



**TURUN
YLIOPISTO**

Syövän lääkeaineresistenttiys

LuK -tutkielma
Turun Yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia
Hanna-Maria Tikka

6.8.2025

Turku

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

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Biokemia

Tekijä: Hanna-Maria Tikka

Otsikko: Syövän lääkeaineresistenttiys

Ohjaaja: Ph.D. dos Jarmo Käpylä

Sivumäärä: 31 sivua

Päivämäärä: 6.8.2025

Syövän hoidon onnistumisessa syövän uusiutuminen on suuri ongelma. Lääkehoidon tehokkuutta rajoittavat erityisesti lääkeaineresistenttiys, normaaleille kudoksille ja soluille aiheutuva haitta. Tutkielman tavoitteena oli tarkastella lääkeaineresistenttiyden syntymistä ja niitä mekanismeja, joilla solu ylläpitää lääkeaineresistenttiyttä, ja pohtia kemoterapian tulevaisuutta.

Syöpäkasvain syntyy, kun yhdessä solussa tapahtuu useita geneettisiä ja epigeneettisiä mutaatioita, jotka mahdollistavat solun karkaamisen normaalin solun säätelyn piiristä. Syöpäsoluissa tapahtuu jatkuvaa evoluutiota, mikä mahdollistaa lääkeaineresistenttiyden synnyn. Tämän lisäksi kasvaimet ovat usein kokoelma erilaisia soluja, joista osa on syövän esikantasoluja ja osa saattaa jopa olla peräisin muista kudoksista. Nämä erilaiset syöpäpopulaatiot monipuolistavat syöpäkasvaimen resistenssikykyä. Syövän hoito onkin jatkuvaa kilpajuoksua resistenssin syntymisen kanssa.

Kemoterapiassa käytetyt lääkeaineet, solunsalpaajat eli sytostaatit vaikuttavat useisiin solun toimintoihin ja rakenteisiin. Sytostaattien vaikutuskohteita ovat mm. DNA, RNA, topoisomeraasit DNA:n muokkaukseen osallistuvat entsyymit ja proteiinit, kuten telomeraasit, sekä kalvorakenteet. Lääkeaineresistentit solut voivat vähentää näiden sytostaattien vastetta usealla mekanismilla. Tällaisia mekanismeja ovat lääkeaineen sisäänoton vähentäminen, lääkeaineiden ulospumppaus, lääkeaineiden kohteiden muokkaus, epigeneettiset muutokset, tehostettu DNA:n korjaus, apoptoosin estyminen, muutoksen solun metaboliassa, lääkeaineen muuttunut sijoittuminen solun sisällä ja mikro-RNA:t. Näillä mekanismeilla solut pyrkivät, joko pienentämään lääkeaineen pitoisuutta solussa tai soluorganelissa terapeuttisen kynnyksen alittavalle tasolle, tai estämään täysin tai osittain lääkeaineen sitoutumisen kohdemolekyyliinsä.

Syövän hoidon ollessa ikuista kilpajuoksua evoluution kanssa tulevaisuudessa yksilölliset hoitomuodot lienevät tulevan yhä tärkeämmiksi syövän hoidossa. Näin voidaan paremmin tasapainottaa hoidon hyödyt ja haitat.

Avainsanat: lääkeresistenttiys, syöpä, kemoterapia

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Lääkeresistenssin päämekanismit	5
2.1	Lääkeaineen sisäänoton vähentäminen	6
2.2	Lääkeaineiden ulospumppaus	8
2.3	Lääkeaineen kohteiden muokkaus ja geneettiset vasteet	9
2.4	Epigeneettiset muutokset kromatidissa	11
2.5	Syöpäsolujen monimuotoisuus ja dynaamiset muutokset syövän esikantasolujen kromatidissa	13
2.6	Tehostettu DNA:n korjaus	15
2.7	Apoptoosin estyminen	16
2.8	Muutokset metaboliassa	18
2.9	Lääkeaineen muuttunut solunsisäinen sijoittuminen	18
2.10	Mikro-RNA:t	20
	Lähteet	23

