

# **Integriinit solumigraatiossa ja syövän etäpesäkkeiden muodostumisessa**

Biokemia

Luk-tutkielma

Siiri Kinnunen

27.5.2026

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

**Oppiaine:** Biokemia

**Tekijä:** Siiri Kinnunen

**Otsikko:** Integriinit solumigraatioissa ja syövän etäpesäkkeiden muodostumisessa

**Ohjaaja:** Dosentti Jarmo Käpylä

**Sivumäärä:** 24 sivua

**Päivämäärä:** 27.5.2026

Integriinit ovat solujen tarttumisreseptoreita ja ovat usein vastuussa kommunikaatiosta soluväliaineen kanssa. Ihmisellä on tunnetusti 24 erilaista integriiniheterodimeeriä ja jokainen heterodimeeri on vastuussa omista tehtävistään. Osa integriineistä edes auttaa pääasiassa solumigraatioissa, osa taas on vastuussa immunologisista rooleista. Integriinit ovat tärkeänä osana terveiden solujen elinkiertoa, mutta myös usein osana viallisten solujen rakennetta. Integriinit ovat tutkitusti osana useiden syöpien syntyä sekä leviämistä, eli metastaasia. Metastaattisessa syövässä integriinit ohjaavat syöpäsoluja verenkiertoon, josta solut liikkuvat kohti uusia elimiä. Integriinit ovat tästä syystä olleet monia kymmeniä vuosia kiinnostava kohde syöpätutkimuksessa sekä lääkekehityksessä. Tämän hetken markkinoilla ei ole yhtään integriinilääkettä joka auttaisi syövän hoidossa. Monet tutkimukset integriineistä on lakkautettu huonojen kliinisten tulosten takia. Integriinien hyödyntäminen lääketieteessä tulevaisuudessa on kuitenkin luultavasti mahdollista, edistyvän teknologian ja tiedon ansiosta.

**Avainsanat:** Integriinit, solumigraatio, syöpä, syövän metastaasi

## Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b><i>Johdanto</i></b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b><i>Integriinit</i></b> .....	<b>5</b>
2.1	Integriinien rakenne sekä luokittelu .....	5
2.2	Integriinien toiminta sekä aktiivisuus .....	7
2.3	Integriiniadheesiokompleksit solumigraatiossa .....	9
<b>3</b>	<b><i>Syövän synty ja leviäminen</i></b> .....	<b>11</b>
<b>4</b>	<b><i>Integriinit osana syöpää ja sen metastaasia</i></b> .....	<b>13</b>
4.1	Integriinit tuumorien muodostumisessa .....	13
4.2	Integriinit syöpäsolujen migraatiossa ja etäpesäkkeiden muodostumisessa .....	14
<b>5</b>	<b><i>Integriinit lääkkeiden kohteena</i></b> .....	<b>16</b>
5.1	Integriinilääkkeiden nykytilanne .....	16
5.2	Integriinien hyödyntäminen syövän hoidossa tulevaisuudessa.....	17
5.2.1	$\alpha$ v-integriinit.....	17
5.2.2	$\beta$ 1-integriinit.....	18
5.2.3	$\alpha$ 6-integriinit .....	18
5.2.4	$\beta$ 6-integriinit.....	19
<b>6</b>	<b><i>Yhteenveto</i></b> .....	<b>21</b>

## 1 Johdanto

Solut ovat kaiken elollisen tukipilareita. Solut muodostavat ihmisen kehossa elintärkeät elimet, sekä ovat vastuussa muun muassa immuunipuolustuksesta. Soluille on tärkeää muokkaantua vaihtuvan fysiologisen ympäristön vaikutuksesta ja tarvittaessa liikkua kehossa uuteen paikkaan. Solujen kommunikaatio sekä migraatio on mahdollista erilaisten tarttumisreseptorien avulla, joista integriinit ovat yksi tunnetuimmista.

Integriinit sijaitsevat kaikkien solujen solukalvolla, tarttuen usein kiinni soluväliaineeseen. Soluväliaine on usein osana kommunikaatiota eri solujen välillä. Integriinit kykenevät niin solun sisäiseen, kuin myös solun ulkoiseen aktivaatioon. Se kumpaa käytetään, riippuu täysin halutusta lopputuloksesta.

Integriinit ovat osana myös viallisten solujen elinkiertoa, mukaan lukien syöpäsolujen. Syöpä on yksi maailman yleisimmistä kuolinsyistä (Bray ja muut 2024). Syöpiä on erilaisia, riippuen kohde-elimestä ja siitä, onko syöpä päässyt leviämään muihin elimiin. Metastaattinen syöpä on vaarallisin osa syöpäsairauksia, sillä kyseisiin vaiheisiin sairautta ei olla keksitty vielä täydellistä parannuskeinoa.

Integriinit ovat tutkitusti olleet osana eri syöpien metastaasia. Tutkimustulokset ovat myös osoittaneet yhteyksiä tiettyjen syöpien sekä integriinityyppien välillä. Integriinit ovat näistä syistä olleet jo vuosikymmeniä mielenkiinnon kohteena syöpätutkimuksissa sekä lääkekehityksessä. Vaikka moni tutkimus on kohdannut kliinisissä vaiheissa ongelmia, uskovat tutkijat silti integriinien mahdollisuuden parantaa syöpää.

Tämän kandidatkielman tavoitteena on käsitellä integriinien perusominaisuuksia sekä niiden eri tehtäviä kehossa. Tutkielmassa käsitellään eri integriiniluokkia sekä niiden ryhmittymistä. Tärkeänä osana on varsinkin integriinien toiminta syöpäsoluissa ja miten niitä voitaisiin käyttää hyväksi syövän hoidossa.

## 2 Integriinit

Integriinit ovat evoluution näkökulmasta hyvin vanhoja solujen tarttumisreseptoreita, joilla on monipuolisia tehtäviä solujen kehityksessä, liikkumisessa sekä patologisissa prosesseissa. Kyseiset reseptorit karakterisoitiin tarkasti vasta 1980-luvulla. Vaikeuksia reseptoriperheen luokitteluun tuotti niiden monimuotoisuus sekä monifunktionaalisuus. Integriinien avulla solut pystyvät kommunikoimaan sekä kytkeytymään soluväliaineen (engl. extracellular matrix, ECM) kanssa (Barczyk ja muut 2010). Integriinit toimivat myös tärkeissä tehtävissä solujen keskeisessä kommunikaatiossa. Integriinit pystyvät signaloimaan solunulkopuolisia alueita muutoksista, sekä itse vastaanottamaan erilaisia signaaleita soluväliaineesta tai muista lähettyvillä olevista soluista (Takada ja muut 2007). Integriinien yleisimpiä kiinnittymiskohteita ovat muun muassa erilaiset ligandit sekä proteiinit. Kyseisillä tarttumisreseptoreilla on myös hyvin tärkeä tehtävä solumigraatiossa eli solujen liikkumisessa erilaisiin ympäristöihin (Chastney ja muut 2025). Integriinit auttavat täten niin normaalien kuin syöpäsolujen liikkeissä elimistössä.

### 2.1 Integriinien rakenne sekä luokittelu

Integriinit ovat rakenteltaan transmembraanisia  $\alpha\beta$ -heterodimeerejä (Takada ja muut 2007). Transmembraanisella reseptorilla viitataan proteiniin, joka ylettyy membraanin molemmiin puolin. Ihmisten integriinit koostuvat tiedetysti vähintään 18:sta  $\alpha$ - sekä 8:sta  $\beta$ -alaysiköistä. Integriinien  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alaysiköt ovat homologisesti erilaisia toisistaan ja niitä koodaavat geenit sijaitsevat eri kromosomeissa. Jotkin tietyt alaysiköt ovat kuitenkin todetusti ryhmittymänä tietyssä kromosomissa. Esimerkkinä leukosyyttien integriinejä koodaavat geenit, jotka sijaitsevat kaikki samalla alueella kromosomissa 16. Eukaryoottien integriinejä koodaavat geenit ovat tutkitusti kaikki peräisin yhteisestä esi-isägeenistä geenien monistumisen kautta. Selkärangattomien sekä selkärankaisten lajien integriinien  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alaysiköiden rakenteet ovat olleet evoluution aikana hyvin konservoituneita.

