavat geneettiset tekijät ovat kuitenkin epäselviä. (21) MYCN-geenin amplifikaatio sijaitsee kromosomin 2 alueella. (4) MYCN-amplifikoitulla neuroblastoomalla on erilainen geneettinen ja biologinen profiili verrattuna korkean riskin neuroblastoomaan, jossa ei ole MYCN-amplifikaatiota. (14)

Telomeraasin aktivoituminen MYCN:n vaikutuksesta saa aikaan solusyklin kiihtymisen, DNA-korjausgeenien yli-ilmentymisen ja hermosolujen erilaistumisen estymisen. Tämä tekee kasvaimesta nopeasti kasvavan, metastoivan ja mahdollisesti hoitoresistentin.

MYCN ei ainoastaan kiihdytä kasvaimen kasvua, mutta myös muuttaa syöpäsolut maligniin fenotyyppiin. Maligni fenotyyppi viittaa syöpäsolujen ominaisuuksiin, jotka mahdollistavat hallitsemattoman kasvun lisäksi kudosaivastuksen, etäpesäkkeiden muodostumisen ja vastustuskyvyn normaaleja solunsäätelymekanismeja vastaan. (9)

4.2 Potilaiden selviytyminen ja uusiutumisen riski

Korkean riskin potilaiden uusiutuneesta kasvaimesta paraneminen on harvinaista. Ikä, taudin levinneisyys MYCN:n yli-ilmentymä ja aika diagnoosista uusiutumiseen ovat merkittäviä ennustetekijöitä uusiutumisen jälkeiselle selviytymiselle. Ensimmäisestä diagnoosista uusiutumiseen kulunut aika on yhteydessä elonjäämiseen epälineaarisesti. Potilailla, joilla uusiutuminen tapahtui aikaisintaan 36 kuukauden kuluttua diagnoosista oli paras ennuste, kun taas 6–18 kuukauden kohdalla uusiutuneille potilaille ennuste oli huonoin. Diagnoosin ajankohta on yksi vahvimista selviytymistä ennustavista tekijöistä.

Vain yksi viidestä neuroblastoomapotilaasta selviää viisi vuotta ensimmäisen uusiutumisen jälkeen. MYCN-amplifioituneiden potilaiden viiden vuoden elossaoloennuste uusiutumisen jälkeen on noin 7 %, kun taas ilman MYCN-amplifikoitumista uusiutumisen jälkeinen elossaoloennuste on noin 32 %. MYCN-amplifikaatio siis heikentää uusiutuneen neuroblastooman jälkeistä elossaoloennustetta merkittävästi. (22)

5 HOIDOLLISET NÄKÖKULMAT

5.1 Neuroblastooman hoitomuodot

Matalan riskin neuroblastoomassa ensisijaisena hoitomuotona on usein pelkkä seuranta niiden spontaanin häviämistäipumuksen takia. Tapauksissa, joissa kasvain on rajoittunut yhteen elimeen, kuten lisämunuaiseen, eikä imusolmukkeissa ole löydetty syöpäsolujen kaltaisia muutoksia, hoitona voidaan käyttää pelkkää leikkausta. (23) Kemoterapiaa käytetään vain tarkasti perustelluissa tapauksissa. Etoposidi-karboplatiini yhdistelmähoitoa annetaan siten, että hoitokierrosten määrä pyritään pitämään mahdollisimman vähäisenä haittavaikutusten minimoimiseksi. (13–14)

Korkean riskin neuroblastoomassa hoito on vaiheittaista, jonka tavoitteena on parantaa eloonjäämisastetta samanaikaisesti minimoiden hoidosta aiheutuvia kohtuuttomia haittavaikutuksia. Hoidon vaiheista ensimmäisenä on induktiohoito. Induktiohoidossa vakiintuneena hoitona toimii RAPID COJEC- solunsalpaajahoito, joka sisältää karboplatiinia, vinkristiiniä, sisplatiinia, etoposidia ja syklofosfamidia. Vasteen ollessa riittämätön, lisätään topotekaani-vinkristiini-doksorubisiini (TVD)- jaksoja. Induktiohoidon tavoitteena on pienentää kasvainta ja mahdollisia metastaaseja, jonka jälkeen siirrytään konsolidaatiovaiheeseen.

Konsolidaatiohoidossa käytetään suuriannoksista kemoterapiaa (busulfaani ja melfalaani) ja autologista kantasolusiirtoa, jolloin mahdollinen vaste johtaa kasvaimen pienentymiseen. Pienentyneeseen kasvaimeen aloitetaan paikallishoito, jossa pyritään kasvaimen kokonaisvaltaiseen poistoon. Kasvaimen poiston jälkeen primaarikasvaimen alue hoidetaan sädehoidolla.

