

# **LOX-perheen entsyymit rintasyövän biomarkkereina ja lääkehoidon kohteena**

Saaga Tammi  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma  
Turun yliopisto  
Biolääketieteen koulutusohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Biolääketieteen laitos  
27.4.2026

Kandidaatintutkielma

**Tutkinto-ohjelma, oppiaine:** Biolääketieteen koulutusohjelma

**Tekijä:** Saaga Tammi

**Otsikko:** LOX-perheen entsyymit rintasyövän biomarkkereina ja lääkehoidon kohteena

**Ohjaajat:** Vanhempi tutkija, dosentti Johanna Englund; vanhempi erikoistutkija, dosentti Emilia Peuhu

**Sivumäärä:** 20 sivua

**Päivämäärä:** 27.4.2026

## Tiivistelmä

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti yleisin naisten sairastama syöpätyyppi sekä yleisin naisten syöpäkuolemia aiheuttava tauti. Rintasyövät voidaan luokitella niiden alkuperän ja invasiivisuuden perusteella, ja lisäksi ne voidaan jakaa karkeasti neljään alatyyppeihin niiden molekulaaristen ominaisuuksien perusteella: luminaalinen A, luminaalinen B, HER2-monistunut ja kolmoisnegatiivinen. Näistä alatyypeistä etenkin kolmoisnegatiivinen rintasyöpä on yhdistetty aggressiiviseen ja ennusteeltaan huonoon fenotyyppiin.

Soluväliaineen koostumuksen ja uudelleenmuotoilun merkitys syövän, mukaan lukien rintasyövän, etenemisessä on korostunut tutkimuksissa viime vuosikymmenten aikana. Erityisesti soluväliaineen jäykistyminen on yhdistetty aggressiivisiin rintasyöpätyyppeihin. Yhtenä soluväliaineen koostumusta säätelevänä tekijänä toimivat LOX-perheen entsyymit, jotka ovat kupaririippuvaisia amiinioksidaaseja ja katalysoivat ristisidosten muodostumista kollageeni- ja elastiinisäikeiden välille ja jäykistävät siten soluväliainetta. Ihmisen LOX-entsyymiperheeseen kuuluu lysyylioksidaasi (LOX) ja neljä lysyylioksidaasin kaltaista entsyymiä (LOXL1-4), jotka koostuvat konservoituneesta katalyyttisestä C-terminaalista domeenista sekä N-terminaalista domeenista, jonka rakenne eroaa hieman perheen eri entsyymien välillä. LOX/LOXL-entsyymit välittävät sekä solunulkoisia että solunsisäisiä toimintoja, jotka vaikuttavat niin alkionkehitykseen, elimistön normaaliin toimintaan kuin patologistenkin tilojen kehittymiseen. Soluväliaineen koostumuksen säätelyn lisäksi tutkijat ovat tunnistanet useita mekanismeja, joilla LOX-perheen entsyymit edistävät rintasyövän kehittymistä ja etäpesäkkeiden muodostumista. Näistä tärkeimpiä mekanismeja ovat epiteelimesenkyymi -siirtymän edistäminen ja solujen liikkumisen säätely.

LOX-perheen entsyymien ilmentyminen vaihtelee erityyppisissä rintasyöpäkasvaimissa verrattaessa terveeseen rintakudokseen, ja niiden ilmentymisellä on havaittu olevan yhteys rintasyöpäpotilaiden ennusteeseen. LOX-perheen entsyymien ilmentymisen lisääntyminen on yhdistetty etenkin invasiivisiin rintasyöpiin, ja aggressiivisissa kolmoisnegatiivisissa rintasyövässä erityisesti LOX- ja LOXL2-entsyymit ovat usein yli-ilmentyneitä. Lisäksi LOX-perheen entsyymien pitoisuudet veressä eroavat rintasyöpäpotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä, mikä tekee näistä entsyymeistä mahdollisia serologisia biomarkkereita, joita voitaisiin hyödyntää rintasyövän diagnostiikassa, etenemisen ennustamisessa ja yksilöidyn lääkehoidon suunnittelussa.

LOX-perheen entsyymien toimiminen rintasyöpää edistävinä tekijöinä tekee niistä myös mahdollisia lääkehoidon kohteita. Tutkijat ovat onnistuneet kehittämään useita LOX-perheen entsyymejä inhiboivia pienmolekyylejä sekä vasta-ainelääkkeitä, joilla on havaittu olevan rintasyöpäkasvainten kasvua ja etäpesäkkeiden muodostusta vähentäviä vaikutuksia. Suurin osa LOX/LOXL-inhibiittoreista ei kuitenkaan ole vielä edennyt kliinisiin tutkimuksiin rintasyövän hoidossa. Haasteen inhibiittorien kehitykseen tuovat LOX-perheen entsyymien tärkeät toiminnot koko elimistössä sekä vaikeudet entsyymien kristallirakenteiden selvittämisessä.

Rintasyöpä on hyvin yleinen tauti, jonka aggressiivisten alatyyppeiden aikaisempaan tunnistamiseen ja hoitoon tarvitaan lisää ratkaisuja. LOX-perheen entsyymit ovat mahdollinen tulevaisuuden biomarkkeri ja lääkehoidon kohde erityisesti invasiivisten rintasyöpien kohdalla. LOX-perheen entsyymien toimintamekanismien ja ilmentymisprofiilin tarkempi selvittäminen voisivat edistää rintasyövän diagnostiikan kehitystä ja helpottaa uusien LOX/LOXL-inhibiittorien kehittämistä.

Avainsanat: rintasyöpä, lysyylioksidaasi, soluväliaine, biomarkkeri

## Lyhenneluettelo

AKT/PKB	Proteiinikinaasi B
AMT	Aminometyleenitiofeeni
AMTz	2-aminometyleeni-5-sulfonyylitiatsoli
$\beta$ APN	$\beta$ -aminopropionitriili
BMP-1	Luun morfogeneettinen proteiini 1
CRL	Sytokiinireseptorin kaltainen domeeni
EMT	Epiteeli-mesenkyymi -siirtymä
ER	Estrogeenireseptori
FAK	Fokaaliadheesiokinaasi
HER2	Ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2
HIF-1	Hypoksiasta indusoituva transkriptiotekijä 1
HIF-2	Hypoksiasta indusoituva transkriptiotekijä 2
LOX	Lysyylioksidaasi
LOXL1	Lysyylioksidaasin kaltainen 1
LOXL2	Lysyylioksidaasin kaltainen 2
LOXL3	Lysyylioksidaasin kaltainen 3
LOXL4	Lysyylioksidaasin kaltainen 4
LTQ	Lysyylytyrosyylikioni
PI3K	Fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi
PR	Progesteronireseptori
PRR	Proliinipitoinen alue
SRCR	Scavenger-reseptorien kysteiinipitoinen domeeni
TGF- $\beta$ 1	Transformoiva kasvutekijä $\beta$ 1

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>LOX-perheen entsyymit</b>	<b>8</b>
2.1	Rakenne ja prosessointi	8
2.2	Tehtävä terveessä kudoksessa	9
<b>3</b>	<b>LOX-perheen entsyymien merkitys rintasyövän patogeneesissä</b>	<b>11</b>
3.1	LOX-perheen entsyymien toiminnan säätely	11
3.2	Soluväliaineen koostumuksen säätely	11
3.3	Epiteeli-mesenkyymi -siirtymän edistäminen	12
3.4	FAK/Src-signaalointireitin aktivaatio	13
3.5	Muut mekanismit	14
<b>4</b>	<b>LOX-perheen entsyymit rintasyövän biomarkkereina</b>	<b>16</b>
4.1	Ilmentyminen rintasyövän eri alatyypeissä	16
4.1.1	LOX ja LOXL2	16
4.1.2	LOXL1, LOXL3 ja LOXL4	16
4.2	Ilmentymisen vaikutus rintasyöpäpotilaan ennusteeseen	17
4.3	Hyödyntäminen biomarkkereina	18
<b>5</b>	<b>LOX-perheen entsyymit lääkehoidon kohteena</b>	<b>20</b>
5.1	Pienmolekyylit	20
5.2	Biologiset lääkkeet	23
5.3	Lääkekehityksen haasteita	24
<b>6</b>	<b>Yhteenveto ja tulevaisuuden näkymät</b>	<b>25</b>

## 1 Johdanto

Rintasyöpä on Suomessa yleisin naisten sairastama syöpätyyppi sekä toiseksi eniten naisten syöpäkuolemia aiheuttava sairaus. Noin 5000 suomalaista sairastuu rintasyöpään vuosittain.

<sup>[1]</sup> Myös maailmanlaajuisesti rintasyöpä on naisten yleisin syöpätyyppi ja kaikista yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja <sup>[2]</sup>.

Suurin osa rintasyövistä on karsinomia eli epiteelisolukosta lähtöisin olevia syöpiä.

Rintakarsinomat voidaan luokitella invasiivisuuden perusteella *in situ*-, invasoiviin tai metastasoiviin karsinomiin. Duktaalissa *in situ* -karsinoomassa ja lobulaarisessa *in situ* -karsinoomassa syöpäsolut kasvavat tiehyt- tai rauhasrakenteiden lumenissa, mutta eivät ole invasoineet tyvikalvon läpi. Invasiivisessa duktaalissa karsinoomassa ja invasiivisessa lobulaarisessa karsinoomassa syöpäsolut ovat päässeet tunkeutumaan tiehyitä tai rauhasia ympäröiviin kudoksiin. Metastasoivissa rintasyövässä rintakasvaimesta peräisin olevat syöpäsolut ovat puolestaan päässeet kulkeutumaan veri- tai imusuoniston kautta muualle elimistöön ja muodostaneet uuden kasvaimen toisaalle. Yleisiä rintasyövän metastaasipaikkoja ovat imusolmukkeet, keuhkot, maksa ja luut. <sup>[3]</sup>

Alkuperän ja invasiivisuuden lisäksi rintasyövät voidaan jakaa neljään ryhmään molekulaaristen ominaisuuksiensa perusteella: luminaalinen A, luminaalinen B, HER2-monistunut ja kolmoisnegatiivinen. Tämä jako perustuu estrogeenireseptorin (ER), progesteronireseptorin (PR) ja ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n (HER2, engl. human epidermal growth factor receptor 2) ilmentymiseen sekä syöpäsolujen jakaantumisasiivisuuteen rintasyöpäkudoksessa (Taulukko 1).<sup>[3]</sup>

Hormonireseptorinegatiiviset (ER- ja PR-) rintasyövät ovat usein kaikista aggressiivisimpia ja ennusteeltaan huonompia <sup>[4]</sup>. Erityisesti kolmoisnegatiiviset rintasyövät ovat ennusteeltaan huonoja, sillä niihin ei olla onnistuttu kehittämään yhtä tehokkaita lääkehoitoja kuin muihin rintasyövän alatyyppeihin <sup>[5]</sup>.