Jokaisella integriinillä on oma yhdistelmä eri alaysiköitä, mikä johtaa yksilöllisiin ominaisuuksiin sekä toimintoihin eri reseptoreissa. Teoreettisesti erilaisia heterodimeerejä integriineistä voisi olla 144 kappaletta, mutta tähän mennessä vain 24 heterodimeerille on todettu toiminta sekä spesiiäinen sijainti (Tvaroška ja muut 2023). Suurin osa integriinien heterodimeereistä koostuu  $\beta 1$ - sekä  $\alpha v$ -alaysiköistä (Pang & muut 2023). Alaysikkö  $\beta 1$  pystyy tutkitusti muodostamaan heterodimeerejä 12 erilaisen  $\alpha$ -alaysikön kanssa (kuva 1). Sen sijaan alaysiköt  $\beta 4$ ,  $\beta 5$ ,  $\beta 6$  sekä  $\beta 8$  pystyvät yhdistymään vain yhden  $\alpha$ -alaysikön kanssa. Iso osa integriineistä pystyy

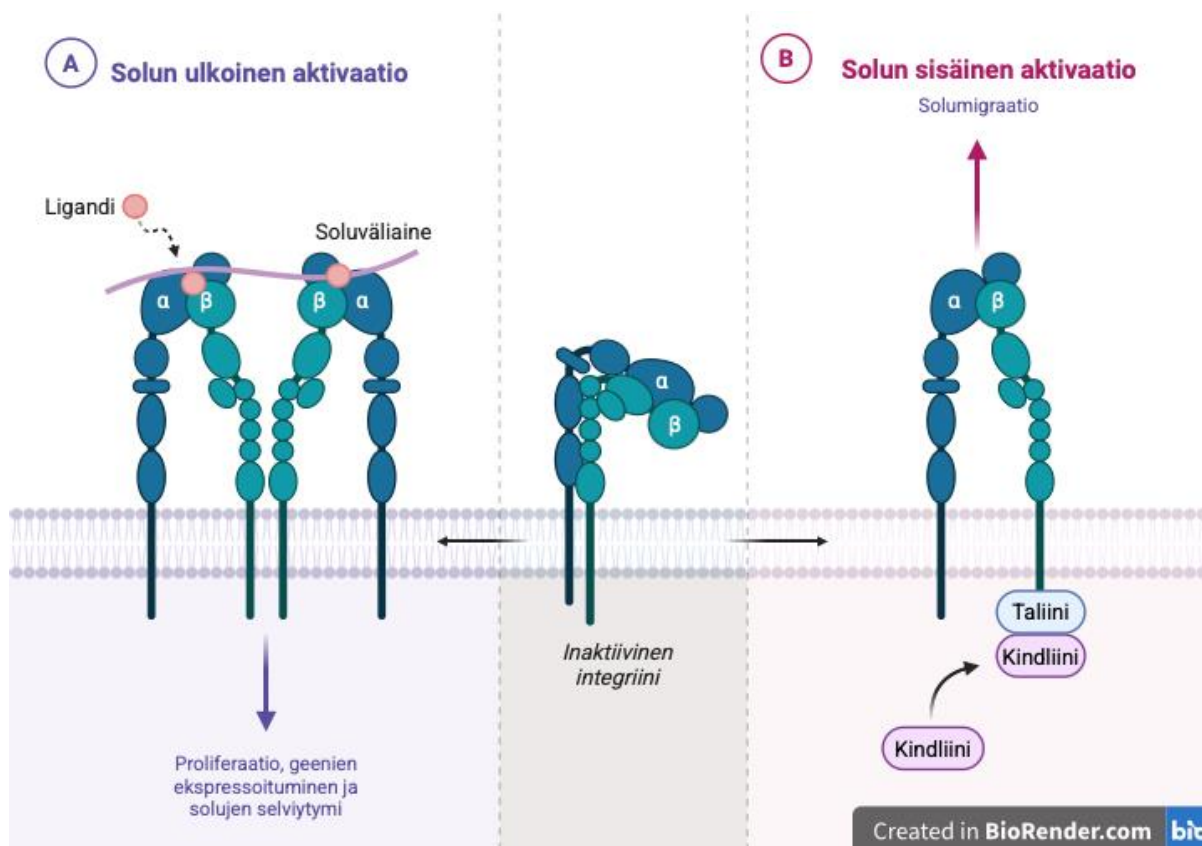
tunnistamaan ja kytkeytymään moniin eri proteiineihin soluväliaineessa (Giancotti ja muut 1999). Myös monet matriksin proteiinit pystyvät kytkeytymään monien eri integriinityyppien kanssa.

Integriinien  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alayksiköt ovat tyypin I transmembraanisia glykoproteiineja. Integriinien solunulkoinen osa on tiedetysti suurempi verrattuna sen solunsisäiseen rakenteeseen (Chastney ja muut 2025). Solunulkoinen osa eli N-terminaali on se osa tarttumisproteiinista, joka vuorovaikuttaa erilaisten ligandien ja proteiinien kanssa. Eri integriinit tunnistavat eri aminohapposekvenssien motiiveja, minkä avulla kommunikaatio ja yhteistyö solujen ympäristön kanssa toimii mutkattomasti. Kuten aikaisemmin mainittu, eri integriineillä on erilaiset rakenteet. Erilaisuus ei kuitenkaan tarkoita sitä, että ominaisuudet eroaisivat suuresti toisistaan. Integriinien solunsisäinen osa eli C-terminaalinen osa on ihmisillä alle 75 aminohappoa pitkä (Takada ja muut 2007).  $\beta$ -alayksiköiden C-terminaalisilla osuuksilla on suuri homologia keskenään, kun taas  $\alpha$ -alayksiköt ovat hyvin erilaisia toisistaan.



solunsisäisesti, G-proteiinien kanssa vuorovaikutuksessa olevien reseptorien avulla (Takada ja muut 2007). Reseptorit saavat aikaan  $\beta$ -alaysikön fosforylaation mikä taas johtaa integriinin aktivaatioon N-terminaaliselta puolella (kuva 2).

Kun integriinit tunnistavat solunulkoisella osallaan heterodimeerillänsä spesifisiä ligandeja, ne usein tunnistavat ligandien aminohappoja. Tunnetuista 24:tä integriinistä kahdeksan kykenee tunnistamaan omien ligandiensa RGD-sekvenssin eli aminohapot Arg-Gly-Asp (Yousefi & muut 2021). Kyseiset sekvenssit esiintyvät esimerkiksi kollageenien sekä lamiinien isoformeissa. Näissä ligandeissa kyseiset aminohapot ovat sekvenssissä vierekkäin, mutta on myös olemassa ligandeja, joiden tunnistettavat aminohapot eivät sijaitse lähekkäin sekvenssissä (Chastney ja muut 2025). Näissä tapauksissa niille spesifinen integriini tunnistaa ligandin ja aminohapposekvenssin vain laskostuneessa muodossa. Esimerkki tällaisesta ligandista ja motiivityypistä on heksapeptidisekvenssi triplahelikaalisessa kollageenissa.



**Kuva 2. Integriinien rakenne ja aktivoituminen.** Kuvassa on esitetty niin solun ulkoinen aktivaatio (A), sekä solun sisäinen aktivaatio (B). Solun ulkoisessa aktivaatiossa integriinit kiinnittyvät soluväliaineeseen, edes auttaen solujen proliferaatiota, geenien ekspressoitumista sekä solujen selviytymistä. Solun sisäisessä aktivaatiossa, integriinit vastaanottavat tietoa solulimasta. Tällainen aktivaatio on usein osana solumigraatiota.