Viimeisempänä vaiheena on ylläpitohoito. Ylläpitohoidossa korkean riskin neuroblastoomassa käytetään dinutuksimabi beetaa (anti GD2 vasta-ainetta) yhdistettynä 13-cis retinoiinihappoon. Ylläpitohoito on parantanut korkean riskin neuroblastooman ennustetta. (2, 13–14, 24)

5.2 MYCN:n kohdentamisen haasteet

MYCN on transkriptiotekijä, joka koostuu useista luonnostaan epäjärjestyneistä alueista (engl. intrinsically disordered regions), joilla ei ole pysyvää kolmiulotteista rakennetta. Tämän epäjärjestäytyneen ja joustavan rakenteen takia MYCN:n käyttäminen lääkekohteena on haastavaa. (17, 25)

5.2.1 Kemoterapieresistenssiin vaikuttavat tekijät

MYCN:n monistuman on todettu lisäävän MRP1-proteiinin (Multidrug resistance-associated protein 1) ilmentymistä. (26–27) MRP1 kuuluu monilääkeresistenssiin liittyvien MRP-proteiinien perheeseen. Nämä proteiinit poistavat adenosiinitrifosfaatti (ATP)-energiaa solusta käyttämällä lääkeaineita ja myrkyllisiä aineenvaihduntatuotteita, ja siten suojaavat soluja sytotoksisilta vaikutuksilta. MRP1 toimii solukalvon kuljetusproteiinina, joka siirtää lääkeaineita solusta ulos vähentäen lääkkeen sisäistä pitoisuutta ja tehokkuutta. Tämä heikentää lääkeaineen vastetta ja aiheuttaa kemoterapieresistenssiä neuroblastooman hoidossa. (27)

Toinen kemoterapieresistenssiä aiheuttava tekijä MYCN monistuneessa neuroblastoomassa on kasvanut Katepsiini D:n (CTSD) ilmentyminen. (26, 28) CTSD on lysosomaalinen proteaasi, joka pilkkoo proteiineja solun sisällä. CTSD esiintyy ensin prokatepsiini D (engl. procathepsin D) nimisenä inaktiivisena esiasteena, joka aktivoituu lysosomaalisessa prosessoinnissa. Sen tehtävänä on solun sisäinen proteolyysi, autofagia ja apoptoosin säätely. Eräissä aggressiivisissa MYCN monistuneissa neuroblastoomissa CTSD:tä erittyy solun ulkopuolelle prokatepsiini D:nä, jolloin se ei enää toimi lysosomaalisena kasvunrajoittajana. Tämä edistää solujen selviytymistä ja lääkeresistenssiä erityisesti kemoterapiassa käytetyille doksorubisiinille. (28)

5.2.2 Sädehoitoresistenssiin vaikuttavat tekijät

MYCN yli-ilmentymä on yhteydessä myös p53-geenin toimintahäiriöön ja siitä johtuvaan sädehoitoresistenssiin. Tällöin MYCN-geeniä yli-ilmentävässä solussa esiintyy

glutationiaineenvaihdunnan aktivoitumisesta johtuva kohonnut antioksidanttinen kapasiteetti, mikä vähentää ionisoivan säteilyn tuottamien vapaiden happiradikaalien määrää. Tämän seurauksena säteilyn aiheuttamat DNA-vauriot voivat jäädä riittämättömiksi käynnistämään p53-välitteisen vasteen. (26)

5.3 Uudet hoitostrategiat ja tutkimukset

5.3.1 MYCN:n epäsuorat kohdentamisstrategiat

MYCN-onkogeenin ollessa vaikeasti suoraan kohdennettava, hoitostrategioiden tulee keskittyä epäsuoriin kohdentamiskeinoihin, jotka häiritsevät MYCN-riippuvaisia onkogeenisiä toimintoja. Yksi MYCN-välitteisten kasvainten destabilointistrategia on kohdentaa lääkehoito MYCN-geeniä sääteleviin proteiineihin kuten säätelyproteiini AURKA:an (Aurora kinaasi A). (25) AURKA:n koodaamat proteiinit säätelevät mikrotubulusten muodostumista, mikä vaikuttaa kasvainten kehittymiseen. (29)