**Taulukko 1. Rintasyövän molekulaaristen alatyypin piirteet.**

Alatyyppi	ER	PR	HER2	Jakaantumisasiivisuus
Luminaalinen A	+	+ tai -	-	Hidas
Luminaalinen B	+	+ tai -	+ tai -	Nopea
HER2-monistunut	-	-	+	Erittäin nopea
Kolmoisnegatiivinen	-	-	-	Erittäin nopea

Lyhenteet: ER, estrogeenireseptori; PR, progesteronireseptori; HER2, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2

Lysyylioksidaasien entsyymiperhe koostuu lysyylioksidaasista (LOX) sekä neljästä lysyylioksidaasin kaltaisesta entsyymistä (LOXL1-4). LOX/LOXL-entsyymit ovat kollageenin ja elastiinin lysiinitähteitä hapettavia, kupaririippuvaisia entsyymejä, jotka säätelevät soluväliaineen järjestäytymistä. Alun perin LOX-perheen entsyymit on tunnistettu kasvunrajoitegeneeinä ja esimerkiksi *LOX*-geenin normaalia vähäisempi ilmentyminen on yhdistetty tuumorigeneesiin useissa syövässä. [6] Myöhemmin on kuitenkin havaittu, että LOX-entsyymien inaktiivinen esiaste välittää solujen kasvua rajoittavia toimintoja inhiboimalla syöpää edistävän RAS-onkogeenin toimintaa, ja aktiivisilla entsyymeillä on puolestaan syöpää edistäviä vaikutuksia [7,8]. Uudemmissa tutkimuksissa useimpien LOX-perheen entsyymien on siis havaittu yli-ilmentyvän monissa syövässä ja välittävän syöpää edistäviä toimintoja. Myös rintasyövässä LOX-perheen entsyymien ilmentymisprofiili muuttuu ja ne alkavat välittämään useita rintasyöpää edistäviä toimintoja. [8]

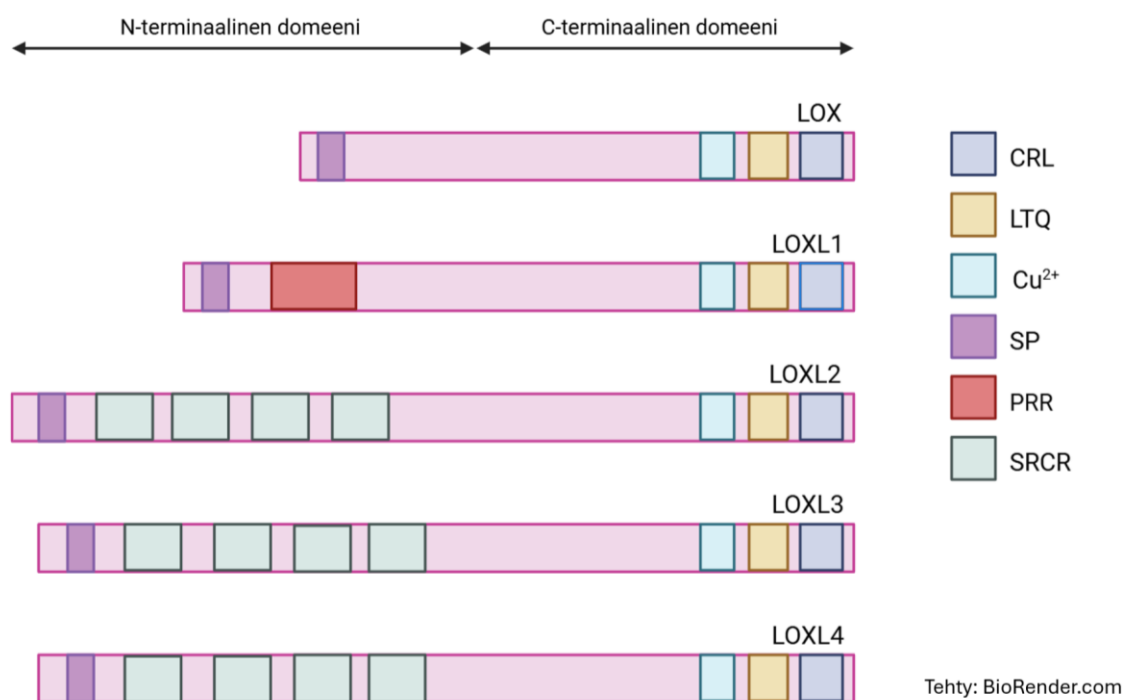
Erot LOX-perheen entsyymien ilmentymisessä terveen rintakudoksen ja syöpäkudoksen välillä tekevät näistä entsyymeistä mahdollisia biomarkkereita, joiden avulla rintasyövän etenemistä voitaisiin ennustaa ja hoitoa kohdentaa tehokkaammin. Menetelmiä LOX-perheen entsyymien pitoisuuksien määrittämiseksi verestä, virtsasta ja kudoksista onkin jo pyritty kehittämään rintasyövän diagnostiikan parantamiseksi. [9,10] LOX-perheen entsyymit tarjoavat myös uuden mahdollisen kohteen rintasyövän lääkehoidolle, ja useita LOX-perheen entsyymejä inhiboivia pienmolekyylejä ja vasta-ainelääkkeitä onkin jo kehitteillä niin prekliinisissä kuin kliinisissäkin tutkimusvaiheissa [11-14].

Tämän tutkielman tarkoituksena on koota tietoa LOX-perheen entsyymien toiminnosta rintasyövässä sekä niiden mahdollisuuksista tulevaisuuden biomarkkereina ja lääkehoidon kohteena rintasyövän hoidossa.

## 2 LOX-perheen entsyymit

### 2.1 Rakenne ja prosessointi

LOX-perheen entsyymit ovat niin eukaryootti- kuin prokaryoottisoluisissakin esiintyviä kupaririippuvaisia amiinioksidaaseja. Kaikissa LOX-perheen entsyymeissä on konservoitunut katalyyttinen domeeni C-terminaaliossa, missä ovat entsyymien kuparia sitova osa, lysyylytyrosyylikionin (LTQ, engl. lysyl tyrosyl quione) kofaktorin aminohappotähteet sekä sytokiinireseptorin kaltainen domeeni (CRL, engl. cytokine receptor-like domain) (Kuva 1). N-terminaaliossa kaikilla perheen entsyymeillä on yhtenäinen signaaliptidisekvenssi. Lisäksi LOXL1-entsyymillä on proliinipitoinen alue (PRR, engl. proline-rich region) ja LOXL2-, LOXL3- ja LOXL4-entsyymeillä puolestaan neljä scavengerreseptorien kysteiniipitoista domeenia (SRCR, engl. scavenger receptor cysteine-rich domain) (Kuva 1). N-terminaaliossa alueen rakenteen perusteella ihmisen LOX-perheen entsyymit voidaan jakaa vielä kahteen ryhmään: LOX/L1 ja LOXL2/L3/L4.<sup>[15,16]</sup>



**Kuva 1: LOX-perheen entsyymien geenien rakenteet.** LOX/LOXL-entsyymit koostuvat konservoituneesta C-terminaaliossa ja rakenteeltaan vaihtelevasta N-terminaaliossa. Lyhenteet: Sytokiinireseptorinkaltainen domeeni (CRL); lysyylytyrosyylikionin (LTQ) kofaktori; kuparia sitova osa ( $\text{Cu}^{2+}$ ); signaaliptidi (SP); proliinipitoinen alue (PRR); scavengerreseptorien kysteiniipitoinen domeeni (SRCR)

LOX- ja LOXL1-entsyymit tuotetaan soluissa entsyymien epäaktiivisina esiasteina. Esiasteet eritetään solun ulkopuolelle, missä niiden aktivoituminen tapahtuu luun morfogeneettisen proteiini 1:n (BMP-1, engl. bone morphogenetic protein 1) välityksellä. BMP-1 vapauttaa katalyyttisesti aktiiviset entsyymit poistamalla osan esiasteista (Kuva 2).<sup>[17]</sup> LOXL2-, LOXL3- ja LOXL4-entsyymien aktivaatioon ei puolestaan tarvita BMP-1:tä eikä niiden prosessointi ole välttämätöntä entsyymien aktiiviselle toiminnalle<sup>[18]</sup>. Prosessoinnin ja solun ulkopuolelle siirtymisen jälkeen LOX-perheen entsyymit pystyvät myös siirtymään takaisin soluun ja välittämään siten solunsisäisiä toimintoja (Kuva 2)<sup>[19]</sup>. Tarkkaa mekanismia, jolla nämä entsyymit siirtyvät takaisin soluun ei kuitenkaan vielä tunneta.

## 2.2 Tehtävä terveessä kudoksessa

LOX-perheen entsyymien pääasiallinen tehtävä elimistössä on katalysoida kovalenttisten ristisidosten muodostumista kollageeni- ja elastiinisäikeiden välille hapettamalla niiden lysiinitähteitä. Ristisidosten muodostumista katalysoimalla LOX-perheen entsyymit säätelevät soluväliaineen jäykkyyttä, järjestäytymistä ja eheyttä. Hieman erilaisten rakenteiden takia perheen entsyymeillä on myös muita jokseenkin erilaisia toimintoja ihmisen elimistössä.<sup>[20]</sup>

LOX-entsyymillä on havaittu olevan merkittävä asema alkionkehityksen aikaisessa kollageenin ja elastiinin ristisitoutumisessa, ja sen toiminnan on havaittu olevan elintärkeää useiden elinten kehitykselle. Hiirikokeissa *LOX*-geenin hiljentäminen on johtanut keuhkojen ja aortan kehityshäiriöihin sekä usein perinataaliseen kuolemaan. LOX-perheen entsyymeistä LOX:lla onkin havaittu olevan kaikista merkittävin asema ristisidosten muodostamisessa alkionkehityksen aikana, sillä hiiren alkioista eristetyissä soluissa LOX:n on osoitettu vastaavan yli 80 %:sta lypsylioksidaasiaktiivisuudesta.<sup>[21,22]</sup> Lisäksi kollageenin ristisitoutumisen on havaittu vähentyvän koko alkiossa 40 %:a hiirillä, joiden *LOX*-geeni on hiljennetty täysin. Tässä hiirimallissa kollageenin ja elastiinin on havaittu järjestäytyvän epätyypillisesti etenkin alkioiden ihossa. Näiden havaintojen perusteella muut LOX-perheen entsyymit vaikuttavat osittain kompensoivan puuttuvaa LOX-entsyymien toimintaa, sillä kollageenin ja elastiinin ristisitoutumista tapahtuu myös ilman aktiivista LOX-entsyymiä, vaikkakin vähemmän.<sup>[22,23]</sup>

LOXL1-entsyymien toiminnan on puolestaan havaittu olevan välttämätöntä erityisesti elastiinin järjestäytymiselle, vaikka se osallistuu myös kollageenisäikeiden ristisitoutumiseen [24]. Hiirikokeissa LOXL1-välitteisen elastiinin järjestäytymisen on osoitettu olevan erityisen tärkeää synnyttäneiden naaraiden virtsarakon ja sukuelinten palautumiselle. *LOXL1*-geenin toiminnan estäminen heikentää hiirten kykyä uudelleenjärjestellä elastiinisäikeet synnytyksen jälkeen, minkä on havaittu johtavan esimerkiksi emättimen seinämän heikkenemiseen ja virtsarakon sekä alempien virtsateiden toimintahäiriöihin. [25]

Myös LOXL2:n on havaittu osallistuvan soluväliaineen järjestäytymisen säätelyn muiden perheen entsyymien tavoin [26]. Lisäksi LOXL2:n uskotaan osallistuvan solujen kiinnittymisen säätelyyn, sillä sen on havaittu ilmentyvän voimakkaasti hyvin kiinnittyvissä solulinjoissa ja puolestaan vähäisemmin heikosti kiinnittyvissä solulinjoissa. LOXL2 on yhdistetty myös ikääntymiseen, sillä sen on havaittu yli-ilmenevän vanhenevissa fibroblasteissa [27]. Lisäksi LOXL2 osallistuu haavan paranemiseen lisäämällä keratinosyyttien liikkumista ja erilaistumista [28].

LOXL3- ja LOXL4-entsyymien toimintoja normaalitilassa tai alkionkehityksessä ei ole vielä tutkittu kattavasti. Muiden perheen entsyymien tavoin amiinioksidaasiaktiivisuutta on kuitenkin havaittu myös näissä entsyymeissä eli nekin osallistuvat ristisidosten muodostamiseen ja siten soluväliaineen järjestäytymisen säätelyyn [29,30].

LOX-perheen entsyymeihin kohdistuvat tutkimukset keskittyvät pääasiassa niiden toimintoihin patologisissa tiloissa, jolloin tieto niiden kaikista toimintamekanismeista tai säätelystä normaalitilassa on edelleen puutteellista. Poikkeavuudet LOX-perheen entsyymien ilmenemisessä ja toiminnassa saavat kuitenkin aikaan soluväliaineen järjestäytymisen häiriöitä ja edistävät useiden sairauksien, mukaan lukien rintasyövän, etenemistä, mikä tukee havaintoja niiden tärkeästä asemasta soluväliaineen järjestäytymisen säätelijöinä [31,32].