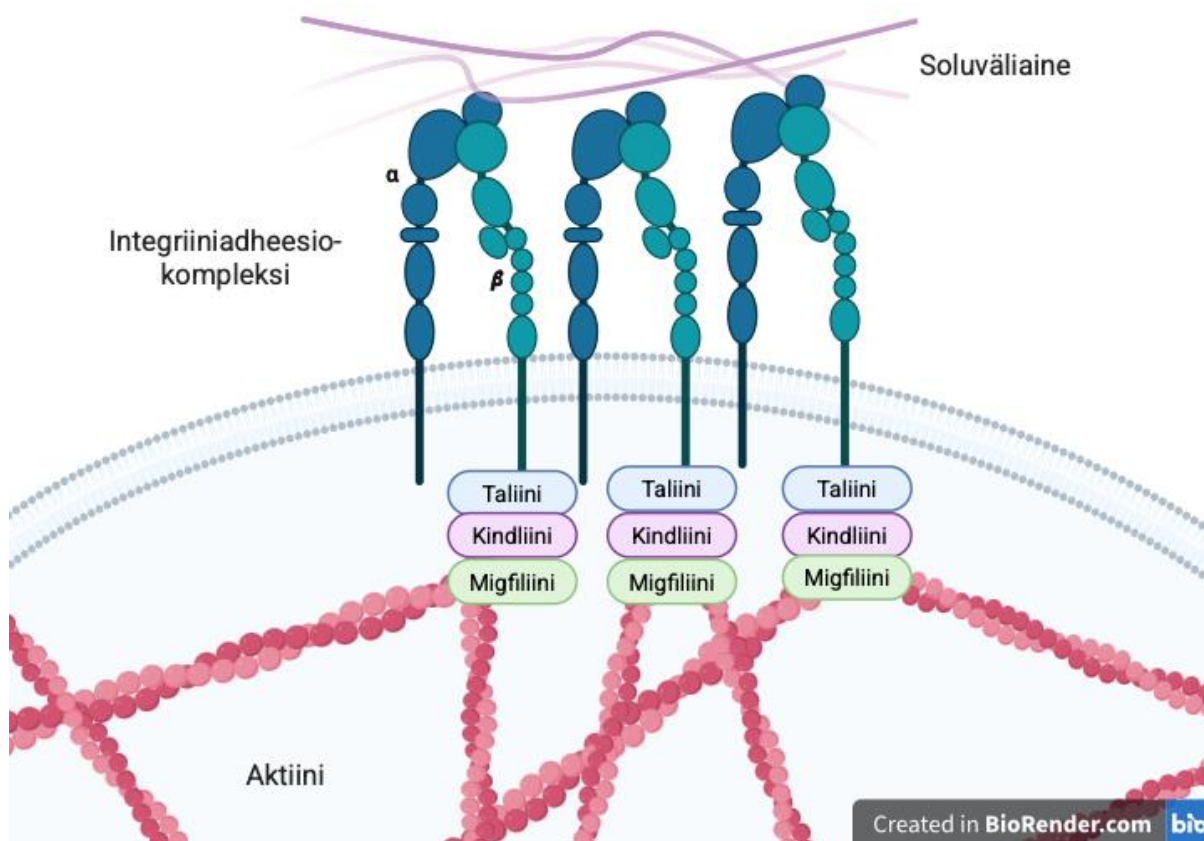
### 2.3 Integriinidheesiokompleksit solumigraatiossa

Yksittäiset vuorovaikutukset integriinien ja soluväliaineen välillä eivät pysty välittämään tarpeeksi signaaleja, eivätkä yksinään pysty solumigraatioon (Chastney ja muut 2025). Tämän vuoksi integriinit ryhmittyvät usein solujen pinnoille multiproteiinikomplekseiksi, joita kutsutaan integriinidheesiokomplekseiksi (engl. integrin adhesion complexes (IACs)). Nämä ryhmittymät pystyvät signaloimaan solumembraanin molempiin suuntiin, jolloin solujen liikkuminen ympäristössä on mahdollista.

IAC:t voidaan jakaa ryhmiin niiden koon, koostumuksen, eliniän, sijainnin ja toiminnan mukaan (Byron 2018). Adheesiokompleksit ovat kiinnitymistilanteissa usein myös vuorovaikutuksessa solunsisäisten adaptoriproteiinien, kuten taliinin ja vinkuliinin kanssa (kuva 3). Nämä adapteriproteiinit auttavat linkittämään integriinit aktiivisyysskeletoniin. Integriiniryhmittymien

aktivointi tapahtuu siis solutyypin mukaan ja siitä mihin solun halutaan kiinnittyvän soluväliaineessa tai ympäristössä (Kanchanawong ja Calderwood 2023).

Solumigraatio on tärkeä osa solun elinkiertoa niin terveillä kuin viallisillakin soluilla. Kun integriinit tarttuvat kiinni soluväliaineen ligandeihin muodostaen vahvoja ryhmittymiä solun pinnalle, solujen on mahdollista liikkua ympäristössään (Chee ja Byron 2020). Suorat ja epäsuorat signaalit sekä adapteriproteiinit orkestroivat kyseiset viestit liikkumiseen. Jos kyseiset toiminnot tapahtuvat säätelemättömissä soluissa, kuten syöpäsoluissa, signalointia ja solumigraatiota käytetään taudin leviämisen keinona. IAC:t ovat usein osan syövän metastaasia, joka on yksi niistä syistä, miksi sairautta on vaikeaa hoitaa tämänhetkisin lääkkeillä.



**Kuva 3. Integriiniadheesio-kompleksi.** Integriinit toimivat paremmin sekä tehokkaammin kun ne ovat sijoittuneet lähemmäksi toisiaan. Kuvassa on esitetty solukalvolla sijaitseva integriiniadheesio-kompleksi, joka vaikuttaa soluväliaineen kanssa.