1 Johdanto

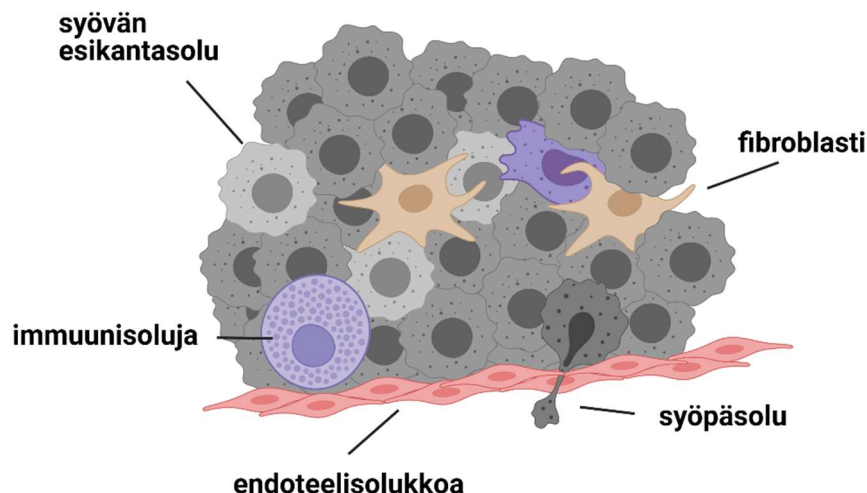
Syöpä on merkittävä ongelma niin potilaalle ja hänen läheisilleen kuin koko yhteiskunnalle. Noin kolmannes suomalaisista sairastuu syöpään ja viidesosa kuolee siihen, joten syövän tuomat kustannukset yhteiskunnalle ovat valtavat (Pitkaniemi ja muut, 2020). Suomessa yleisimpiä syöpiä ovat eturauhas-, rinta-, keuhko- ja paksusuolensyöpä, sekä melanooma. Syöpään sairastumisen riskiin vaikuttavat mm. yksilön geeniperimä, elinympäristö ja elintavat. Lisäksi syövän ilmenemisen todennäköisyys kasvaa yksilön iän myötä, sillä soluihin kertyy ajan kuluessa asteittain muutoksia (Nordling, 1953; Stein ja Colditz, 2004; Matakidou, Eisen ja Houlston, 2005).

Syövän hoitaminen on hankalaa, koska syöpäsolut muistuttavat toiminnaltaan ja rakenteeltaan suurelta osin tavallisia soluja. Tästä syystä lääkehoitoa on hankalaa kohdistaa tarkasti nimenomaan syöpäsoluihin, mikä aiheuttaa haittaa normaaleille kudoksille ja rajoittaa lääkehoidon tehokkuutta (Hanahan ja Weinberg, 2011). Syöpähoidon onnistumista vaikeuttaa myös lääkeainetta kohtaan syntyvä resistenssi. Kasvainsolut kykenevät muuttamaan toimintaansa monin tavoin vähentääkseen kemoterapian vaikutuksia. Ne kehittyvät kuin darvinistisessa mikroevoluuksiassa, jossa muuttuneeseen ympäristöönsä parhaiten sopeutuvat selviävät. Tässä tutkielmassa tarkastellaan lääkeresistenttien syntymistä ja eri mekanismeja, joilla solu ylläpitää lääkeresistenttiyttä, ja pohditaan kemoterapian tulevaisuutta.