### 3 LOX-perheen entsyymien merkitys rintasyövän patogeneesissä

#### 3.1 LOX-perheen entsyymien toiminnan säätely

Vain muutamia syövässä ilmeneviä LOX-perheen entsyymien ilmentymistä ja toimintaa sääteleviä tekijöitä ja signalointireittejä on onnistuttu tunnistamaan. Näistä merkittävimäksi LOX-perheen entsyymien säätelijäksi ja tuoton indusoijaksi on tunnistettu hapenpuute eli hypoksia, mikä yhdistetään myös usein aggressiiviseen rintasyövän fenotyyppiin <sup>[33,34]</sup>. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa hypoksian on osoitettu indusoivan LOX-perheen entsyymien tuottoa ja lisäävän aktiivisuutta hypoksiasta indusoituvien transkriptiotekijöiden 1 ja 2 (HIF-1 ja -2) välityksellä (Kuva 2) <sup>[34,35]</sup>. LOX-geenistä on tunnistettu hypoksiasta indusoituvia alueita eli geenialueita, joiden kanssa HIF-1 vuorovaikuttaa ja lisää siten LOX-entsyymien ilmentymistä hypoksisissa olosuhteissa <sup>[36]</sup>. Muita tekijöitä, joilla on havaittu olevan LOX-perheen entsyymien toimintaa sääteleviä vaikutuksia ovat transformoiva kasvutekijä  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1 engl. transforming growth factor beta 1) <sup>[37]</sup> ja fibroblastikasvutekijä 2 <sup>[38]</sup>. TGF- $\beta$ 1:n ja LOX-perheen entsyymien on havaittu vaikuttavan toisiinsa fosfatidyli-inositoli-3-kinaasin (PI3K) ja proteiinikinaasi B:n (AKT) kautta. LOX-perheen entsyymit aktivoivat PI3K/AKT-signalointireittiä ja TGF- $\beta$ 1 puolestaan indusoi LOX/LOXL-entsyymien tuottoa saman signalointireitin välityksellä (Kuva 2). PI3K/AKT-signalointireitin aktivaation on havaittu edistävän solujen jakautumista, parantavan solujen selviytymiskykyä ja lisäävän angiogeneesiä. <sup>[37]</sup>

#### 3.2 Soluväliaineen koostumuksen säätely

Fibroosin eli soluväliaineen komponenttien, kuten kollageenin, liiallisen kertymisen on osoitettu olevan yhteydessä syöpäkasvainten tehokkaampaan kykyyn muodostaa etäpesäkkeitä. Myös rintasyövässä fibroosia seuraava kudoksen jäykistyminen on yhdistetty syövän etenemiseen: mitä jäykempi kudos, sitä aggressiivisempi syöpä. Merkittävänä kudoksia jäykistävänä tekijänä toimii fibroblastien erittämä kollageeni ja sen järjestäytyminen soluväliaineessa. <sup>[32,39]</sup> Suuri tyypin 1 kollageenin tiheys rintakudoksen stroomassa on yhdistetty voimakkaaseen kasvaimen kasvuun sekä invasiivisempaan rintasyövän fenotyyppiin *in vivo* -tutkimuksissa <sup>[40]</sup>.

LOX-perheen entsyymien kyky katalysoida kollageenisäikeiden välisten ristsidoksien muodostumista edistää kudosten jäykistymistä ja fibrotisoitumista. LOX- ja LOXL1-3-entsyymit osallistuvat etenkin tyypin 1 kollageenin ristsidosten muodostamiseen ja yli-ilmentyessään jäykistävät soluväliainetta rintakudoksessa. Syöpäkasvaimissa LOX-perheen entsyymien yli-ilmentymisen ja niiden välittämän fibrotisoitumisen onkin havaittu lisäävän kasvainsolujen jakaantumista sekä kykyä invasoida ympäröiviin kudoksiin. Soluväliaineen jäykistyminen voi myös lisätä hypoksiaa paikallisesti, mikä jälleen lisää LOX-perheen entsyymien aktiivisuutta. [32,41,42] Soluväliaineen jäykistyminen vaikeuttaa myös lääkkeiden pääsyä kasvaimeen ja lisää siten rintasyöpäkasvainten lääkeresistenssiä erityisesti syövän yhdistelmähoidoille [43].

Primaarisen kasvaimen mikroympäristön säätelyn lisäksi LOX-perheen entsyymien on osoitettu edistävän rintasyövän keuhkoetäpesäkkeiden muodostumista muokkaamalla mikroympäristöä keuhkoissa etäpesäkkeelle sopivaksi. LOX- ja LOXL4-entsyymien on havaittu lisäävän soluväliaineen jäykkyyttä keuhkometastaasien muodostumispaikalla, mikä edistää niiden kasvua. [35] Myös LOXL2-entsyymillä on havaittu olevan kyky edistää rintasyövän keuhkometastaasien muodostusta, vaikkakin sen mekanismeista on ristiriitaisia havaintoja. LOXL2:n on esitetty toimivan LOX- ja LOXL4-entsyymien tavoin soluväliainetta jäykistävänä tekijänä etäpesäkkeen mikroympäristössä [35]. Toisaalta sen kyvyn edistää keuhkometastaasien muodostumista on havaittu olevan riippumaton soluväliaineen säätelystä ja liittyvän ennemmin sen kykyyn säädellä sytokiinien ilmentymistä ja houkutelua immuunisoluja etäpesäkkeisiin [44].

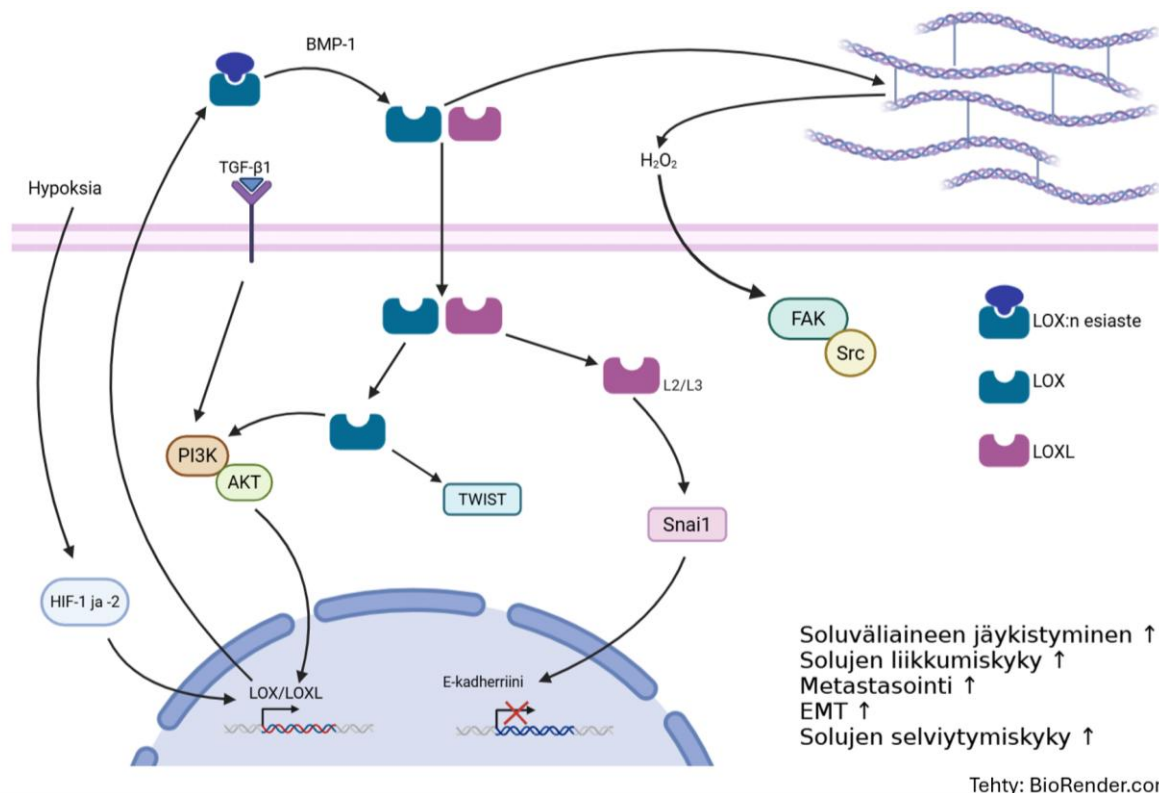
### 3.3 Epiteeli-mesenkyymi -siirtymän edistäminen

Syöpäsolujen epiteeli-mesenkyymi -siirtymässä (EMT engl. epithelial-mesenchymal transition) solut menettävät epiteelisolukolle tyypilliset piirteet ja niiden kiinnittyminen muihin soluihin vähenee, jolloin niiden kyky vaeltaa ja invasoida paranee [45]. LOX-perheen entsyymit toimivat yhtenä EMT:tä indusoivana tekijänä niin alkionkehityksessä kuin useissa eri syövissäkin [46]. *LOX*-geenin yli-ilmentymisen sekä tunnettujen EMT:hen liitettyjen geenien ilmentymisen välillä on havaittu vahva yhteys [47]. Rintasyövässä *LOX*:n yli-ilmentyminen indusoi transkriptiotekijä *TWIST*:iä, mikä puolestaan lisää EMT:tä (Kuva 2). *LOX*-välitteisen EMT:n on osoitettu lisäävän rintasyöpäsolujen kykyä metastasoida ja

muodostaa etenkin luumetastaaseja. <sup>[48]</sup> LOXL2- ja LOXL3-entsyymien yli-ilmentymisen on puolestaan havaittu indusoivan EMT:tä Snail-perheen transkriptiotekijöihin kuuluvan Snai1:n välityksellä rintasyöpäsolulinjoissa sekä *in vivo* -tutkimuksissa. Snai1 vähentää epiteliaalisen kadheriinin toimintaa soluissa, jolloin epiteelisolukolle tyypilliset piirteet alkavat häviämään (Kuva 2). <sup>[44,49]</sup>

### 3.4 FAK/Src-signalointireitin aktivaatio

FAK/Src-signalointireitti on monissa syövässä tunnistettu syöpäsolujen liikkumista ja metastasointia edistävä signalointireitti, joka koostuu fokaaliadheesiokinaasista (FAK, engl. focal adhesion kinase) sekä Src-perheen proteiinityrosiinikinaaseista. LOX-, LOXL2- ja LOXL4-entsyymien on osoitettu aktivoivan FAK/Src-signalointireittiä monissa eri syövässä. <sup>[50-52]</sup> LOX-perheen entsyymien välittämästä ristisidosten muodostumisesta syntyy vetyperoksidia, jonka on havaittu aktivoivan Src:tä ja siten FAK/Src-signalointireittiä (Kuva 2). Rintasyövässä etenkin LOX- ja LOXL2-entsyymien onkin havaittu aktivoivan FAK/Src-signalointireittiä juuri vetyperoksidin välityksellä. <sup>[53]</sup> Toisaalta LOX-välitteisen kollageenin ristisitoutumisen ja siitä seuraavan soluväliaineen jäykistymisen on osoitettu edistävän FAK:n fosforylaatiota  $\beta$ 1-integriinin välityksellä, mikä myös aktivoi FAK/Src-signalointireitin ja lisää solujen liikkumista ja metastasointikykyä <sup>[50]</sup>. Lisäksi rintasyöpäsolujen erittämän LOXL2:n on havaittu aktivoivan syöpään liittyviä fibroblasteja FAK:n aktivoinnin välityksellä. Syöpään liittyvien fibroblastien aktivaatio on yhdistetty rintasyöpäsolujen voimakkaampaan kykyyn invasoida ja muodostaa etäpesäkkeitä. <sup>[54]</sup>



### Kuva 2: LOX-perheen entsyymien prosessointi, säätely ja signalointireitit rintasyövässä.

Lyhenteet: Luun morfogeneettinen proteiini 1 (BMP-1); transformoiva kasvutekijä  $\beta$ 1 (TGF-  $\beta$ 1); hypoksiasta indusoituvat transkriptiotekijät 1 ja 2 (HIF-1 ja -2); fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi (PI3K); proteiinkinaasi B (AKT), Twist-transkriptiotekijöihin kuuluva proteiini (TWIST); Snail-perheen transkriptiotekijä 1 (Snai1); fokaaliadheesiokinaasi (FAK); Src-perheen proteiinityrosiinikinaasi (Src); epiteeli-mesenkyyymi -siirtymä (EMT)

### 3.5 Muut mekanismit

LOX-perheen entsyymeillä on havaittu olevan myös useita muita syöpää edistäviä solunulkoisia ja solunsisäisiä mekanismeja liittyen esimerkiksi inflammatioon, angiogeneesiin ja epigeneettiseen säätelyyn. LOX-perheen entsyymien ilmentyminen on yhdistetty useiden inflammaatiota lisäävien tekijöiden ilmentymiseen rintasyövässä. Esimerkiksi LOX:n ilmentyminen korreloi CD8<sup>+</sup> T-solujen kanssa ja LOXL1:n ilmentyminen on puolestaan yhteydessä interleukiini-4:n määrään [55]. Lisäksi LOX-perheen entsyymien on havaittu edistävän syöpäkasvainten kasvun kannalta tärkeää angiogeneesiä useiden eri signalointireittien välityksellä monissa erilaisissa syöpämalleissa [56–58]. Erityisesti LOX-entsyymien on havaittu aktivoivan verihitalekasvutekijän välittämää signalointireittiä hapettamalla verihitalekasvutekijäreseptori  $\beta$ :n lysiinitähteet, mikä puolestaan lisää signalointikaskadin välityksellä verisuonten endoteelisen kasvutekijän ilmentymistä ja siten angiogeneesiä [59]

Tumassa LOXL2-entsyymien on havaittu aiheuttavan histonimodifikaatioita histonissa H3 hapettamalla siinä olevan lysiniin. Tämä LOXL2-välitteinen histonimodifikaatio esiintyy useammin kolmoisnegatiivisissa rintasyöpäsolulinjoissa ja potilaslähtöisissä rintasyöpäksenografeissa verrattuna muihin rintasyövän alatyyppeihin. H3:n hapetettu lysini on yhdistetty DNA-korjausmekanismien heikkenemiseen, jolloin solut altistuvat syöpää aiheuttaville mutaatioille. <sup>[60]</sup> Lisäksi LOXL2 edistää solun aktiinitukirangan uudelleenjärjestäytymistä lisäämällä aktiiniin sitoutuvien proteiinien fosforylaatiota proteiinikinaasi C:n välityksellä. Tämän mekanismin on havaittu edistävän kasvainsolujen invasointia ja etäpesäkkeiden muodostumista ruokatorven okasolusyövässä. <sup>[61]</sup> LOXL4:n on puolestaan havaittu stabiloivan syövässä tunnetusti heikentyntä *TP53*-geeniä. Stabiloinnin seurauksena TP53 kertyy tumaan ja vähentää syöpäsolujen jakaantumista. <sup>[62]</sup> Tässä tapauksessa LOXL4-entsyymillä vaikuttaa siis olevan syöpää inhiboiva vaikutus.