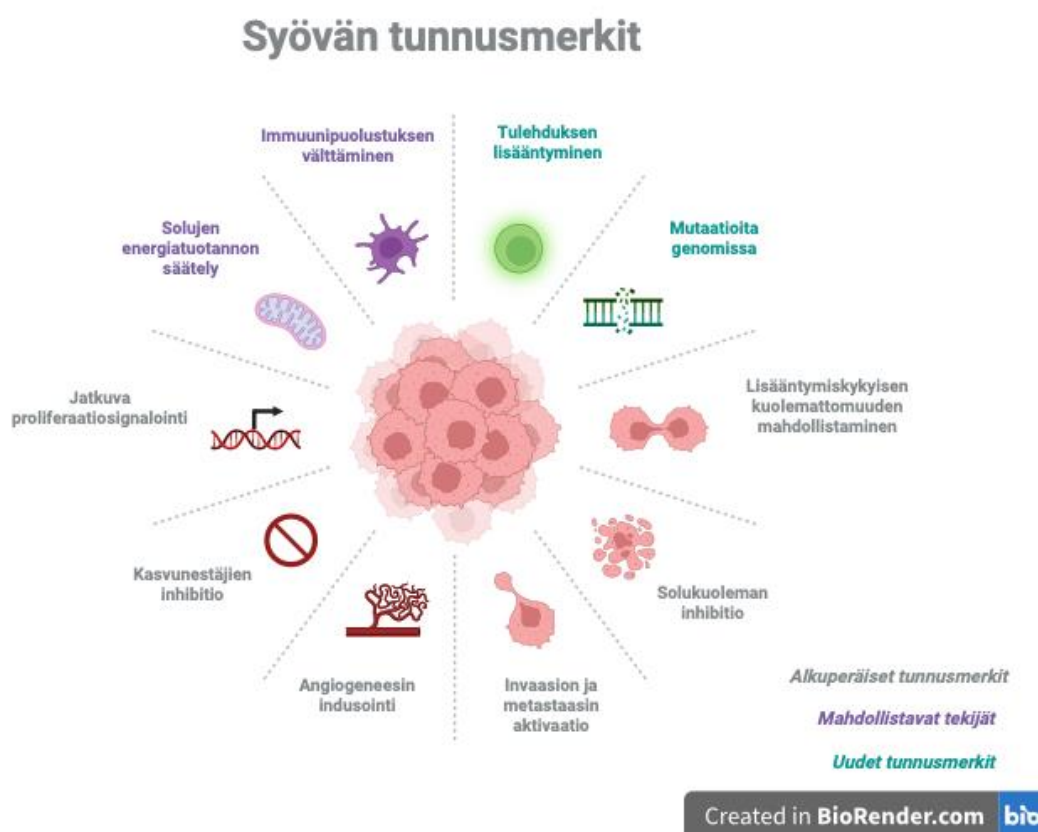
### 3 Syövän synty ja leviäminen

Syöpä on hyvin laaja käsite sairauksille, joissa pääominaisuutena ovat solujen hallitsematon jakaantuminen sekä lisääntyminen (Miller 2018). Kyseessä on geneettinen sairaus, joka kehittyy somaattisten solujen DNA-vaurioista (Nikkola & muut 2023). Monissa syövässä solut muodostavat kasvaimia ympäri elimistöä, jotka kasvavat syövän edetessä (Miller 2018). Kun syöpä etenee metastaattiseen vaiheeseen, syövästä tulee hyvin vaikeasti hoidettava ja se johtaa usein potilaan kuolemaan. Vuonna 2022 uusia syöpään sairastuneita potilaita todettiin Globaalisti 20 miljoonaa sekä syöpään liittyviä kuolemia 9,7 miljoonaa (Bray ja muut 2024). Kyseinen data tukee tilastoja, joissa joka viides nainen tai mies sairastuu syöpään jossain vaiheessa elinikäänsä. Kyseiset luvut tukevat myös tilastoja, joiden mukaan yksi kahdestatoista syöpään sairastuneesta miehestä tai naisesta kuolee sairauden takia.

Solujen elinkierto on erillisiä vaiheita jotka kestävät aina oman aikansa. Suurin osa erilaistuneista soluista viettää elinikäänsä lepotilassa (G0), jolloin solu kykenee metaboliseen aktiivisuuteen ilman perimän tuplaantumista tai solun jakautumista (Kontomanolis ja muut 2021). Kun soluun vaikuttaa jokin ärsyke, solu alkaa edetä solusyklin vaiheita, jolloin perimä tuplataan ja solut jakaantuvat kahdeksi identtiseksi tytärsoluksi. Nämä solusyklin vaiheet ovat kasvuvaihe (G1), DNA-replikaation vaihe (S), valmistautumisvaihe (G2), mitoosi (M) sekä sytokineesi (C). Solujen jakaantuminen on hyvin tarkkaan kontrolloitu prosessi (Miller 2018). Syöpäsolut ovat genomien mutaatioiden avulla saaneet kyvyn itse kontrolloida nopeaa kasvuaan ja jakautumistaan. Harvinaisempaa on se, että ihmiset syntyisivät näiden mutaatioiden kanssa. Yleisempää on siis se, että mutaatiot syntyvät jossain kohtaa ihmisen elämää.

Erilaisia syöpiä on olemassa noin sata ja eri elimillä on erilaisia mahdollisia kasvaintyyppisiä (Hanahan ja Weinberg 2000). Syövät jaetaan erilaisiin alaryhmiin niiden hoidon sekä molekulaaritasoeroavaisuuksien perusteella (Nikkola & muut 2023). Kyseessä on siis hyvin kompleksinen tauti, mikä vaikeuttaa taudin hoitamista sekä lääkitsemistä. Vaikka on olemassa monia eri syöpätauteja, uskotaan kaikilla syöpäsoluilla kuitenkin olevan tietyt ominaisuudet (Hanahan ja Weinberg 2000). Ominaisuuksiin kuuluvat usein itse säädely kasvu ja jakaantuminen, suoja kasvua estäviä signaaleja vastaan sekä mahdollisuus metastaasiin uusissa kudoksissa (kuva 4). Useissa eri syövässä on myös todetusti mutatoitunut versio p53-geenistä (Zhang ja muut 2020). Näitä mutaatioita esiintyy yli 50 %:ssa kaikista ihmisen syövästä. Kyseisen geenin tärkeimpiä toimintoja ovat migraation, invaasion sekä metastaasin esto sairastuneessa solussa.

Syöpä on globaalisti toiseksi yleisin syy kuolemaan (Bray ja muut 2024). Vaikka diagnostiikka paranee sekä tieto syövästä lisääntyy, on arvioitu, että vuoteen 2050 mennessä vuosittaiset todetut sairastumiset nousevat globaalilla tasolla 35 miljoonaan tapaukseen. Syöpäkasvainten metastaasi on syy noin 90 %:ssa syöpään liittyvistä kuolemista. Alkuperäisen kasvaimen syöpäsolujen leviäminen ympäri elimistöä on monimutkainen prosessi, jossa solut pääsevät muun muassa verenkierron kautta liikkumaan uusiin elimiin (Li ja muut 2025). Syövän metastaasi vaikuttaa usein ihmisen tärkeimpiin elimiin, kuten keuhkoihin, maksaan, luihin sekä aivoihin. Metastaattiset solut (engl. circulating tumor cells (s)) ovat hyvin aggressiivisia verenkiertoon tai imusuonistoon päästyään (Zhan ja muut 2023). Metastaattiset solut pystyvät jatkuvaan evoluutioon levitessään, jolloin ne adaptoituvat uuteen ympäristöönsä. Kun syöpä on edennyt tähän vaiheeseen, on parantuminen nyky lääketieteen avulla melkein mahdotonta.



**Kuva 4. Syövän tunnusmerkit.** Kuvassa on esitettyä erilaisia tunnusmerkkejä syöväälle. Tunnusmerkit ollaan jaettu alkuperäisiin, mahdollisiin sekä uusiin tunnusmerkkeihin.

## 4 Integriinit osana syöpää ja sen metastaasia

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä todetuista syövästä (Lahlou & Muller 2011). Rintasyövässä etäpesäkkeiden muodostuminen luihin, imusolmukkeisiin, keuhkoihin ja maksaan on yleistä. Hyvin invasiivisilla rintasyövyillä, kuten esimerkiksi duktaalilla karsinoomalla (IDC), on suhteellisen huono eliniänennuste. Kyseisissä sairauksissa elossa olevien osuus kymmenen vuoden jälkeen on vain noin 35-50 % (Santos & muut 2012). Integriinityypit  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$  sekä  $\alpha 5\beta 1$  ohjaavat tutkitusti rintasyövän leviämistä ihmiskehossa (Liu & muut 2023).

$\beta 1$ -alayksikkö esiintyy kahdessatoista eri integriinityypissä, jotka kaikki osallistuvat suurissa määrin erilaisiin fysiologisiin tapahtumiin kudoksissa (Lahlou & Muller 2011). Tutkimukset ovat osoittaneet rintasyövässä esiintyvän usein poikkeuksellisia ekspressioita kyseisestä alayksiköstä.  $\beta 1$ -integriinityypien ekspressoitumiset ovat olleet muuntautuneita noin 30-50 % rintasyövästä. Nämä alayksiköt ovat kytköksissä tuumorien lisääntyneeseen kasvuun sekä invaasioon lähikudoksissa (Santos & muut 2012). Tutkimukset ovat osoittaneet siis vahvaa yhteyttä tiettyjen integriinien sekä syövän välillä, mutta tutkimukset eivät takaa näiden olevan ainoa syy syöpään ja sen leviämiseen.