Toinen epäsuora kohdentamiskeino voisi liittyä solusyklin tarkastuspisteisiin (engl. checkpoint). MYCN:n yli-ilmentyminen nopeuttaa solujen jakautumista, minkä seurauksena solut voivat edetä solusyklissä ennen DNA-vaurioiden täydellistä korjaantumista, mikä johtaa genomisten virheiden kertymiseen. Virheiden vuoksi MYCN yli-ilmentyneet solut ovat riippuvaisia solusyklin tarkastuspisteistä, joista tärkeimpiä ovat ATR-CHK1 (Ataxia Telangiectasia and Rad3-related-Checkpoint Kinase 1) signalointireitti, joka toimii suojausmekanismina solusyklin S-vaiheessa, ja G2/M- tarkastuspiste, jonka keskeisenä säätelijänä toimii WEE1-kinaasi. (25)

5.3.2 Glukoosiaineenvaihdunnan säätelyyn kohdistuvat strategiat

MYCN:ää yli-ilmentävät solut hyödyntävät metaboliassaan runsaasti glukoosia ja hoitostrategiat kohdistuvat suurelta osin glukoosiaineenvaihdunnan säätelyyn. MYCN aktivoi glutamiinikuljettajan ASCT2:n (Alanine-Serine-Cysteine Transporter 2) sekä mitokondrioentsyymien glutamaasi-2:n (GLS2) ilmentymistä, jolloin solu ottaa glutamiinia sisäänsä muuttaen sen energianlähteenä toimivaksi glutamaatiksi. GLS2 katalysoi glutamiinin muuttumista glutamaatiksi, ja sen

ilmentyminen liittyy huonoon ennusteeseen. Näiden entsyymien estäminen tai glutamiinin poistaminen estää solujen glykolyysiä ja johtaa solukuolemaan. Tämän glutamiiniaineenvaihduntaan liittyvän reitin ja siihen vaikuttavien entsyymien esto voisi toimia kohdennettuna hoitona MYCN:ää yli-ilmentävässä neuroblastoomassa, sillä se tappaa erityisesti ne solut, joissa MYCN on yliaktiivinen. Estossa voitaisiin käyttää glutaminaasin estäjiä (GLS2-estäjät) tai ASCT2:n estoa, joiden poiston on osoitettu aiheuttavan merkittävää aerobisen glykolyysin estymistä ja solukuolemaa. (30)

MYCN lisää heksokinaasi kahden (HK2) ilmentymistä. HK2 toimii entsyyminä, joka käynnistää syöpäsolun aineenvaihduntareitin glykolyysin. Syöpäsoluille on ominaista tuottaa energiaa pääasiassa glykolyysillä, vaikka happea olisikin riittävästi. HK2 geenin yli-ilmentyminen MYCN geenimuonistuman seurauksena lisää kasvaimen kasvua glykolyysillä, jolloin solut muuttuvat glykolyysiriippuvaisiksi, koska energian tuotanto perustuu pääosin glykolyysiin. Tämä tekee syöpäsolujen aineenvaihdunnasta herkempiä glykolyysin estäjille, kuten 2-deoksiglukoosille ja 3-bromopyruvaatille. Niiden on tutkittu vähentävän neuroblastoomasolujen lisääntymistä. Synerginen vaikutus havaitaan, kun glykolyysin estäjä yhdistetään mTOR-estäjään (mechanistic Target of Rapamycin) rapamysiiniin (tunnetaan myös nimellä sirolimuusi). mTOR:n signaali ylläpitää glykolyysiä, ja estämällä se yhdessä HK2:n kanssa saadaan aikaan synerginen vaikutus ja solukuolema. (30)

5.3.3 Telomeraasin estoon perustuvat strategiat

MYCN:n ja TERT:n yhteinen aktiivisuus voisi toimia biomarkkerina riskiluokituksessa. Telomeraasientsyymien toiminnan estäminen saisi syöpäsolun kuolevaiseksi. Telomeraasin estäjät, kuten GRN163L (imetelstat) tai nukleosidianalogi 6-tio-2'-deoksiguanosiini (6-thio-dG) saattavat olla tehokkaampia MYCN-positiivisissa kasvaimissa. MYCN-eston yhdistäminen telomeraasin estoon voisi teoriassa pysäyttää kasvun geenitason lisäksi telomeeritasolta. (9)

6 YHTEENVETO

MYCN-onkogeeni lisää huomattavasti neuroblastooman aggressiivisuutta ja vaikeuttaa sen hoitoa. MYCN yli-ilmentyneen neuroblastooman tutkimusta hidastaa se, että tapauksia esiintyy verrattain vähän. Lapsuusiän syöväät ovat yleisesti harvinaisempia verrattuna aikuisten syöpiin, mikä rajoittaa tutkimusaineiston saatavuutta. MYCN yli-ilmentävien neuroblastoomien vähäinen määrä tekee tutkimusaineiston keräämisestä hidasta ja edellyttää usein kansainvälistä yhteistyötä.