2 Lääkeresistenssin päämekanismit

Kemoresistenttiys voidaan jakaa kahteen tyyppiin: hankittuun ja luontaiseen resistenttiyteen (Holohan ja muut, 2013). Hankittu resistenttiys kehittyy lääkeshoidon aikana annettua lääkeainetta vastaan. Tällöin hoidon alussa tietylle lääkeaineelle herkäät syöpäsolut muodostavat hoidon aikana resistenttiyden lääkeainetta kohtaan geneettisten mutaatioiden tai mukautuneiden soluvasteiden avulla (Nikolaou ja muut, 2018). Mukautuneita soluvasteita voivat olla esimerkiksi vaihtoehtoiset signaalintireitit, kuten selviytymissignaalireitin aktivoituminen ja/tai apoptoosisignaalireitin inaktivaatio. Mutaatiot voivat puolestaan lisätä kohteen määrää solussa tai muuttaa sen rakennetta tai aktiivisuutta. Luontaisessa resistenttiydessä syöpäkasvaimessa on jo ennen hoidon aloitusta pieni alapopulaatio syöpäsoluja, jotka ovat resistenttejä tietylle lääkeaineelle (Sharma ja muut, 2010). Kun hoito aloitetaan tällä kyseisellä lääkeaineella, lääkeaineen synnyttämä selektiopaine suosii lääkeresistenssin solupopulaation kasvua ja kehitystä muiden syöpäsolujen apoptoitessa.

Syöpäkasvaimen heterogeenisyyttä lisäävät soluväliaineen tukisolut, jotka kehittyvät yhdessä syöpäsolujen kanssa ja tukevat niiden kehitystä, sekä syövän esikantasolut, jotka jakaantuvat hitaammin kuin normaalit syöpäsolut ja ylläpitävät syöpäkasvainta (Huntly ja Gilliland, 2005; Cirri ja Chiarugi, 2012) (**Kuva 1**). Syöpäsolujen heterogeenisyyteen vaikuttavat solujen monimuotoisuuden lisäksi myös soluissa aktivoituvat onkogeelit, jotka koodaavat solun kasvua ja erilaistumista sääteleviä proteiineja. Tutkimuksissa onkin havaittu syöpäsolujen eroavan toisistaan resistenttiyden suhteen, vaikka ne olisivat toistensa klooneja (Sharma ja muut, 2010). Voidaan siis ajatella syöpäkasvaimen jokaisen solun olevan ainutlaatuinen ja reagoivan lääkeaineisiin omalla tavallaan.

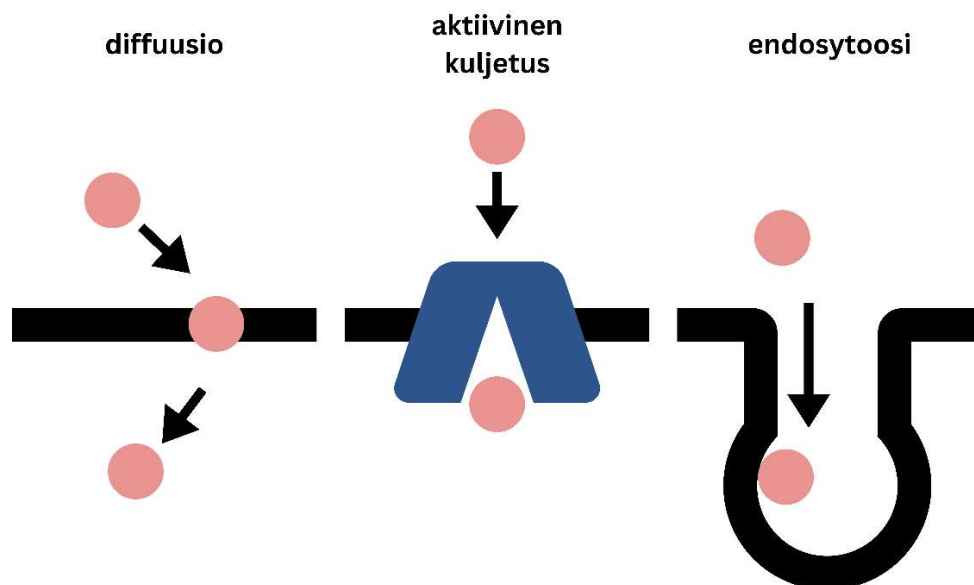


Kuva 1 Syöpäkasvaimet ovat kokoelma monia erilaisia soluja. Syöpäsolut syntyvät vähitellen kehon normaalissa kudoksessa, joka koostuu useista eri solutyypeistä. Nämä solut osallistuvat syöpäkasvaimen kehitykseen ja ovat läsnä myös malignanteissa kasvaimissa. Syöpäkasvaimista löytyy syöpäsolujen lisäksi mm. fibroplasteja (ruskeat solut) ja immuunisoluja (violetit solut). (Tehty <https://BioRender.com>:in avulla.)