### 4.1 Integriinit tuumorien muodostumisessa

Tuumorien muodostuminen on monimutkainen prosessi, johon kuuluu niin fenotyyppisiä kuin genotyyppisiä muutoksia. Integriinit ovat pääasemassa tuumorien muodostumisessa sekä kasvussa. Integriinien ekspressoituminen syöpäsoluissa on erilainen verrattuna terveisiin soluihin, joka johtaa solujen hallitsemattomaan jakautumiseen sekä liikkumiseen kudoksissa (Chastney & muut 2024). Esimerkkinä integriinit  $\alpha v\beta 3$ ,  $\alpha v\beta 6$  sekä  $\alpha 5\beta 1$ , jotka ilmentyvät normaalissa epiteelissä pienissä määrin, kun taas useissa kasvaimissa kyseiset heterodimeerit voivat olla voimakkaasti yliekspressoituneita (Pang & muut 2023). Syöpäsolujen integriinien ekspressoitumisessa tapahtuvat muutokset korreloivat usein lisääntyneen invaasiokyvyn kanssa, joka on yksi syöpäsolujen pääpiirteistä (Knox & muut 1994). Syöpäsolujen integriinit pystyvät myös muun muassa estämään kasvun vaimentajia, immuunipuolustusta sekä solukuolemaa vaikuttamasta syövän leviämiseen (Liu & muut 2023).

Kiinteiden tuumorien metastaattinen kaskadi alkaa usein sillä, että syöpäsolut rikkovat niiden läheisyydessä olevan tyvikalvon (Hamidi & Ivaska 2018). Tämä prosessi vaatii valtavasti

proteolyttistä aktiivisuutta, johon integriinit osallistuvat lisäämällä metalloproteanaasi-geenien (lyh. MMP-geeni) ilmentymistä sekä edistämällä proteaasien aktivoitumista. Integriinien ansiosta syöpäsoluista muodostuvat tuumorit pystyvät toimimaan yhteydessä soluväliaineen kanssa. Hyvin invaasiokykyiset karsinoomat tunkeutuvat stromaan, jonka jälkeen ne liikkuvat lähellä oleviin kudoksiin integriinien mekanismien avulla. Lisäksi myös syöpään kytkeytyneet fibroblastit (CAF:t) edistävät tuumorien syntyä integriinien kytkeytyneiden mekanismien kautta.

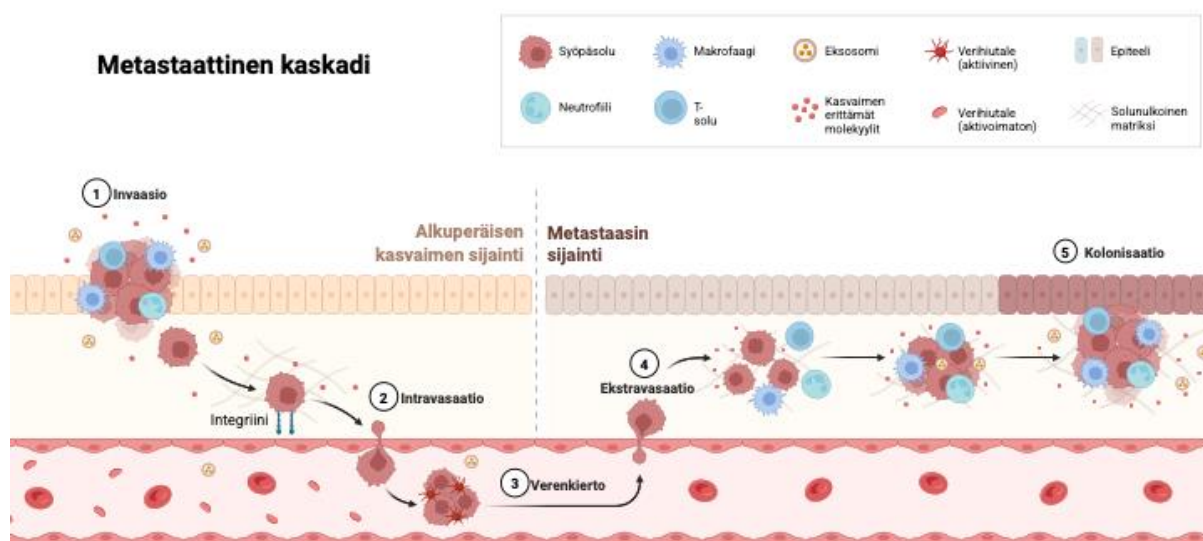
#### **4.2 Integriinit syöpäsolujen migraatiossa ja etäpesäkkeiden muodostumisessa**

Invasiivisten syöpien leviäminen alkuperäisestä tuumorista on hyvin haastava ja moniprosessinen vaihe sairautta. Metastaattisten solujen täytyy näissä tilanteissa usein liikkua jäykemmästä ympäristöstä pehmeämpään kudokseen (Chastney & muut 2024). Jäykkä ympäristö johtuu CAF:tien lisääntyneestä kiinnittymisestä soluväliaineeseen, mikä taas johtaa tiheään ja fibrotisoituneeseen soluväliaineeseen. Jäykkä soluväliaine on tyypillistä varsinkin kiinteille tuumoreille. Invaasiokykyisissä syövässä integriinit lisäävät tyvikalvon sekä jäykän soluväliaineen proteolyttistä hajotusta, mikä mahdollistaa solujen invaasion uusiin kohdekudoksiin (kuva 5).

Päästyään pehmeämpään ympäristöön, metastaattiset solut yrittävät integriinien ohjaamana päästä usein verenkiertoon tai imuteihin (Winkler & muut 2020). Prosessi, jonka avulla metastaattiset solut pääsevät verenkiertoon tai imuteihin, on nimeltään intravasaatio (Winkler & muut 2020). Se valitsee metastaattinen solu verenkierron vai imutiet riippuu täysin syöpätyypistä. Useimmille syöville etäpesäkkeiden muodostus onnistuu paremmin hematogeenisen reitin, eli verenkierron kautta. Verenkierrossa metastaattiset solut voivat joko kiinnittyä verisuoniin tai kulkeutua etäisiin kudoksiin sekä elimiin suojautuakseen immuunopuolustukselta, metastaattiset solut erittävät soluväliainetta verisuonistoon, estäen niiden tunnistamisen (kuva 5).

Uuteen kohde-elimeen päästyään integriinit auttavat metastaattisia soluja sopeutumaan uuteen ympäristöön (Chastney & muut 2024). Integriinit tukevat metastaattisten solujen proliferaatiota, joka mahdollistaa uuden ympäristön metastaasin. Useat tutkimukset ovat muun muassa osoittaneet integriinien ohjaavan metastaasia syövän tyypistä riippuen johonkin tiettyyn elimeen (Zhang & muut 2022). Esimerkkinä  $\alpha 5$  ja  $\beta 1$  integriinit, jotka ovat usein vastuussa rintasyövän leviämisestä nimenomaan luustoon jostain syystä. Uudet tutkimukset ovat myös ehdottaneet

integroinien vaikuttavan eksosomien toimintaan syövän metastaasissa (Hoshino & muut 2015). Eksosomeja, joissa esiintyy lamiinin kanssa kiinnittyviä  $\alpha\beta4$  integriinejä, on havaittu keuhkojen metastaasissa, kun taas RGD:hen kiinnittyviä  $\alpha\beta5$  integriinejä on taas havaittu maksan metastaasissa. Kaikki nämä tutkimukset osoittavat jotain yhteyttä tiettyjen integriinityyppien ja metastaasin välillä (Chastney & muut 2024).



Created in [BioRender.com](https://www.biorender.com)

**Kuva 5. Metastaattisen kaskadin kulku alkuperäisestä tuumorista uusiin elimiin.** Tämä tapahtumasarja kuvaa syövän metastaasin uusiin kohde elimiin, alkaen alkuperäisestä tuumorista ja päättyen uuteen paikkaan kehossa. Integroinit auttavat syöpäsoluja pääsemään verenkiertoon intravasaation avulla. Verenkierto on helppo tapa liikkua ympäri elimistöä, kunnes uusi kohde-elin löydetään. Integroinit ovat myös osana metastaasin kolonisaatiota.