## 4 LOX-perheen entsyymit rintasyövän biomarkkereina

### 4.1 Ilmentyminen rintasyövän eri alatyypeissä

#### 4.1.1 LOX ja LOXL2

LOX-perheen entsyymien geeni- ja proteiinitason ilmentymisessä on havaittu eroja terveen rintakudoksen ja rintasyöpäkudoksen välillä. LOX-perheen entsyymeistä etenkin LOX- ja LOXL2-entsyymien yli-ilmentyminen on yhdistetty aggressiivisiin rintasyövän alatyyppeihin. Solukokeissa on osoitettu, että LOX ja LOXL2 ilmentyvät merkitsevästi voimakkaammin erittäin invasiivisissa rintasyöpäsolulinjoissa verrattuna huonosti invasoiviin solulinjoihin. Lisäksi *LOX*-geenin toiminnan estäminen erittäin invasiivisissa rintasyöpäsolulinjoissa on vähentänyt solujen kykyä invasoida. *LOX*-geenin ilmentymisen indusointi heikosti invasoivassa rintasyöpäsolulinjassa on puolestaan lisännyt solujen invasiivisuutta merkitsevästi. [63]

Rintasyöpäkasvainten molekulaarisia alatyyppejä vertaillen LOX- ja LOXL2-entsyymien on havaittu yli-ilmentyvän voimakkaammin ER-negatiivisissa rintasyövissä verrattuna ER-positiivisiin rintasyöpiin [64]. Tätä havaintoa tukevat myös potilasnäytteisiin perustuvat tutkimukset, joissa LOX- ja LOXL2-entsyymien on havaittu yli-ilmentyvän voimakkaimmin kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä, joka kuuluu myös ER-negatiivisiin rintasyöpiin [65–67]. Vastoin näitä havaintoja Cancer Genome Atlaksen invasiivisten rintasyöpien tietokantaan perustuvassa ilmentymisanalyysissä ei kuitenkaan löydetty merkitsevää eroa *LOX*- ja *LOXL2*-geenien ilmentymisessä invasiivisten rintasyöpäkasvainten ja terveen rintakudoksen välillä [68].

#### 4.1.2 LOXL1, LOXL3 ja LOXL4

LOXL1-, LOXL3- ja LOXL4-entsyymien ilmentymisestä rintasyövässä ei ole vielä yhtä kattavasti tietoa kuin LOX- ja LOXL2-entsyymien ilmentymisestä. *LOXL1*-geenin on kuitenkin havaittu yli-ilmentyvän invasiivisissa rintasyöpätyypeissä ja erityisesti luminaalisissa A- ja B -tyypin rintasyövissä [68,69].

LOXL3-entsyymien ei puolestaan ole havaittu yli-ilmentyvän missään tietyssä rintasyövän alatyypissä eikä selkeää eroa *LOXL3*-geenin ilmentymisessä rintasyöpäkudoksen ja terveen kudoksen välillä ole havaittu [68,69]. LOXL3:n on kuitenkin havaittu ilmentyvän voimakkaammin invasiivisissa rintasyöpäsolulinjoissa verrattuna heikosti invasoiviin solulinjoihin, vaikkakin yhtä voimakasta eroa ei ole havaittu kuin LOX- ja LOXL2-entsyymien kohdalla [42,63].

LOXL4-entsyymien ilmentyminen eri rintasyöpätyypeissä vaikuttaa eroavan merkittävästi muista LOX-perheen entsyymeistä niin geeni- kuin proteiinitasollakin. LOXL4:n ilmentymisellä on havaittu olevan niin rintasyöpää edistäviä kuin kasvua rajoittavia vaikutuksia. Etenkin solukokeissa LOXL4-entsyymien ilmentymisen on havaittu lisäävän rintasyöpäsolujen invasointia ja jakautumista muiden perheen entsyymien tavoin [63,70]. Näitä havaintoja vastaan *LOXL4*:n hiljentäminen on edistänyt rintasyöpäkasvaimen kasvua ja keuhkoetäpesäkkeiden muodostumista *in vivo* -tutkimuksessa [71]. Myös potilasnäytteisiin perustuvissa tutkimuksissa *LOXL4*-geenin ilmentymisen on havaittu olevan vähäisempää useissa eri rintasyövän alatyypissä verrattuna terveeseen rintakudokseen [68,69].

## 4.2 Ilmentymisen vaikutus rintasyöpäpotilaan ennusteeseen

LOX-perheen entsyymien ilmentymisen ja rintasyövän ennusteen välillä on löydetty selkeitä yhteyksiä. Korkea *LOX*-geenin ilmentyminen on potilastutkimuksessa yhdistetty lyhentyneeseen taudittomaan hoidon jälkeiseen jaksoon (engl. disease-free survival) sekä lyhentyneeseen etäpesäkkeettömään elossaoloaikaan (engl. metastasis-free survival) ER-negatiivisilla rintasyöpäpotilailla [72]. LOXL2-entsyymiä ilmentävät kasvaimet on puolestaan yhdistetty lyhyempään kokonaiselinajanodotteeseen (engl. overall survival) ja lyhentyneeseen etäpesäkkeettömään elossaoloaikaan sekä HER2-monistuneissa että kolmoisnegatiivisissa rintasyövässä. Merkitsevää yhteyttä lyhentyneeseen taudittomaan hoidon jälkeiseen jaksoon ei kuitenkaan LOXL2:n kohdalla ole löydetty. [65,73] LOXL3:n ilmentymisellä ja rintasyöpäpotilaiden ennusteella ei ole löydetty merkitsevää yhteyttä [42]. Jälleen poiketen perheen muista entsyymeistä LOXL4:n matala ilmentyminen on yhdistetty lyhyempään kokonaiselinajanodotteeseen [71].

### 4.3 Hyödyntäminen biomarkkereina

Tällä hetkellä rintasyövän diagnostiikka perustuu kolmoisdiagnostiikkaan, johon kuuluu inspektio ja palpaatio, kuvantamistutkimukset sekä histopatologiset tutkimukset paksuneulanäytteistä [74]. Perinteisten diagnostisten menetelmien rinnalle on lähivuosina noussut uusia serologisia, histologisia ja geneettisiä biomarkkereita, joita on alettu hyödyntämään rintasyövän uusiutumisen tunnistamisessa sekä tehokkaimman lääkehoidon valitsemisessa [75].

Erot LOX-perheen entsyymien ilmentymisessä terveen henkilön ja rintasyöpäpotilaan välillä tekevät niistä mahdollisia rintasyövän biomarkkereita. Etenkin LOX- ja LOXL2-entsyymien selkeä yli-ilmentyminen invasiivisissa hormonireseptorinegatiivisissa rintasyövissä sekä yhteydet potilaiden heikentyneeseen ennusteeseen tekevät niistä mahdollisia erotusdiagnostiikassa ja taudin etenemisen ennustamisessa hyödynnettäviä biomarkkereita. [65–67,72] Histologisena biomarkkerina toimimisen lisäksi LOX-perheen entsyymit ovat myös mahdollinen serologinen biomarkkeri, minkä avulla invasiivisten histologisten näytteiden ottoa voitaisiin vähentää ja diagnostiikkaa nopeuttaa. Esimerkiksi kolmoisnegatiiviselle rintasyöväälle ei ole vielä onnistuttu validoimaan serologisia biomarkkereita kliiniseen käyttöön ja juuri tähän ongelmaan uudet LOX- ja LOXL2-entsyymien määrittämenetelmät voisivatkin tuoda ratkaisun. [75]

Janyasupab ym. ovat kehittäneen biosensoriprototyypin, jolla on onnistuttu tunnistamaan LOXL2:n pitoisuuksia rintasyöpäpotilaiden veri- ja virtsanäytteistä. Biosensorin toimivuutta testaavassa tutkimuksessa rintasyöpäpotilaiden näytteissä havaittiin korkeampia LOXL2-entsyymien pitoisuuksia verrattuna terveisiin kontrolleihin. Kliinisessä käytössä biosensorin avulla voitaisiin siis tunnistaa aggressiiviset kolmoisnegatiiviset rintasyövät. Näyttöä biosensorin toimimisesta laajassa kliinisessä käytössä tai tarkemmassa diagnostiikassa ei kuitenkaan vielä ole. Tämä menetelmä vaatisi siis jatkotutkimuksia ja validoinnin ennen laajempaa käyttöönottoa. [9] LOX-entsyymien tarkkoja pitoisuuksia verinäytteistä on puolestaan onnistuttu havaitsemaan digitaaliseen immunomääritykseen perustuvalla menetelmällä. Tämä menetelmä on osoitettu hyvin tarkaksi ja herkäksi menetelmäksi ja siksi myös sopivaksi kliiniseen käyttöön, vaikkakin sen laajempaa käyttöönottoa ei ole vielä tapahtunut. [10]

Uusien biomarkkereiden laajemmassa käyttöönotossa on omat haasteensa. Uuden biomarkkerin täytyy parantaa potilaiden ennustetta, minkä todistaminen vaatii laajoja ja kalliita tutkimuksia. Lisäksi uusien menetelmien käyttöönotto on usein kallista. <sup>[76]</sup> Verestä tai virtsasta määritettävät biomarkkerit eivät myöskään täysin poistaisi kudospäätteisiin perustuvan diagnostiikan tarvetta, jolloin uuden biomarkkerin käyttöönotosta saatava hyöty voisi jäädä pieneksi.

## 5 LOX-perheen entsyymit lääkehoidon kohteena

LOX-perheen entsyymien käyttöä lääkehoidon kohdemolekyyleinä on tutkittu niin rintasyövän kuin useiden muidenkin sairauksien kohdalla <sup>[11,56]</sup>. Tähän mennessä suurin osa LOX-perheen entsyymien toimintaa inhiboivista pienmolekyylilääkkeistä on kohdennettu joko entsyymien kupaririippuvuuteen tai aktiivisen keskuksen LTQ-kofaktoriin. Tähän mennessä kehitetyt inhibiittorit estävät pääasiassa joko kaikkia LOX-perheen entsyymejä (pan-LOX) tai pelkkää LOXL2-entsyymiä. Myös muutamia kaksoisinhibiittoreita on kehitetty, jotka kohdentuvat LOXL2:n lisäksi LOX- tai LOXL3-entsyymeihin (Taulukko 2). <sup>[77]</sup> Rintasyövän hoidossa LOX/LOXL-inhibiittorien kehitys on kohdistunut etenkin LOX- ja LOXL2-entsyymien inhibointiin, sillä niiden toiminnan estämisen on useissa tutkimuksissa osoitettu vähentävän primaarikasvaimen kasvua sekä metastasointia <sup>[44,56,67]</sup>. LOXL2-inhibiittorien kehitystä on myös helpottanut saatavilla oleva kristallirakenne, jonka selvittämisessä on ollut haasteita muiden perheen entsyymien kohdalla <sup>[78]</sup>. Pienmolekyylien lisäksi biologiset vasta-ainelääkkeet ovat mahdollisia LOX/LOXL-inhibiittoreita <sup>[13,14]</sup>.