MYCN-onkogeeni on rakenteensa vuoksi resistentti useille tavanomaisesti käytettyihin syöpälääkkeisiin. Uusien hoitostrategioiden kehittämisessä tulisi tämän vuoksi keskittyä MYCN:n kohdistuviin täsmähoitoihin. Hoidoissa on erityisen tärkeää huomioida neuroblastoomapotilaiden nuori ikä ja pyrkiä välttämään ylimääräistä toksisuutta sekä hoitojen mahdollisia haitallisia vaikutuksia kasvuun ja lapsen elimistön normaaliin kehitykseen.

Aikaisemmalla tutkimuksella korkean riskin neuroblastooman ennustetta on saatu parannettua jonkin verran lisäämällä ylläpitohoitoon täsmähoidoksi dinutuksimabi beeta vasta-ainetta. Tämä ei kuitenkaan suoranaisesti vaikuta MYCN:n yli-ilmentymään, eikä sillä ole saatu riittävän hyviä hoitotuloksia.

Uudet mahdolliset hoitostrategiat perustuvat MYCN:n epäsuoraan kohdentamiseen häiritsemällä sen solusykliä säätelyproteiinien ja tarkastuspisteiden kautta. Solusyklin lisäksi lääkekehityskohteen mahdollistaa syöpäsolujen elintärkeä glukoosiaineenvaihdunta. Glutamiinikuljettajan ASCT2 ja mitokondrioentsymin GLS2 estäminen hidastaisi syöpäsolujen glykolyysia, kun taas glykolyysin estäjillä kuten 2-deoksiglukoosilla ja 3-bromopyruvaatilla ja niihin yhdistetyllä rapamysiinilla (tunnetaan myös nimellä sirolimuusi) saataisiin glykolyysi kokonaisuudessaan estettyä.

Glukoosiaineenvaihdunnan lisäksi syöpäsoluille ominaisen telomeraasientsyymien toiminnan estäminen voisi parantaa MYCN-positiivisten kasvainten ennustetta estämällä syöpäsolujen kasvun telomeeritasolla.

Uusissa hoitostrategioissa hoitojen yhdistäminen ja niiden synergiset vaikutukset ovat keskeisessä roolissa riittävän hoitovasteen saavuttamiseksi. Uusien hoitomuotojen avulla neuroblastooman ennustetta on mahdollista parantaa merkittävästi, mikä parantaisi useiden neuroblastoomaa sairastavien lasten eloonjäämisastetta.

Lähteet

1. Lohi O, Vettenranta K. Lasten syöpätautien etiologia ja epidemiologia; Lasten muut kiinteät kasvaimet. Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M (toim.). *Lastentaudit*. Helsinki: Duodecim; 2023.
2. Suomen syöpärekisteri. *Lapsisyöpätilastot*. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tilastot-teemoittain/lapsisyopatilastot/>, viitattu 10.12.2025.
3. Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahauad-Fernandez WD, Hansen AS, Gouw AM, Felsher DW. The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(1):23-36. doi: 10.1038/s41571-021-00549-2.
4. Leppä S, Jyrkkiö S, Pasanen A, Pitkäniemi J, Puolakkainen P, Tenhunen O & Vaalavirta L, *Syöpäsairaudet*. Helsinki; Duodecim; 2024.
5. Zafar A, Wang W, Liu G, Wang X, Xian W, McKeon F, Foster J, Zhou J, Zhang R. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. *Med Res Rev*. 2021 Mar;41(2):961–1021. doi: 10.1002/med.21750.
6. National Cancer Institute (NCI), Neuroblastoma Treatment (PDQ)- Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>, viitattu 10.11.2025.
7. Henderson TO, Bhatia S, Pinto N, London WB, McGrady P, Crotty C, Sun CL, Cohn SL. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):76-82. doi: 10.1200/JCO.2010.29.6103.
8. Oldridge DA, Wood AC, Weichert-Leahey N, Crimmins I, Sussman R, Winter C, ym. Genetic predisposition to neuroblastoma mediated by a LMO1 super-enhancer polymorphism. *Nature*. 2015 Dec 17;528(7582):418-21. doi: 10.1038/nature15540.
9. Werr, L. Rosswog, C., Bartenhagen, C., George, S. L. & Fischer, M. 2024, Telomere maintenance mechanisms in neuroblastoma: New insights and translational implications, *EJC Paediatric Oncology*, 3:100156.
10. Hartlieb SA, Sieverling L, Nadler-Holly M, Ziehm M, Toprak UH, Herrmann C, ym. Alternative lengthening of telomeres in childhood neuroblastoma from genome to proteome. *Nat Commun*. 2021 Feb 24;12(1):1269. doi: 10.1038/s41467-021-21247-8.
11. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK;

- INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):289-97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
12. SIOP Europe; European Society for Pediatric Oncology. *ESCP High-Risk Neuroblastoma Standard Clinical Practice Recommendations*. 2020 <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>. viitattu 10.12.2025.
 13. SIOP Europe; European Society for Pediatric Oncology. *ESCP Low-Risk Neuroblastoma Standard Clinical Practice Recommendations*. 2020 <https://siope.eu/media/documents/low-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>. viitattu 10.12.2025.
 14. Valentijn LJ, Koster J, Haneveld F, Aissa RA, van Sluis P, Broekmans ME, ym Functional MYCN signature predicts outcome of neuroblastoma irrespective of MYCN amplification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 20;109(47):19190-5. doi: 10.1073/pnas.1208215109.
 15. Tsubota S, Kadomatsu K. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018 May;372(2):211-221. doi: 10.1007/s00441-018-2796-z.
 16. Körber, V., Stainczyk, S.A., Kurilov, R. *et al*. Neuroblastoma arises in early fetal development and its evolutionary duration predicts outcome. *Nat Genet*;2023;55, 619–630 (2023). doi:10.1038/s41588-023-01332-y.
 17. Liu Z, Chen SS, Clarke S, Veschi V, Thiele CJ. Targeting *MYCN* in Pediatric and Adult Cancers. *Front Oncol*. 2021 Feb 8;10:623679. doi: 10.3389/fonc.2020.623679.
 18. National Center for Biotechnology Information. *MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor (Gene ID 4613)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene4613>. viitattu 10.11.2025.
 19. Ryl, T., Afanasyeva, E., Hartmann, T. *et al*. A MYCN-driven de-differentiation profile identifies a subgroup of aggressive retinoblastoma. *Commun Biol* 7, 919 (2024). doi:10.1038/s42003-024-06596-6.
 20. Yuan X, Larsson C, Xu D. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer. *Oncogene*. 2019 Aug;38(34):6172-6183. doi: 10.1038/s41388-019-0872-9.
 21. Hungate EA, Applebaum MA, Skol AD, Vaksman Z, Diamond M, McDaniel L, ym. Evaluation of Genetic Predisposition for MYCN-Amplified Neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1;109(10):djax093. doi: 10.1093/jnci/djax093.

22. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, ym. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2011; 20;29(24):3286-92. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392.
23. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, ym. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1842-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.9990.
24. Twist CJ, Schmidt ML, Naranjo A, London WB, Tenney SC, Marachelian A,ym. Maintaining Outstanding Outcomes Using Response- and Biology-Based Therapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3243-3255. doi: 10.1200/JCO.19.00919.
25. Santharam SK, Nagati V, Paturi ASV, Murakonda SP, Murakonda AB, ym, Neuroblastoma: Emerging trends in pathogenesis, diagnosis, and therapeutic targets. 2023.
26. Y KN, Arjunan A, Maigandan D, Dharmarajan A, Perumalsamy LR. Advances and challenges in therapeutic resistant biomarkers of neuroblastoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2024;1879(6):189222. doi: 10.1016/j.bbcan.2024.189222.
27. Norris MD, Smith J, Tanabe K, Tobin P, Flemming C, Scheffer GL, ym. Expression of multidrug transporter MRP4/ABCC4 is a marker of poor prognosis in neuroblastoma. *Mol Cancer Ther*. 2005 Apr;4(4):547-53. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0161.
28. Secomandi E, Salwa A, Vidonni C, Ferraresi A, Follo C & Isidoro C. High Expression of Cathepsin D Confers Better Prognosis in Neuroblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:4782. Doi:10.3390/ijms23094782.
29. National Center for Biotechnology Information. *AURKA aurora kinase A* (Gene ID: 6790). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6790>. viitattu 10.10.2025.
30. Pitts, M. G., Bryant, L. T., Buoncristiani, M. D., & Rellinger, E. J. MYCN-Driven Metabolic Networks Are a Critical Dependency of High-Risk Neuroblastomas. *Cancers*, 2025;17(19), 3256. doi:10.3390/cancers17193256.