## 5 Integriinit lääkkeiden kohteena

Integriinit ovat vuosien ajan olleet hyvin houkutteleva kohde syövän hoidossa. Niiden kyky ohjata solujen kiinnittymistä ja liikkumista tiheidenkin soluväliaineverkostojen läpi tekee integriineistä omalaatuisia terapiakohteita (Chastney & muut 2024). Tähän mennessä lääkkeitä, jotka estävät tiettyjä integriiniheterodimeerejä, on hyväksytty käytettäväksi vain muissa sairauksissa kuin syövässä (Cox & muut 2010). Tällä hetkellä muun muassa multippeliskleroosin (lyh. MS), tromboosin ja psoriasiksen hoitoon käytetään integriinin estäjälääkkeitä. Vuosista 2015 vuoteen 2023 ollaan toteutettu noin 130 kliinistä tutkimusta liittyen integriinien kohdentamiseen lääketieteessä (Slack & muut 2023). Markkinoilla on tällä hetkellä vain kuusi integriinejä inhiboivaa lääkettä.

### 5.1 Integriinilääkkeiden nykytilanne

Tämän hetken integriinilääkkeistä kaikki inhiboivat vain neljää olemassa olevaa integriiniä. Kyseiset lääkkeiden kohteena olevat integriinit ovat  $\alpha 1\beta 3$ ,  $\alpha 4\beta 7$ ,  $\alpha 4\beta 1$  ja  $\alpha L\beta 2$  (Slack & muut 2021). Puolet tämän hetken integriinilääkkeistä ovat vasta-aineita ja puolet pienmolekyylejä. Mitään lääkkeitä ei oteta oraalisesti.

Kuten aikaisemmin on todettu, mitkään kyseisistä lääkkeitä eivät ole tarkoitettu syövän hoitoon. Useat integriinit ovat osana resistenssiä kemo-, immunoterapiaa sekä sädehoitoa vastaan (Pang & muut 2023). Monissa syövässä  $\beta 1$ -integriinit toimivat yhdessä sädehoitoa estävien matriksimolekyylien kanssa aktivoimalla DNA:n korjausta. Integriinien monipuoliset roolit syövän etenemisessä edesauttavat syöpäkasvainten selviytymistä erilaisia hoitoja ja lääkkeitä vastaan. Tämän hetken integriinilääkkeiden tutkimuksissa syöpää vastaan suurimmat haasteet ovat olleet integriinien monimutkaiset signaalireitit sekä ympäristö (Chastney & muut 2024). Tutkimukset eivät ole olleet tarpeeksi luotettavia tai tehokkaita, sillä solumigraation *in vitro*-testaaminen on ollut lähes mahdotonta. Lisää tutkimusta kaivattaisiin myös integriinien rakenteista sekä mekanismeista, varsinkin syöpään liittyen.

Markkinoiden ensimmäisten integriinilääkkeiden kohteena olivat RGD:hen sitoutuvat  $\alpha 1\beta 3$  integriinit (Slack & muut 2021). Kyseiset lääkkeet annetaan suonensisäisesti ja niitä käytetään akuuttiin sepelvatimotautiin sekä tromboottisten kardiovaskulaaristen ongelmien hoitoon. Tämän hetkisillä markkinoilla integriinilääkkeitä valmistetaan myös leukosyyttien integriinejä  $\alpha 4\beta 7$  ja  $\alpha 4\beta 1$  estäen, joka tehoaa esimerkiksi Crohnin tautiin sekä MS-tautiin. Nämäkin lääkkeet

annetaan potilaille suonensisäisesti. Uusin integriinilääke toimii kuivasilmäisyyteen, joka vaikuttaa  $\alpha\text{L}\beta 2$  integriineihin. Kyseinen lääke annetaan silmätippoina potilaille.

Tämän hetken kliinisistä tutkimuksista reilusti yli puolet ovat edenneet tutkimuksissaan faaseihin 1-3 (Pang & muut 2023). Loput tutkimuksista on lakkautettu joko kokonaan tai niissä ei aktiivisesti tapahdu merkittäviä muutoksia. Osa tutkimuksista on lakkautettu rahallisista syistä ja osa taas huonon markkinoinnin sekä turvallisuuden takia. Tämän hetkisissä tutkimuksissa prekliinisten vaiheiden onnistumiset eivät ole jatkuneet toivotuilla tavoilla kliinisissä vaiheissa (Raab-Westphalm & muut 2017).  $\alpha\text{v}\beta 3$ -integriinejä estäviä vasta-aineita nimeltä Etaracizumab testattiin kliinisesti vuonna 2007 onnistuneesti, mutta tulokset eivät osoittaneet merkittävää terapeuttista vastetta syöpään (Delbaldo & muut 2008).

Psoriaasin hoitoon käytetty integriinilääke Efalizumab on ainoa integriinilääke joka on poistettu markkinoilta negatiivisten sivuvaikutusten takia vuonna 2009 (Slack & muut 2021). Kyseinen lääke tehoi leukosyyttien  $\alpha\text{L}$  integriineihin, mutta lisäsi potilaissa huomattavasti riskiä sairastua progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (lyh. PML).

## **5.2 Integriinien hyödyntäminen syövän hoidossa tulevaisuudessa**

Oikeissa laboratorio-olosuhteissa sekä uuden tiedon löytyessä integriinien hyödyntäminen lääkekehityksessä sekä kuvantamisessa voisi tulevaisuudessa olla mahdollinen tapa vaikuttaa syövän etenemiseen ja parantamiseen. Muutamia mahdollisia esimerkkejä erilaisista integriiniheterodimeereistä syövän hoidossa on tutkittu jo useiden vuosien ajan. Osa heterodimeereistä on todettu huonoiksi kohteiksi lääkekehityksessä sekä kuvantamisessa, kun taas osassa nähdään potentiaalia aikaisempien epäonnistumistenkin jälkeen.

### **5.2.1 $\alpha\text{v}$ -integriinit**

Kuten aikaisemmin on mainittu,  $\alpha\text{v}$  integriineihin kohdistuvia lääkkeitä on tutkittu jo aikaisemmin huonoin kliinisin tuloksin (Hersey & muut 2010). Kyseiset lääkkeet tuottivat toivottuja tuloksia vain silloin, kun niitä annettiin potilaille kemoterapian lisäksi. Osa uusista tutkimuksista on kuitenkin osoittanut  $\alpha\text{v}$  integriinien pystyvän olemaan eri tavoin apuna syövän hoidossa. Esimerkkinä  $\alpha\text{v}\beta 3$ -spesifiset Arg-Gly-Asp sykliiset peptidit, joita on käytetty tutkimuksissa kohdistuen niitä muun muassa kasvainten verisuonistoon (Danhier & muut 2012). Kyseiset peptidit ovat menestyksekkäästi kuljettaneet useita terapeuttisia yhdisteitä kasvainten ympäristöön ja täten osoittaneet uusia tapoja hyödyntää kyseisiä integriinejä tulevaisuudessa.

Integriinejä  $\alpha\beta3$  sekä  $\alpha\beta6$  ollaan myös käytetty apuna ei-invasiiviseen kasvainten kuvantamiseen muun muassa magneettikuvauksen ja ultraääneen perustuvien kuvantamistekniikoiden avulla (Liu & Wang 2013). Näiden integriinien kuvantaminen on ollut erittäin merkityksellistä varhaisen diagnoosin saamisen ja hoidon seurannan kannalta. Hyvistä tuloksista huolimatta kyseisiä kuvantamiskeinoja ei olla vielä validoitu tarpeeksi kliinisissä in-vivo kokeiluissa (Alday-Parejo & muut 2019).  $\alpha$ -integriinien kuvantaminen tulevaisuudessa on kuitenkin houkutteleva lähestymiskulma tutkijoille syöpätutkimuksessa. Kyseisillä integriineillä on kuitenkin vahva korrelaatio invaasioon kuten myös TGF $\beta$ -reitin aktivoitumiseen kasvainsoluissa.