Suorien syövän etenemistä hidastavien vaikutuksien lisäksi LOX/LOXL-inhibiittorit voisivat parantaa muiden syöpähoitojen tehokkuutta, sillä LOX-perheen entsyymien välittämä soluväliaineen jäykistyminen vaikeuttaa lääkkeiden kulkeutumista kasvaimeen ja siten heikentää perinteisten syöpälääkkeiden tehoa <sup>[43]</sup>. LOX-perheen entsyymien inhiboinnilla voitaisiin vähentää soluväliaineen jäykistymistä ja siten parantaa muiden lääkkeiden pääsyä vaikutuspaikalle. Jo pelkästään LOX-entsyymien inhiboinnin on havaittu estävän kemoterapialle muodostuvan resistenssin syntymistä kolmoisnegatiivisissa rintasyöpäkasvaimissa <sup>[79]</sup>.

### 5.1 Pienmolekyylit

LOX-perheen entsyymit eivät pysty katalyyttiseen toimintaan ilman kuparia ja siksi niiden kupaririippuvuuteen onkin lähdetty kohdentamaan inhibiittoreita. Kupaririippuvuuteen kohdennettuja lääkeaineita on kuitenkin kehitetty vasta vähän niiden huonon selektiivisyyden takia. Huono selektiivisyys johtuu kuparin tärkeästä asemasta myös monissa muissa kehon toiminnoissa ja kuparia kelatoivat lääkeaineet voisivat siksi aiheuttaa haitallisia sivuvaikutuksia. <sup>[77]</sup> Merkittävin tähän mennessä kehitetty LOX-perheen entsyymien kupaririippuvuutta hyväksikäyttävä lääkeaine on tetratiomolybdaatti, joka kelatoi kuparin ja

siten estää entsyymien toimintaa. Tetratiomolybdaatin on havaittu vähentävän keuhkometastaasien muodostumista kolmoisnegatiivisen rintasyövän hiirimalleissa, mutta vaikutusta primaarikasvaimen kasvuun ei kuitenkaan ole havaittu. Tetratiomolybdaatti on myös edennyt kliinisiin kokeisiin ja lääkkeen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on korkea riski taudin uusiutumiseen. Vaikka tetratiomolybdaatti on selektiivisyydeltään huono lääkeaine, ei vakavia haitallisia sivuvaikutuksia havaittu. <sup>[80]</sup> Tetratiomolybdaatti ei kuitenkaan toistaiseksi ole kliinisessä käytössä rintasyövän hoidossa.

Ensimmäinen LOX-perheen entsyymien aktiivisen keskuksen LTQ-kofaktoriin kohdennettu ja kaikista vanhin LOX/LOXL-inhibiittori on  $\beta$ -aminopropionitriili eli  $\beta$ APN, jota tutkittaessa löydettiin ensimmäistä kertaa LOX-perheen entsyymit <sup>[81]</sup>.  $\beta$ APN ja sen kaltaiset inhibiittorit toimivat irreversiibeleinä LOX/LOXL-inhibiittoreina ja sitoutuvat kovalenttisesti entsyymien LTQ-kofaktoriin <sup>[82,83]</sup>. *In vivo* -rintasyöpämalleissa  $\beta$ APN:n on havaittu vähentävän metastaasien muodostumista. Se ei kuitenkaan ole vaikuttanut jo muodostuneiden etäpesäkkeiden kasvuun. <sup>[84]</sup> Vaikka  $\beta$ APN on tehokas LOX/LOXL-inhibiittori, ei se kuitenkaan ole sopiva lääkeaine kliiniseen käyttöön, sillä siitä ei ole löydetty sopivia paikkoja kemiallisten modifikaatioiden tekemiseen, jolloin esimerkiksi lääkemolekyylin farmakokineettisten ominaisuuksien muokkaaminen ei onnistu <sup>[12]</sup>. Lisäksi  $\beta$ APN:lla on osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia seeprakaloissa <sup>[85]</sup>.

Uudempi LOX/LOXL-inhibiittoreita ovat haloallyyliamiinipohjaiset PXS-yhdisteet. Ne ovat aktiivisuudeltaan ja selektiivisyydeltä  $\beta$ APN:n kaltaisia, mutta kemiallisilta ominaisuuksiltaan muokattavampia. PXS-yhdisteiden inhiboiva vaikutus perustuu niiden kykyyn sitoutua pysyvästi LOX-perheen entsyymien aktiiviseen keskuksen. PXS-S1A on sekä LOX- että LOXL2-entsyymien toimintaa estävä inhibiittori, jonka affiniteettia pystytään muokkaamaan vahvemman LOXL2-inhibition saamiseksi. PXS-S1A:ta muokkaamalla onkin kehitetty LOXL2-selektiivinen PXS-S2A. Edellä mainitut PXS-yhdisteet ovat selektiivisiä eivätkä estä muiden elimistön amiinioksidaasien kuten di- ja monoamiinioksidaasien toimintaa. PXS-S1A- ja PXS-S2A-yhdisteillä on havaittu olevan rintasyöpäkasvaimen kasvua vähentävä vaikutus kolmoisnegatiivista rintasyöpää mallintavissa *in vivo* - ja *in vitro* -malleissa. <sup>[56]</sup> PXS-5153A on puolestaan LOXL2- ja LOXL3-entsyymien LTQ-kofaktoriin irreversiibelisti sitoutuva kaksoisinhibiittori. Sen on havaittu vähentävän kollageenin ristositoutumista ja fibroosin muodostumista solututkimuksissa. <sup>[86]</sup> Tämän PXS-molekyylin tehoa rintasyöpämalleissa ei kuitenkaan ole vielä tutkittu. Kaikkia LOX-entsyymejä inhiboiva pan-

LOX-inhibiittori, PXS-5505, on puolestaan osoittautunut turvalliseksi faasin 1 kliinisissä kokeissa ja edennyt faasin 2 kokeisiin myelofibroosin hoidossa <sup>[11,87]</sup>. Mikään edellä mainituista PXS-yhdisteistä ei kuitenkaan ole edennyt kliinisiin kokeisiin rintasyövän hoidossa.

Toinen melko uusien LOX/LOXL-inhibiittorien ryhmä on aminometyleenitiofeenipohjaisten (AMT) LOX- ja LOXL2-kaksoisinhibiittorien ryhmä. AMT-pohjaisten inhibiittorien toimintamekanismi ei ole täysin selvillä, mutta sen uskotaan perustuvan inhibiittorin ja LOX- sekä LOXL2-entsyymien LTQ-kofaktorin väliseen vuorovaikutukseen. Yksi AMT-pohjaisista inhibiittoreista on CCT365623, jonka on havaittu vähentävän rintasyöpäkasvainten kasvua ja metastasointia hiirimallissa. <sup>[88,89]</sup> AMT-pohjaisten molekyylien perusteella tutkijat ovat lähteneet kehittämään uusia inhibiittoreita kemiallisia muokkauksia tekemällä. Muokkausten avulla Smithen ym. onnistuivat kehittämään 2-aminometyleeni-5-sulfonyyliatsolin (AMTz), joka toimii muiden AMT-molekyylien tavoin LOX- ja LOXL2-entsyymien kaksoisinhibiittorina <sup>[12]</sup>. AMTz sitoutuu kuitenkin muita AMT-molekyyliä voimakkaammin LOXL2-entsyymiin. AMTz:lla on havaittu olevan primaarikasvainten kasvua hidastava vaikutus spontaanissa rintasyövän hiirimallissa. Lisäksi sillä on todettu olevan hyvä oraalinen hyötyosuus, mikä tukee sen mahdollisuuksia edetä kliinisiin tutkimuksiin. <sup>[12]</sup>

Pienmolekyyleistä ensimmäinen kliinisiin kokeisiin edennyt LOX/LOXL-inhibiittori on irreversiibeli LOXL2-selektiivinen bentsyyliamiinipohjainen PAT-1251. Se on onnistuneesti läpäissyt faasin 1 kliiniset kokeet ja on tällä hetkellä faasin 2 kokeessa myelofibroosin hoidossa. <sup>[90,91]</sup> Rintasyövän hoidossa PAT-1251 ei kuitenkaan ole vielä kliinisissä kokeissa.

Yhtenä uusimpana LOX-perheen entsyymejä inhiboivana molekyylinä on tunnistettu bitiatsoolin johdannainen, LXG6403, joka inhiboi selektiivisesti ja irreversiibelisti LOX-entsyymiä. LXG6403:n on havaittu lisäävän syöpäsolujen herkkyyttä kemoterapialle kolmoisnegatiivisen rintasyövän potilasperäisissä ksenograftimalleissa. Lisäksi sillä on hyvät farmakokineettiset ominaisuudet, mikä tekee siitä mahdollisen kandidaatin kliinisiin kokeisiin. <sup>[92]</sup>

## 5.2 Biologiset lääkkeet

LOX-perheen entsyymeihin on pienmolekyylien lisäksi kehitetty vasta-ainelääkkeitä (Taulukko 2). Merkittävin näistä on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine simtutsumabi, joka toimii solunulkoisen LOXL2:n allosteerisena inhibiittorina <sup>[13]</sup>. Simtutsumabin LOXL2:ta inhiboiva vaikutus perustuu sen sitoutumiseen entsyymin neljänteen SRCR-domeeniin. Simtutsumabi on edennyt faasin 2 kliinisiin kokeisiin eräiden fibroottisten sairauksien sekä syöpien kohdalla, mutta rintasyövän hoidossa sitä ei ole vielä tutkittu kliinisessä vaiheessa. Yleisesti simtutsumabi on todettu turvalliseksi ja se on läpäissyt myös useita faasin 2 kokeita. <sup>[93,94]</sup>

Grossman ym. ovat puolestaan kehittäneet vasta-ainelääkkeen, GS341:n, joka on kohdennettu sitoutumaan suoraan LOX-entsyymiin aktiiviseen keskukseen allosteerisen sitoutumisen sijasta. GS341:n on osoitettu vähentävän rintasyöpäkasvaimen kokoa ja metastasointia keuhkoihin hiiren ksenograftimallissa. GS341 ei kuitenkaan ole vielä edennyt kliinisiin tutkimusvaiheisiin. <sup>[14]</sup>

**Taulukko 2: Rintasyöpämalleissa tutkittuja LOX/LOXL-inhibiittoreita, niiden vaikutuskohteet ja mahdolliset vaikutusmekanismit.**

Lääkeaine	Kohde	Vaikutusmekanismi
<b>Pienmolekyylit</b>		
Tetratiomolybdaatti	pan-LOX	Aktiivisen keskuksen kuparin kelatointi
βAPN	pan-LOX	Kovalenttinen sitoutuminen LTQ-kofaktoriin
PXS-yhdisteet	LOX/LOXL2, LOXL2/L3, pan-LOX	Pysyvä sitoutuminen aktiiviseen keskukseen/LTQ-kofaktoriin
AMT/AMTz	LOX/LOXL2	Vuorovaikutus LTQ-kofaktorin kanssa
PAT-1251	LOXL2	Pysyvä sitoutuminen entsyymiin
LXG6403	LOX	Pysyvä sitoutuminen entsyymiin
<b>Biologiset lääkkeet</b>		
Simtutsumabi	LOXL2	Sitoutuminen SRCR4-domeeniin
GS341	LOXL2	Sitoutuminen aktiiviseen keskukseen

### 5.3 Lääkekehityksen haasteita

Kuten monien muidenkin lääkkeiden kehityksessä myös LOX/LOXL-inhibiittorien kehityksessä on haasteita. Yhtenä suurena haasteena on LOX-perheen entsyymien systeeminen ilmentyminen ja tärkeä asema soluväliaineen normaalin järjestäytymisen säätelijänä. Entsyymien inhiboiminen voisi siis johtaa soluväliaineen järjestäytymisen häiriöihin kaikkialla elimistössä erityisesti pitkään jatkuvassa hoidossa. Esimerkiksi kaikkia LOX-perheen entsyymejä inhiboivan,  $\beta$ -aminopropionitriilin on havaittu aiheuttavan luuston epämuodostumia, tyriä sekä aneurysmia *in vivo* -kokeissa <sup>[81]</sup>. Selektiivisempi LOXL2-inhibiittori, simtutsumabi, on puolestaan ollut hyvin siedetty kliinisissä kokeissa, mikä kertoo selektiivisyyden tärkeydestä myös LOX/LOXL-inhibiittorien kehityksessä <sup>[94]</sup>. Inhibiittorien selektiivisyyttä ja annostelusysteemejä tulisi siis kehittää, jotta inhiboivat vaikutukset saadaan kohdennuttua mahdollisimman selektiivisesti suoraan syöpäkasvaimiin. Toisaalta myös tiedon puute LOX-perheen entsyymien kaikista toiminnoista vaikeuttaa haittavaikutusten ennakoimista ja turvallisten lääkkeiden kehittämistä ja siksi lisää perustutkimusta LOX-perheen entsyymien toiminnoista tulisi tehdä.