### 5.2.2 $\beta1$ -integriinit

$\beta1$ -alayksikkö esiintyy useissa eri integriinien heterodimeereissä ja on tähän mennessä ollut osana useita eri kliinisiä tutkimuksia lääkekehityksessä (Raab-Westphal & muut 2017). Integriinejä  $\alpha2\beta1$ ,  $\alpha5\beta1$  sekä  $\alpha6\beta1$  on tähän mennessä käytetty onnistuneesti pre-kliinisissä tutkimuksissa, mutta epäonnistuttu hyödyntämään merkittävin tuloksin myöhemmissä kliinisissä osuuksissa.

Alayksikkö esiintyy kuitenkin monissa eri syöissä ja sen ekspressoituminen usein korreloi sairauden vakavuuden kanssa, mikä tekee siitä teoreettisesti mielekkään kohteen lääkekehityksessä (Sun & muut 2023). Esimerkkinä ruokatorven syöpä, jossa  $\beta1$ -integriinit ovat ekspressoituneet normaalia enemmän pahemmanlaatuisissa syöissä, mikä johtaa usein potilaan kuolemaan (Zhang & muut 2022). Lääkkeiden kohdentaminen kyseiseen alayksikköön hidastaisi parhaassa tapauksessa metastaasia ja edesauttaisi kemoterapian tehoa kyseisillä potilailla. Alayksikön hyödyntäminen syövän hoidossa vaatii kuitenkin tulevaisuudessa vielä enemmän tutkimusta sen rakenteesta lähtien. Osa tutkimuksista alayksikön ekspresoitumisesta ja sen korrelaatiosta potilaan selviytymiseen ovat ristiriidassa toistensa kanssa (Sun ja muut 2023). Ennen kuin ristiriidat ja tulokset täsmäävät,  $\beta1$ -integriineistä ei pystytä tekemään toimivaa lääkettä syöpään.

### 5.2.3 $\alpha6$ -integriinit

$\alpha6$ -integriinien tutkimukset syövän kuvantamisessa sekä terapeuttisena kohteena ovat lisäntyneet viime vuosina. Laminiini-proteiinien reseptoreina toimivat  $\alpha6\beta4$  sekä  $\alpha6\beta1$  integriinit ovat osoittaneet suurta potentiaalia seuraavina RGD reseptori-kohteina lääkekehityksessä

(Stewart & muut 2015).  $\alpha 6$ -alaysikkö ilmentyy erityisesti keuhko-, eturauhas- sekä aivosyövissä (Alday-Parejo & muut 2019). Integriinin  $\alpha 6\beta 4$  uskotaan myös edistävän tuumorien angiogeneesiä aktivoimalla useita signaalireittejä (Nikolopoulos & muut 2004). Kyseinen alaysikkö edistää myös rintasyövän syntyä lisäämällä EB2:n signalointia.

Integriiniä  $\alpha 6$  voidaan tulevaisuudessa hyödyntää muun muassa erilaissa kuvantamistutkimuksissa (Zhang & muut 2023). Kyseistä alaysikköä hyödyntäen hiirimalleja maksasolusyövästä on kuvattu prekliinisissä tutkimuksissa. PET-kuvatamisella hiirimallit tuottivat vahvaa signaalia, joka viittaa sen mahdollisuuksiin tulevaisuudessa kliiniseen käyttöön maksasolusyövässä. Kyseistä tekniikkaa on kokeiltu myös ihmisillä onnistuneesti. Integriiniä  $\alpha 6$  kohdentava SPECT-kuvantaminen (single-photon emission computed tomography) onnistui esittämään signaaleja rintasyöpäpotilaan kuvantamisesta (Gao & muut 2020). MR-kuvantamisella saattaa olla tulevaisuudessa myös mahdollisuuksia hyödyntää  $\alpha 6$  integriinejä (Zhang & muut 2023).

$\alpha 6$  alaysikköä voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa käyttää myös terapeuttisena lääkkeenä (Zhang & muut 2023). Integriinit  $\alpha 6\beta 4$  ja  $\alpha 6\beta 1$  ovat tähän mennessä olleet tutkimuksen kohteena vain muutamassa prekliinisessä tutkimuksessa, mutta niiden käyttö tulevaisuudessa ei ole mahdotonta. Kyseisten heterodimeerien estäminen lääkinnällisesti houkuttelee useita tutkimusryhmiä. JH8-antibiootti on yksi ensimmäisistä  $\alpha 6$ -integriinejä estävistä lääkkeistä (Landowski & muut 2014). Lääke hidasti onnistuneesti syövän metastaasia sekä paransi mahdollisuuksia eloonjäämiseen. Kyseistä lääkettä on tähän mennessä testattu muun muassa hiirimalleilla luu- sekä eturauhassyövissä. On hyvin mahdollista tekniikan ja tiedon lisääntyessä, että  $\alpha 6$ -integriinit voisivat olla tulevaisuudessa kuvantamisen ja myös terapeuttisen kohteen päähahmoja (Zhang & muut 2023).

#### 5.2.4 $\beta 6$ -integriinit

$\beta 6$  on yksi ainoista alaysiköistä, joka pystyy muodostamaan heterodimeerin vain  $\alpha v$  alaysikön kanssa (Brzozowska & Deshmukh 2022). Kyseinen heterodimeeri muodostaa lääkekehityksen kohteena ennenkin olleen RGD (Arg-Gly-Asp) motiivin. Useat uudet tutkimukset ovat osoittaneet laajaa ekpressoitumista  $\beta 6$ :ssa muun muassa rinta-, maksa- sekä ihosyövissä (Koivisto & muut 2018). Näissäkin tutkimuksissa ekpressoitumisen määrä on korreloinut sairauden vakavuuden ja eloonjäämisen kanssa. Kyseistä integriiniä voidaan tulevaisuudessa käyttää mahdollisuuksien

mukaan muun muassa syövän biomarkerina, joka johtaisi toimiessaan aikaisempaan sairauden toteamiseen ja hoitoon (Brzowska & Deshmukh 2022).

Yksi tulevaisuuden vasta-aineista voisi olla potentiaalinen 264RAD, joka inhiboi  $\alpha\beta 6$  integriinien biologisia ominaisuuksia, estämällä sitä yhdistymästä ligandeihin (Kogelberg & muut 2013). Kyseinen vasta-aine pystyisi täten hidastamaan ja jopa estämään tuumoreiden kasvua ja leviämistä. Jotta kyseinen heterodimeeri voisi toimia lääkekehityksen kohteena tulevaisuudessa, vaatii sekin lisää tutkimuksia ja uutta tietoa spesifisestä rakenteestaan (Brzowska & Deshmukh 2022).

## 6 Yhteenveto

Kuten aikaisemmin todettu, integriinit ovat osana niin terveiden kuin myös viallisten solujen elinkiertoa. Integriinejä on erilaisia, riippuen niiden alayksiköistä. Kyseisten alayksikköjen ymmärrystä edellytetään, jotta integriineistä voitaisiin hyötyä niin lääkekehityksessä kuin myös erilaisten syöpien hoidossa.

Vaikka integriinit ovat olleet tutkijoiden tiedossa jo monien vuosikymmenten ajan, ovat ne kuitenkin vielä liian tuntemattomia toimiviin integriinilääkkeisiin. Nykyteknologian sekä lääketieteen avulla ei ole vielä mahdollista valmistaa onnistunutta tai turvallista integriinilääkettä syöpään.