Toisena haasteena LOX/LOXL-inhibiittoreiden kehityksessä on se, että pelkästään LOXL2:n kristallirakenne on onnistuttu selvittämään <sup>[78]</sup>. Kristallirakenteen puuttuminen hankaloittaa uusien selektiivisten inhibiittorien kehittämistä muille perheen entsyymeille, sillä ilman kristallirakennetta entsyymien aktiivisen keskuksen tarkkaa rakennetta ei ole pystytty selvittämään. Inhibiittorien huono selektiivisyys lisää jälleen haittavaikutusten ilmenemisen todennäköisyyttä.

Kliinisissä kokeissa ilmenneenä LOX/LOXL-inhibiittorien kehityksen haasteena on ollut riittävän tehon saavuttaminen etenkin biologisten lääkkeiden kohdalla. Esimerkiksi simtutsumabi on useissa tutkimuksissa todettu turvalliseksi, mutta eräät tutkimukset on keskeytetty heikon tehon takia <sup>[93]</sup>. Heikko teho voi johtua simtutsumabin sitoutumisesta pelkästään solunulkoiseen LOXL2-entsyymiin, jolloin solunsisäisen entsyymin välittämät toiminnot jäävät inhiboimatta <sup>[95]</sup>. Vaikka rintasyöpäkasvainten kasvua tai metastasointia ei saataisi täysin pysäytettyä LOX/LOXL-inhibiittoreilla, ovat ne silti potentiaalisia rintasyöpälääkkeitä perinteisiin syöpähoitoihin yhdistettynä <sup>[43,79]</sup>.

## 6 Yhteenveto ja tulevaisuuden näkymät

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että LOX-perheen entsyymeillä on monia merkittäviä rintasyöpää edistäviä toimintoja, jotka liittyvät pääasiassa soluväliaineen koostumuksen säätelyyn ja solujen liikkumisen sekä kiinnittymisen säätelyyn [32,48,53]. LOX/LOXL-entsyymien toiminta on yhdistetty etenkin rintasyövän metastasoinnin edistämiseen ja aggressiivisen rintasyövän fenotyypin muodostumiseen [63].

LOX-perheen entsyymien ilmentyminen on yhdistetty aggressiivisiin rintasyövän alatyyppeihin sekä huonoon ennusteeseen rintasyöpäpotilailla, mikä tekee niistä mahdollisia biomarkkereita, joiden avulla voitaisiin tunnistaa rintasyövän alatyypit, ennustaa taudin etenemistä ja ohjata läikehoitoa [72]. Etenkin LOX- ja LOXL2-entsyymien selkeä yli-ilmentyminen hormonireseptorinegatiivisissa rintasyövissä tekee niistä mahdollisia biomarkkereita juuri näiden alatyypien tunnistamiseen [64–67]. Vaikka eräitä LOX/LOXL-entsyymien määrittymenetelmiä on jo kehitteillä, lisää potilasnäytteisiin perustuvaa ilmentymisdataa ja tutkimuksia serologisista määrittymenetelmistä tarvitaan, jotta LOX-perheen entsyymien laajempi kliininen hyödyntäminen diagnostiikassa olisi mahdollista [9,10].

Myös useita läikeaineita on kehitetty LOX-perheen entsyymien, erityisesti LOX- ja LOXL2-entsyymien inhiboimiseksi [12,13,56]. Nämä inhibiittorit eivät kuitenkaan ole vielä edenneet kliiniseen käyttöön rintasyövän hoidossa. Lisätutkimukset LOX-perheen entsyymien toiminnasta sekä normaalitilassa että rintasyövän kehityksessä voisivat mahdollistaa tehokkaiden ja selektiivisten läikeiden kehittämisen. Lisää tietoa tarvitaan etenkin LOXL1-, LOXL3-, ja LOXL4-entsyymeistä, jotta myös niitä voitaisiin hyödyntää läikekehityksessä. LOX-perheen entsyymeihin kohdenneet läikehoidot voisivat parantaa etenkin kolmoisnegatiivisten rintasyöpäpotilaiden selviytymismahdollisuuksia, sillä hormonireseptorien puuttumisen takia useat tähän mennessä kehitetyt hoidot eivät tehoa kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään [5]. LOX/LOXL-inhibiittoreilla yksinään ei todennäköisesti tulla saamaan riittävää tehoa rintasyövän hoidossa, mutta niiden yhdistäminen jo olemassa oleviin syöpähoitoihin voisi parantaa rintasyöpäpotilaiden hoitovastetta huomattavasti.

## Lähteet

1. Seppä, K., Lappi-Heikkinen, S., Johansson, S., Malila, N., & Pitkäniemi, J. (2025). *Syöpä 2023 Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta*. Suomen Syöpäyhdistys.
2. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *74*(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T.-C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, *5*(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
4. Cobec, I. M., Juhasz-Böss, I., Seropian, P., Huwer, S., Varzaru, V. B., Rempen, A., & Moatar, A. E. (2025). Molecular Subtypes and Survival Patterns in Female Breast Cancer: Insights from a 12-Year Cohort. *Medicina*, *61*(10). <https://doi.org/10.3390/medicina61101858>
5. Wu, Q., Siddharth, S., & Sharma, D. (2021). Triple Negative Breast Cancer: A Mountain Yet to Be Scaled Despite the Triumphs. *Cancers*, *13*(15), 3697. <https://doi.org/10.3390/cancers13153697>
6. Erler, J. T., & Giaccia, A. J. (2006). Lysyl Oxidase Mediates Hypoxic Control of Metastasis. *Cancer Research*, *66*(21), 10238–10241. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3197>
7. Palamakumbura, A. H., Jeay, S., Guo, Y., Pischon, N., Sommer, P., Sonenshein, G. E., & Trackman, P. C. (2004). The Propeptide Domain of Lysyl Oxidase Induces Phenotypic Reversion of Ras-transformed Cells\*. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(39), 40593–40600. <https://doi.org/10.1074/jbc.M406639200>
8. Li, J., Wang, X., Liu, R., Zi, J., Li, Y., Li, Z., & Xiong, W. (2024). Lysyl Oxidase (LOX) Family Proteins: Key Players in Breast Cancer Occurrence and Progression. *Journal of Cancer*, *15*(16), 5230–5243. <https://doi.org/10.7150/jca.98688>

9. Janyasupab, M., Lee, Y.-H., Zhang, Y., Liu, C. W., Cai, J., Popa, A., Samia, A. C., Wang, K. W., Xu, J., Hu, C.-C., Wendt, M. K., Schiemann, B. J., Thompson, C. L., Yen, Y., Schiemann, W. P., & Liu, C. C. (2015). Detection of Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), a Biomarker of Metastasis from Breast Cancers Using Human Blood Samples. *Recent patents on biomarkers*, 5(2), 93–100. <https://doi.org/10.2174/2210309005666150804195033>
10. Yao, Y., Perryman, L., Zahoor, A., Hamilton, R., Stolp, J., & Jarolimek, W. (2023). *Accurate quantification of lysyl oxidase concentration in human tissue*. <https://doi.org/10.1101/2023.07.06.548012>
11. How, J., Liu, Y., Lombardi Story, J., Neuberg, D. S., Ravid, K., Jarolimek, W., Charlton, B., & Hobbs, G. S. (2020). Evaluation of a Pan-Lysyl Oxidase Inhibitor, Pxs-5505, in Myelofibrosis: A Phase I, Randomized, Placebo Controlled Double Blind Study in Healthy Adults. *Blood*, 136(1), 16. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139223>
12. Smithen, D. A., Leung, L. M. H., Challinor, M., Lawrence, R., Tang, H., Niculescu-Duvaz, D., Pearce, S. P., Mcleary, R., Lopes, F., Aljarah, M., Brown, M., Johnson, L., Thomson, G., Marais, R., & Springer, C. (2020). 2-Aminomethylene-5-sulfonylthiazole Inhibitors of Lysyl Oxidase (LOX) and LOXL2 Show Significant Efficacy in Delaying Tumor Growth. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(5), 2308–2324. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01112>
13. Barry-Hamilton, V., Spangler, R., Marshall, D., McCauley, S., Rodriguez, H. M., Oyasu, M., Mikels, A., Vaysberg, M., Ghermazien, H., Wai, C., Garcia, C. A., Velayo, A. C., Jorgensen, B., Biermann, D., Tsai, D., Green, J., Zaffryar-Eilot, S., Holzer, A., Ogg, S., ... Smith, V. (2010). Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nature Medicine*, 16(9), 1009–1017. <https://doi.org/10.1038/nm.2208>
14. Grossman, M., Ben-Chetrit, N., Zhuravlev, A., Afik, R., Bassat, E., Solomonov, I., Yarden, Y., & Sagi, I. (2016). Tumor Cell Invasion Can Be Blocked by Modulators of Collagen Fibril Alignment That Control Assembly of the Extracellular Matrix. *Cancer Research*, 76(14), 4249–4258. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2813>
15. Asuncion, L., Fogelgren, B., Fong, K. S. K., Fong, S. F. T., Kim, Y., & Csiszar, K. (2001). A novel human lysyl oxidase-like gene (LOXL4) on chromosome 10q24 has an altered scavenger

- receptor cysteine rich domain. *Matrix Biology*, 20(7), 487–491. [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(01\)00161-5](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(01)00161-5)
16. Grau-Bové, X., Ruiz-Trillo, I., & Rodriguez-Pascual, F. (2015). Origin and evolution of lysyl oxidases. *Scientific Reports*, 5(1), 10568. <https://doi.org/10.1038/srep10568>
17. Uzel, M. I., Scott, I. C., Babakhanlou-Chase, H., Palamakumbura, A. H., Pappano, W. N., Hong, H.-H., Greenspan, D. S., & Trackman, P. C. (2001). Multiple Bone Morphogenetic Protein 1-related Mammalian Metalloproteinases Process Pro-lysyl Oxidase at the Correct Physiological Site and Control Lysyl Oxidase Activation in Mouse Embryo Fibroblast Cultures. *Journal of Biological Chemistry*, 276(25), 22537–22543. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102352200>
18. López-Jiménez, A. J., Basak, T., & Vanacore, R. M. (2017). Proteolytic processing of lysyl oxidase-like-2 in the extracellular matrix is required for crosslinking of basement membrane collagen IV. *Journal of Biological Chemistry*, 292(41), 16970–16982. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.798603>
19. Liburkin-Dan, T., Toledano, S., & Neufeld, G. (2022). Lysyl Oxidase Family Enzymes and Their Role in Tumor Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6249. <https://doi.org/10.3390/ijms23116249>
20. Mäki, J. M. (2009). Lysyl oxidases in mammalian development and certain pathological conditions. *Histology and Histopathology*, (24), 651–660. <https://doi.org/10.14670/HH-24.651>
21. Mäki, J. M., Räsänen, J., Tikkanen, H., Sormunen, R., Mäkikallio, K., Kivirikko, K. I., & Soininen, R. (2002). Inactivation of the Lysyl Oxidase Gene *Lox* Leads to Aortic Aneurysms, Cardiovascular Dysfunction, and Perinatal Death in Mice. *Circulation*, 106(19), 2503–2509. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000038109.84500.1E>
22. Mäki, J. M., Sormunen, R., Lippo, S., Kaartenaho-Wiik, R., Soininen, R., & Myllyharju, J. (2005). Lysyl Oxidase Is Essential for Normal Development and Function of the Respiratory System and for the Integrity of Elastic and Collagen Fibers in Various Tissues. *The American Journal of Pathology*, 167(4), 927–936. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61183-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61183-2)