Aikaisemmat tutkimukset eivät kuitenkaan ole olleet ajan tai resurssien tuhlaamista, sillä niistä ollaan saatu tärkeää ja hyödyllistä dataa liittyen integriineihin ja niiden toimintoihin. Aiempia tutkimustuloksia sekä kliinisten tutkimusten dataa hyödyntäen, integriinien tulevaisuus syövän hoidossa voisi olla jopa mahdollinen. Tämä kaikki kuitenkin vaatii vielä vuosien tutkimusta, alkaen integriinien perusrakenteesta sekä toiminnoista. Teknologian kehittyessä uudet integriinikokeet saattavat tuottaa jopa kliinisissä vaiheissa positiivisia tuloksia syöpäpotilaissa. Integriinitutkimus on siis tärkeää ja osa tulevaisuutta.

## Lähteet

Alday-Parejo, B., Stupp, R. & Rüegg, C. (2019) Are integrins still practicable targets for anti-cancer therapy? *Cancers* **11**:978.

Barczyk, M., Carracedo, S. & Gullberg, D. (2010) Integrins. *Cell Tissue Res* **339**:269–280.

Bogdanović, B., Fagret, D., Ghezzi, C. & Montemagno, C. (2024) Integrin targeting and beyond: enhancing cancer treatment with dual-targeting RGD strategies. *Pharmaceuticals* **17**:1556.

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 Cancer J Clin* **74**:229–263.

Brzozowska, E. & Deshmukh, S. (2022) Integrin alpha v beta 6 ( $\alpha v \beta 6$ ) and its implications in cancer treatment. *Int J Mol Sci* **23**:12346.

Byron, A. (2018) Proteomic profiling of integrin adhesion complex assembly. Kirjassa: Marsh, J. (toim.), *Protein Complex Assembly*. Methods in Molecular Biology, vol. 1764, s. Humana Press, New York.

Chastney, M. R., Kaivola, J. & Leppänen, V. M. ym. (2025) The role and regulation of integrins in cell migration and invasion. *Nat Rev Mol Cell Biol* **26**:147–167.

Chee, F. & Byron, A. (2021) Network analysis of integrin adhesion complexes. Kirjassa: Vicente-Manzanares, M. (toim.), *The Integrin Interactome*. Methods in Molecular Biology, vol. 2217, s. Humana Press, New York.

Chiang, S. P., Cabrera, R. M. & Segall, J. E. (2016) Tumor cell intravasation. *Am J Physiol Cell Physiol* **311**:C1–C14.

Cox, D., Brennan, M. & Moran, N. (2010) Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **9**:804–820.

Danhier, F., Le Breton, A. & Préat, V. (2012) RGD-based strategies to target alpha(v)beta(3) integrin in cancer therapy and diagnosis. *Mol Pharm* **9**:2961–2973.

Delbaldo, C., Raymond, E., Vera, K., Hammershaimb, L., Kaucic, K., Lozahic, S., Marty, M. & Faivre, S. (2008) Phase I and pharmacokinetic study of etaracizumab in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* **26**:35–43.

Gao, S., Jia, B., Feng, G., Dong, C., Du, H., Bai, L. ym. (2020) First-in-human pilot study of an integrin  $\alpha 6$ -targeted radiotracer for SPECT imaging of breast cancer. *Signal Transduct Target Ther* **5**:147.

Giancotti, F. G. & Ruoslahti, E. (1999) Integrin signaling. *Science* **285**:1028–1033.

Hamidi, H. & Ivaska, J. (2018) Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* **18**:533–548.

- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* **100**:57–70.
- Hersey, P., Sosman, J., O'Day, S. ym. (2010) A randomized phase 2 study of etaracizumab in metastatic melanoma. *Cancer* **116**:1526–1534.
- Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T. L. ym. (2015) Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* **527**:329–335.
- Kanchanawong, P. & Calderwood, D. A. (2023) Organization, dynamics and mechanoregulation of integrin-mediated adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol* **24**:142–161.
- Knox, J. D., Cress, A. E., Clark, V. ym. (1994) Differential expression of extracellular matrix molecules and alpha 6-integrins in prostate. *Am J Pathol* **145**:167–174.
- Kogelberg, H., Miranda, E., Burnet, J. ym. (2013) Generation and characterization of a diabody targeting  $\alpha\beta 6$  integrin. *PLoS One* **8**:e73260.
- Koivisto, L., Bi, J., Häkkinen, L. & Larjava, H. (2018) Integrin  $\alpha\beta 6$ : structure, function and role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* **99**:186–196.
- Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A. ym. (2021) Basic principles of molecular biology of cancer cell. *J BUON* **26**:1723–1734.
- Lahlou, H. & Muller, W. J. (2011)  $\beta 1$ -integrin signaling and tumor progression. *Breast Cancer Res* **13**:229.
- Landowski, T. H., Gard, J., Pond, E. ym. (2014) Targeting integrin  $\alpha 6$  in metastasis. *Mol Cancer Ther* **13**:1558–1566.
- Li, Y., Liu, F., Cai, Q. ym. (2025) Invasion and metastasis in cancer. *Signal Transduct Target Ther* **10**:57.
- Liu, F., Wu, Q., Dong, Z. & Liu, K. (2023) Integrins in cancer. *Pharmacol Ther* **247**:108458.
- Liu, Z. & Wang, F. (2013) Development of RGD-based radiotracers. *Curr Mol Med* **13**:1487–1505.
- Miller, M. E. (2018) *Cancer*. Momentum Press.
- Nikkola, J., Jokela, T. & Seppälä, T. (2023) Miten ja miksi syöpä leviää? *Duodecim* **139**:193–202.
- Nikolopoulos, S. N., Blaikie, P., Yoshioka, T. ym. (2004) Integrin beta4 signaling promotes angiogenesis. *Cancer Cell* **6**:471–483.
- Pang, X., He, X., Qiu, Z. ym. (2023) Targeting integrin pathways. *Signal Transduct Target Ther* **8**:1.
- Park, C. C., Zhang, H. J., Yao, E. S. ym. (2008) Beta1 integrin inhibition enhances radiotherapy. *Cancer Res* **68**:4398–4405.
- Raab-Westphal, S., Marshall, J. F. & Goodman, S. L. (2017) Integrins as therapeutic targets. *Cancers* **9**:110.

- Santos, P. B., Zanetti, J. S., Ribeiro-Silva, A. ym. (2012) Beta 1 integrin predicts survival. *Diagn Pathol* **7**:104.
- Stewart, R. L. & O'Connor, K. L. (2015) Clinical significance of integrin  $\alpha 6\beta 4$ . *Lab Invest* **95**:976–986.
- Sun, L., Guo, S., Xie, Y. ym. (2023) Functions of integrin  $\beta 1$  in cancer. *J Transl Med* **21**:787.
- Takada, Y., Ye, X. & Simon, S. (2007) The integrins. *Genome Biol* **8**:215.
- Tvaroška, I., Kozmon, S. & Kóňa, J. (2023) Molecular modeling insights into integrins. *Cells* **12**:324.
- Winkler, J., Abisoye-Ogunniyan, A., Metcalf, K. J. ym. (2020) Extracellular matrix remodelling in cancer. *Nat Commun* **11**:5120.
- Yousefi, H., Vatanmakanian, M., Mahdiannasser, M. ym. (2021) Role of integrins in breast cancer. *Oncogene* **40**:1043–1063.
- Zhan, Q., Liu, B., Situ, X. ym. (2023) Circulating tumor cells and metastasis. *Signal Transduct Target Ther* **8**:465.
- Zhang, C., Liu, J., Xu, D. ym. (2020) Gain-of-function mutant p53 in cancer. *J Mol Cell Biol* **12**:674–687.
- Zhang, L., Qu, J., Qi, Y. ym. (2022) EZH2 and integrin  $\beta 1$  in metastasis. *Nat Commun* **13**:2543.
- Zhang, W., Ye, J., Li, X., Li, Y. & Feng, G. (2023) Integrin  $\alpha 6$  targeted cancer imaging. *Vis Cancer Med* **4**:4.
- Zhang, Y., Chen, X., Qiao, Y. ym. (2022) DNA aptamer targeting integrin  $\beta 1$ . *Anal Chem* **94**:17212–17222.