23. Hornstra, I. K., Birge, S., Starcher, B., Bailey, A. J., Mecham, R. P., & Shapiro, S. D. (2003). Lysyl Oxidase Is Required for Vascular and Diaphragmatic Development in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 278(16), 14387–14393. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210144200>
24. Liu, X., Zhao, Y., Gao, J., Pawlyk, B., Starcher, B., Spencer, J. A., Yanagisawa, H., Zuo, J., & Li, T. (2004). Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase–like 1 protein. *Nature Genetics*, 36(2), 178–182. <https://doi.org/10.1038/ng1297>
25. Liu, G., Daneshgari, F., Li, M., Lin, D., Lee, U., Li, T., & Damaser, M. S. (2007). Bladder and urethral function in pelvic organ prolapsed lysyl oxidase like-1 knockout mice. *BJU International*, 100(2), 414–418. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06929.x>
26. Kim, Y.-M., Kim, E.-C., & Kim, Y. (2011). The human lysyl oxidase-like 2 protein functions as an amine oxidase toward collagen and elastin. *Molecular Biology Reports*, 38(1), 145–149. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0088-0>
27. Saito, H., Papaconstantinou, J., Sato, H., & Goldstein, S. (1997). Regulation of a Novel Gene Encoding a Lysyl Oxidase-related Protein in Cellular Adhesion and Senescence \*. *Journal of Biological Chemistry*, 272(13), 8157–8160. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.13.8157>
28. He, D., Zhao, F., Jiang, H., Kang, Y., Song, Y., Lin, X., Shi, P., Zhang, T., & Pang, X. (2020). LOXL2 from human amniotic mesenchymal stem cells accelerates wound epithelialization by promoting differentiation and migration of keratinocytes. *Aging (Albany NY)*, 12(13), 12960–12986. <https://doi.org/10.18632/aging.103384>
29. Kim, M. S., Kim, S.-S., Jung, S. T., Park, J.-Y., Yoo, H.-W., Ko, J., Csiszar, K., Choi, S.-Y., & Kim, Y. (2003). Expression and Purification of Enzymatically Active Forms of the Human Lysyl Oxidase-like Protein 4 \*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(52), 52071–52074. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308856200>
30. Lee, J.-E., & Kim, Y. (2006). A Tissue-specific Variant of the Human Lysyl Oxidase-like Protein 3 (LOXL3) Functions as an Amine Oxidase with Substrate Specificity\*. *Journal of Biological Chemistry*, 281(49), 37282–37290. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600977200>

31. Aumiller, V., Strobel, B., Romeike, M., Schuler, M., Stierstorfer, B. E., & Kreuz, S. (2017). Comparative analysis of lysyl oxidase (like) family members in pulmonary fibrosis. *Scientific Reports*, 7(1), 149. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00270-0>
32. Cox, T. R., Bird, D., Baker, A.-M., Barker, H. E., Ho, M. W.-Y., Lang, G., & Erler, J. T. (2013). LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis. *Cancer research*, 73(6), 1721–1732. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2233>
33. Tutzauer, J., Sjöström, M., Holmberg, E., Karlsson, P., Killander, F., Leeb-Lundberg, L. M. F., Malmström, P., Niméus, E., Fernö, M., & Jögi, A. (2022). Breast cancer hypoxia in relation to prognosis and benefit from radiotherapy after breast-conserving surgery in a large, randomised trial with long-term follow-up. *British Journal of Cancer*, 126(8), 1145–1156. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01630-4>
34. Ko, Y. S., Rugira, T., Jin, H., Joo, Y. N., & Kim, H. J. (2020). Radiotherapy-Resistant Breast Cancer Cells Enhance Tumor Progression by Enhancing Premetastatic Niche Formation through the HIF-1 $\alpha$ -LOX Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8027. <https://doi.org/10.3390/ijms21218027>
35. Wong, C. C.-L., Gilkes, D. M., Zhang, H., Chen, J., Wei, H., Chaturvedi, P., Fraley, S. I., Wong, C.-M., Khoo, U.-S., Ng, I. O.-L., Wirtz, D., & Semenza, G. L. (2011). Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(39), 16369–16374. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113483108>
36. Wang, V., Davis, D. A., & Yarchoan, R. (2017). Identification of Functional Hypoxia Inducible Factor Response Elements in the Human Lysyl Oxidase Gene Promoter. *Biochemical and biophysical research communications*, 490(2), 480–485. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.066>
37. Fan, Z., Liu, Y., Liu, X., Nian, W., Huang, X., Yang, Q., Hou, S., & Chen, F. (2023). Phosphorylation of AKT by lysyl oxidase-like 2 activates the PI3K/AKT signaling pathway to promote proliferation, invasion and metastasis in esophageal squamous carcinoma. *Clinical & Translational Oncology*, 25(8), 2487–2498. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03133-5>

38. Palamakumbura, A. H., Sommer, P., & Trackman, P. C. (2003). Autocrine Growth Factor Regulation of Lysyl Oxidase Expression in Transformed Fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 278(33), 30781–30787. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305238200>
39. Acerbi, I., Cassereau, L., Dean, I., Shi, Q., Au, A., Park, C., Chen, Y., Liphardt, J., Hwang, E., & Weaver, V. (2015). Human Breast Cancer Invasion and Aggression Correlates with ECM Stiffening and Immune Cell Infiltration. *Integrative biology : quantitative biosciences from nano to macro*, 7(10), 1120–1134. <https://doi.org/10.1039/c5ib00040h>
40. Provenzano, P. P., Inman, D. R., Eliceiri, K. W., Knittel, J. G., Yan, L., Rueden, C. T., White, J. G., & Keely, P. J. (2008). Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Medicine*, 6(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-6-11>
41. Barker, H. E., Chang, J., Cox, T. R., Lang, G., Bird, D., Nicolau, M., Evans, H. R., Gartland, A., & Erler, J. T. (2011). LOXL2-Mediated Matrix Remodeling in Metastasis and Mammary Gland Involution. *Cancer Research*, 71(5), 1561–1572. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2868>
42. Koorman, T., Jansen, K. A., Khalil, A., Haughton, P. D., Visser, D., Rätze, M. A. K., Haakma, W. E., Sakalauskaite, G., van Diest, P. J., de Rooij, J., & Derksen, P. W. B. (2022). Spatial collagen stiffening promotes collective breast cancer cell invasion by reinforcing extracellular matrix alignment. *Oncogene*, 41(17), 2458–2469. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02258-1>
43. Jeong, W., Kim, D., Wajih, N., Kang, H.-W., Howard-McNatt, M. M., Votanopoulos, K., Soker, S., & Lee, S. J. (2026). The effect of stiffness on cell behavior and drug resistance in patient-derived breast cancer organoids. *Acta Biomaterialia*, 210, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.12.026>
44. Salvador, F., Martin, A., López-Menéndez, C., Moreno-Bueno, G., Santos, V., Vázquez-Naharro, A., Santamaria, P. G., Morales, S., Dubus, P. R., Muínelo-Romay, L., López-López, R., Tung, J. C., Weaver, V. M., Portillo, F., & Cano, A. (2017). Lysyl oxidase-like protein LOXL2 promotes lung metastasis of breast cancer. *Cancer research*, 77(21), 5846–5859. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3152>

45. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). Cell Junctions and The Extracellular Matrix. Teoksessa *Molecular Biology of The Cell* (6. painos, s. 1035–1090). Garland Science.
46. Boufraquech, M., Zhang, L., Nilubol, N., Sadowski, S. M., Kotian, S., Quezado, M., & Kebebew, E. (2016). Lysyl Oxidase (LOX) Transcriptionally Regulates SNAI2 Expression and TIMP4 Secretion in Human Cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(17), 4491–4504. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2461>
47. Umezaki, N., Nakagawa, S., Yamashita, Y., Kitano, Y., Arima, K., Miyata, T., Hiyoshi, Y., Okabe, H., Nitta, H., Hayashi, H., Imai, K., Chikamoto, A., & Baba, H. (2019). Lysyl oxidase induces epithelial-mesenchymal transition and predicts intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Science*, 110(6), 2033. <https://doi.org/10.1111/cas.14010>
48. El-Haibi, C. P., Bell, G. W., Zhang, J., Collmann, A. Y., Wood, D., Scherber, C. M., Csizmadia, E., Mariani, O., Zhu, C., Campagne, A., Toner, M., Bhatia, S. N., Irimia, D., Vincent-Salomon, A., & Karnoub, A. E. (2012). Critical role for lysyl oxidase in mesenchymal stem cell-driven breast cancer malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(43), 17460–17465. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206653109>
49. Peinado, H., del Carmen Iglesias-de la Cruz, M., Olmeda, D., Csiszar, K., Fong, K. S. K., Vega, S., Nieto, M. A., Cano, A., & Portillo, F. (2005). A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in Snail regulation and tumor progression. *The EMBO Journal*, 24(19), 3446–3458. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600781>
50. Baker, A.-M., Bird, D., Lang, G., Cox, T. R., & Ertel, J. T. (2013). Lysyl oxidase enzymatic function increases stiffness to drive colorectal cancer progression through FAK. *Oncogene*, 32(14), 1863–1868. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.202>
51. Hong, X., & Yu, J.-J. (2019). Silencing of lysyl oxidase-like 2 inhibits the migration, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells through the Src/FAK signaling pathway. *International Journal of Oncology*, 54(5), 1676–1690. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4726>

52. Li, R., Zhao, W., Fang, F., Zhuang, C., Zhang, X., Yang, X., Jiang, S., Kong, F., Tu, L., Zhang, W.-M., Yang, S., Cao, H., & Zhang, Z. (2014). Lysyl oxidase-like 4 (LOXL4) promotes proliferation and metastasis of gastric cancer via FAK/Src pathway. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *141*(2), 269–281. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1823-z>
53. Payne, S. L., Fogelgren, B., Hess, A. R., Seftor, E. A., Wiley, E. L., Fong, S. F. T., Csiszar, K., Hendrix, M. J. C., & Kirschmann, D. A. (2005). Lysyl Oxidase Regulates Breast Cancer Cell Migration and Adhesion through a Hydrogen Peroxide–Mediated Mechanism. *Cancer Research*, *65*(24), 11429–11436. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1274>
54. Barker, H. E., Bird, D., Lang, G., & Ertler, J. T. (2013). Tumor-Secreted LOXL2 Activates Fibroblasts through FAK Signaling. *Molecular Cancer Research*, *11*(11), 1425–1436. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0033-T>
55. Jeong, Y. J., Park, S. H., Mun, S. H., Kwak, S. G., Lee, S.-J., & Oh, H. K. (2018). Association between lysyl oxidase and fibrotic focus in relation with inflammation in breast cancer. *Oncology Letters*, *15*(2), 2431–2440. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7617>
56. Chang, J., Lucas, M. C., Leonte, L. E., Garcia-Montolio, M., Singh, L. B., Findlay, A. D., Deodhar, M., Foot, J. S., Jarolimek, W., Timpson, P., Ertler, J. T., & Cox, T. R. (2017). Pre-clinical evaluation of small molecule LOXL2 inhibitors in breast cancer. *Oncotarget*, *8*(16), 26066–26078. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15257>
57. Fang, H., Fu, K., Shi, P., Zhao, Z., Yang, F., & Liu, Y. (2024). Forkhead box F2/ Lysyl oxidase like 1 contribute to epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in thyroid cancer. *Cellular Signalling*, *113*, 110956. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110956>
58. Yuan, R., Li, Y., Yang, B., Jin, Z., Xu, J., Shao, Z., Miao, H., Ren, T., Yang, Y., Li, G., Song, X., Hu, Y., Wang, X., Huang, Y., & Liu, Y. (2021). LOXL1 exerts oncogenesis and stimulates angiogenesis through the LOXL1-FBLN5/ $\alpha\beta$ 3 integrin/FAK-MAPK axis in ICC. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, *23*, 797–810. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.001>
59. Baker, A.-M., Bird, D., Welti, J. C., Gourlaouen, M., Lang, G., Murray, G. I., Reynolds, A. R., Cox, T. R., & Ertler, J. T. (2013). Lysyl Oxidase Plays a Critical Role in Endothelial Cell

- Stimulation to Drive Tumor Angiogenesis. *Cancer Research*, 73(2), 583–594.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2447>
60. Cebrià-Costa, J. P., Pascual-Reguant, L., Gonzalez-Perez, A., Serra-Bardenys, G., Querol, J., Cosín, M., Verde, G., Cigliano, R. A., Sanseverino, W., Segura-Bayona, S., Iturbide, A., Andreu, D., Nuciforo, P., Bernado-Morales, C., Rodilla, V., Arribas, J., Yelamos, J., de Herreros, A. G., Stracker, T. H., & Peiró, S. (2020). LOXL2-mediated H3K4 oxidation reduces chromatin accessibility in triple-negative breast cancer cells. *Oncogene*, 39(1), 79–121.  
<https://doi.org/10.1038/s41388-019-0969-1>
61. Zhan, X.-H., Jiao, J.-W., Zhang, H.-F., Xu, X.-E., He, J.-Z., Li, R.-L., Zou, H.-Y., Wu, Z.-Y., Wang, S.-H., Wu, J.-Y., Liao, L.-D., Wang, J.-J., Cheng, Y.-W., Zhang, K., Neufeld, G., Xu, L.-Y., & Li, E.-M. (2019). LOXL2 Upregulates Phosphorylation of Ezrin to Promote Cytoskeletal Reorganization and Tumor Cell Invasion. *Cancer Research*, 79(19), 4951–4964.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0860>
62. Shao, J., Lu, J., Zhu, W., Yu, H., Jing, X., Wang, Y.-L., Wang, X., & Wang, X.-J. (2019). Derepression of LOXL4 inhibits liver cancer growth by reactivating compromised p53. *Cell Death & Differentiation*, 26(11), 2237–2252. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0293-x>
63. Kirschmann, D. A., Seftor, E. A., Fong, S. F. T., Nieva, D. R. C., Sullivan, C. M., Edwards, E. M., Sommer, P., Csiszar, K., & Hendrix, M. J. C. (2002). A Molecular Role for Lysyl Oxidase in Breast Cancer Invasion1. *Cancer Research*, 62(15), 4478–4483.
64. Di Mauro, P., Croset, M., Bouazza, L., Clézardin, P., & Reynaud, C. (2024). LOX, but not LOXL2, promotes bone metastasis formation and bone destruction in triple-negative breast cancer. *Journal of Bone Oncology*, 44, 100522. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2024.100522>
65. Ahn, S. G., Dong, S. M., Oshima, A., Kim, W. H., Lee, H. M., Lee, S. A., Kwon, S., Lee, J., Lee, J. M., Jeong, J., Lee, H.-D., & Green, J. E. (2013). LOXL2 expression is associated with invasiveness and negatively influences survival in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 141(1), 89–99. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2662-3>

66. Leo, C., Cotic, C., Pomp, V., Fink, D., & Varga, Z. (2018). Overexpression of Lox in triple-negative breast cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*, *34*, 98–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.03.009>
67. Moreno-Bueno, G., Salvador, F., Martín, A., Floristán, A., Cuevas, E. P., Santos, V., Montes, A., Morales, S., Castilla, M. A., Rojo-Sebastián, A., Martínez, A., Hardisson, D., Csiszar, K., Portillo, F., Peinado, H., Palacios, J., & Cano, A. (2011). Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2), a new regulator of cell polarity required for metastatic dissemination of basal-like breast carcinomas. *EMBO Molecular Medicine*, *3*(9), 528–544. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100156>
68. Ramos, S., Ferreira, S., Fernandes, A. S., & Saraiva, N. (2022). Lysyl Oxidases Expression and Breast Cancer Progression: A Bioinformatic Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 883998. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883998>
69. He, L., Lin, Y., Huang, P., & Pan, H. (2022). *Comprehensive analysis of the associations of LOXL1-4 with prognosis and immune infiltration in breast cancer*. *30*(12), 296–303.  
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1813659/v1>
70. Yin, H., Wang, Y., Wu, Y., Zhang, X., Zhang, X., Liu, J., Wang, T., Fan, J., Sun, J., Yang, A., & Zhang, R. (2020). EZH2-mediated Epigenetic Silencing of miR-29/miR-30 targets LOXL4 and contributes to Tumorigenesis, Metastasis, and Immune Microenvironment Remodeling in Breast Cancer. *Theranostics*, *10*(19), 8494–8512. <https://doi.org/10.7150/thno.44849>
71. Choi, S. K., Kim, H. S., Jin, T., & Moon, W. K. (2017). LOXL4 knockdown enhances tumor growth and lung metastasis through collagen-dependent extracellular matrix changes in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, *8*(7), 11977–11989.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.14450>
72. Friesenhengst, A., Pribitzer-Winner, T., & Schreiber, M. (2014). Association of the G473A Polymorphism and Expression of Lysyl Oxidase with Breast Cancer Risk and Survival in European Women: A Hospital-Based Case-Control Study. *PLoS ONE*, *9*(8), e105579.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105579>

73. Chang, J., Nicolau, M. M., Cox, T. R., Wetterskog, D., Martens, J. W., E Barker, H., & Erler, J. T. (2013). LOXL2 induces aberrant acinar morphogenesis via ErbB2 signaling. *Breast Cancer Research : BCR*, *15*(4), R67. <https://doi.org/10.1186/bcr3461>
74. Suomen Rintasyöpäryhmä RY. (2025, joulukuuta 4). *Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus*. Suomen Rintasyöpä RY.
75. Lopez-Gonzalez, L., Sanchez Cendra, A., Sanchez Cendra, C., Roberts Cervantes, E. D., Espinosa, J. C., Pekarek, T., Fraile-Martinez, O., García-Montero, C., Rodriguez-Slocker, A. M., Jiménez-Álvarez, L., Guijarro, L. G., Aguado-Henche, S., Monserrat, J., Alvarez-Mon, M., Pekarek, L., Ortega, M. A., & Diaz-Pedrero, R. (2024). Exploring Biomarkers in Breast Cancer: Hallmarks of Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Clinical Practice. *Medicina*, *60*(1), 168. <https://doi.org/10.3390/medicina60010168>
76. Sturgeon, C., Hill, R., Hortin, G. L., & Thompson, D. (2010). Taking a new biomarker into routine use – A perspective from the routine clinical biochemistry laboratory. *Proteomics. Clinical Applications*, *4*(12), 892–903. <https://doi.org/10.1002/prca.201000073>
77. Ferreira, S., Saraiva, N., Rijo, P., & Fernandes, A. S. (2021). LOXL2 Inhibitors and Breast Cancer Progression. *Antioxidants*, *10*(2), 312. <https://doi.org/10.3390/antiox10020312>
78. Zhang, X., Wang, Q., Wu, J., Wang, J., Shi, Y., & Liu, M. (2018). Crystal structure of human lysyl oxidase-like 2 (hLOXL2) in a precursor state. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(15), 3828–3833. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720859115>
79. Saatci, O., Kaymak, A., Raza, U., Ersan, P. G., Akbulut, O., Banister, C. E., Sikirzhyski, V., Tokat, U. M., Aykut, G., Ansari, S. A., Dogan, H. T., Dogan, M., Jandaghi, P., Isik, A., Gundogdu, F., Kosemehmetoglu, K., Dizdar, O., Aksoy, S., Akyol, A., ... Sahin, O. (2020). Targeting lysyl oxidase (LOX) overcomes chemotherapy resistance in triple negative breast cancer. *Nature Communications*, *11*(1), 2416. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16199-4>
80. Chan, N., Willis, A., Kornhauser, N., Ward, M. M., Lee, S. B., Nackos, E., Seo, B. R., Chuang, E., Cigler, T., Moore, A., Donovan, D., Vallee Cobham, M., Fitzpatrick, V., Schneider, S., Wiener, A., Guillaume-Abraham, J., Aljom, E., Zelkowitz, R., Warren, J. D., ... Vahdat, L.

- (2017). Influencing the Tumor Microenvironment: A Phase II Study of Copper Depletion Using Tetrathiomolybdate in Patients with Breast Cancer at High Risk for Recurrence and in Preclinical Models of Lung Metastases. *Clinical Cancer Research*, 23(3), 666–676.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1326>
81. Page, R., & Benditt, E. (1967). Interaction of the Lathyrogen Beta-Aminopropionitrile (BAPN) with a Copper-Containing Amine Oxidase. *Proc Soc Exp Biol Med*.  
<https://doi.org/10.3181/00379727-124-31763>
82. Rodriguez, H. M., Vaysberg, M., Mikels, A., McCauley, S., Velayo, A. C., Garcia, C., & Smith, V. (2010). Modulation of Lysyl Oxidase-like 2 Enzymatic Activity by an Allosteric Antibody Inhibitor. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(27), 20964–20974.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.094136>
83. Tang, S. S., Simpson, D. E., & Kagan, H. M. (1984). Beta-substituted ethylamine derivatives as suicide inhibitors of lysyl oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 259(2), 975–979.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)43553-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)43553-8)
84. Bondareva, A., Downey, C. M., Ayres, F., Liu, W., Boyd, S. K., Hallgrimsson, B., & Jirik, F. R. (2009). The Lysyl Oxidase Inhibitor,  $\beta$ -Aminopropionitrile, Diminishes the Metastatic Colonization Potential of Circulating Breast Cancer Cells. *PLOS ONE*, 4(5), e5620.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005620>
85. van Boxtel, A. L., Kamstra, J. H., Fluitsma, D. M., & Legler, J. (2010). Dithiocarbamates are teratogenic to developing zebrafish through inhibition of lysyl oxidase activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 244(2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.028>
86. Schilter, H., Findlay, A. D., Perryman, L., Yow, T. T., Moses, J., Zahoor, A., Turner, C. I., Deodhar, M., Foot, J. S., Zhou, W., Greco, A., Joshi, A., Rayner, B., Townsend, S., Buson, A., & Jarolimek, W. (2019). The lysyl oxidase like 2/3 enzymatic inhibitor, PXS-5153A, reduces crosslinks and ameliorates fibrosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(3), 1759–1770. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14074>
87. Syntara. (2025). *A Phase 1/2a Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Dose Escalation and Expansion Study of PXS-5505 in Patients With Primary, Postpolycythemia*

- Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis* (Clinical trial registration No. NCT04676529). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04676529>
88. Leung, L., Niculescu-Duvaz, D., Smithen, D., Lopes, F., Callens, C., McLeary, R., Saturno, G., Davies, L., Aljarah, M., Brown, M., Johnson, L., Zambon, A., Chambers, T., Ménard, D., Bayliss, N., Knight, R., Fish, L., Lawrence, R., Challinor, M., ... Springer, C. (2019). Anti-metastatic Inhibitors of Lysyl Oxidase (LOX): Design and Structure–Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, *62*(12), 5863–5884. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00335>
89. Tang, H., Leung, L., Saturno, G., Viros, A., Smith, D., Di Leva, G., Morrison, E., Niculescu-Duvaz, D., Lopes, F., Johnson, L., Dhomen, N., Springer, C., & Marais, R. (2017). Lysyl oxidase drives tumour progression by trapping EGF receptors at the cell surface. *Nature Communications*, *8*, 14909. <https://doi.org/10.1038/ncomms14909>
90. Galecto Biotech AB (with OPIS s.r.l). (2024). *An Open-label, Phase IIa Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral GB2064 (a LOXL2 Inhibitor) in Participants With Myelofibrosis (MF)* (Clinical trial registration No. NCT04679870). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04679870>
91. PharmAkea, Inc. (2016). *A Phase I, Randomised, Placebo-Controlled, Ascending Single and Multiple Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Food Effect Study of PAT-1251 in Healthy Adult Subjects* (Clinical trial registration No. NCT02852551). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02852551>
92. Cetin, M., Saatci, O., Rezaeian, A.-H., Rao, C. N., Beneker, C., Sreenivas, K., Taylor, H., Pederson, B., Chatzistamou, I., Buckley, B., Lessner, S., Angel, P., McInnes, C., & Sahin, O. (2024). A highly potent bi-thiazole inhibitor of LOX rewires collagen architecture and enhances chemoresponse in triple-negative breast cancer. *Cell chemical biology*, *31*(11), 1926-1941.e11. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2024.06.012>
93. Benson, A. B., III, Wainberg, Z. A., Hecht, J. R., Vyushkov, D., Dong, H., Bendell, J., & Kudrik, F. (2017). A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Simtuzumab or Placebo in Combination with Gemcitabine for the First-Line Treatment of Pancreatic

- Adenocarcinoma. *The Oncologist*, 22(3), 241-e15. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0024>
94. Raghu, G., Brown, K. K., Collard, H. R., Cottin, V., Gibson, K. F., Kaner, R. J., Lederer, D. J., Martinez, F. J., Noble, P. W., Song, J. W., Wells, A. U., Whelan, T. P. M., Wuyts, W., Moreau, E., Patterson, S. D., Smith, V., Bayly, S., Chien, J. W., Gong, Q., ... O'Riordan, T. G. (2017). Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(1), 22–32. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30421-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30421-0)
95. Chen, W., Yang, A., Jia, J., Popov, Y. V., Schuppan, D., & You, H. (2020). Lysyl Oxidase (LOX) Family Members: Rationale and Their Potential as Therapeutic Targets for Liver Fibrosis. *Hepatology*, 72(2), 729. <https://doi.org/10.1002/hep.31236>