Lääkeresistenttiyden kehittymisen todennäköisyyttä voidaan vähentää käyttämällä samanaikaisesti useampia sekä toiminnallisesti että rakenteellisesti erilaisia syöpälääkkeitä (Gottesman, 2002). Tällöin lääkehoito kohdistuu useampaan syöpäsolujen alopopulaatioon, mikä vähentää syövän esikantasolujen selviytymistä. Lääkeresistenttiyttä voidaan myös vähentää pitämällä hoidon aikana taukoja, joiden aikana syöpäsolut herkistyvät uudelleen käytetylle lääkeaineelle (Sharma ja muut, 2010).

2.1 Lääkeaineen sisäänoton vähentäminen

Lääkeaineiden imeytyminen soluihin tapahtuu ensisijaisesti aktiivisen kuljetuksen ja endosytoosin avulla (Oh ja muut, 2006). Passiivisella diffuusiolla on pienempi merkitys, erityisesti hydrofiilisten lääkkeiden kohdalla (Dobson ja muut, 2009; Cocucci ja muut, 2017). Näiden mekanismien ymmärtäminen on tärkeää lääkkeiden annostelun ja tehokkuuden optimoimiseksi terapeuttisissa sovelluksissa (**Kuva 2**).



Kuva 2 Solun kalvokuljetusmekanismit Solujen membraani muodostuu kahdesta kerroksesta amfipaattisia fosfolipidejä, joiden hydrofiilinen pää on solulimaan ja soluväliaineeseen päin, ja hydrofobiset "jalat" muodostavat kalvon sisäosan. Jotkin pienet polaariset molekyylit kykenevät läpäisemään solukalvon diffuusiolla, eivätkä tarvitse erillistä kuljetinta. Suuremmat ja hydrofiiliset molekyylit tarvitsevat kalvon ylittämiseen apua. Nämä molekyylit pääsevät soluun joko entsyymivälitteisesti aktiivisessa kuljetuksessa tai endosytoosin avulla.

Passiivisessa diffuusiosta lääkeaineet kulkeutuvat amfiifilisten lipidien muodostaman solumembraanin läpi konsentraatiogradientin ajamina (Cocucci ja muut, 2017).

Lipidikaksoiskalvon hydrofobisen sisuksen vuoksi tätä passiivista diffuusiota tapahtuu lähinnä lipofiilillä lääkeaineilla. Passiivisen diffuusion roolista lääkeaineiden kulkeutumisessa on olemassa erilaisia näkemyksiä.

Aktiivinen kuljetus tapahtuu spesifisten solukalvon kuljettajaproteiinien avulla, jotka mahdollistavat lääkeaineen pääsyn solun sisään (Kyte, 1981; DuBuske, 2005). Nämä transportterit tunnistavat ja sitoutuvat lääkeaineeseen, mikä saa proteiinin muodon muuttumaan ja vapauttamaan lääkeaineen solulimaan. Tämä mekanismi on tärkeä hydrofiilisten lääkeaineiden kuljetuksessa, jotka eivät kykene passiiviseen diffuusion. Aktiivisen kuljetuksen kuljetusproteiinit ovat erilaisia pumppuja tai kantajaproteiineja, jotka siirtävät molekyyliä sähkökemiallista gradienttia vastaan. Tämä kuljetus vaatii energiaa ATP:n muodossa, tai ne hyödyntävät jonkin toisen molekyylin passiivista kulkeutumista siirtämään ainetta aktiivisesti solukalvon puolelta toiselle.

Endosytoosissa solu nielaisee soluväliaineen nesteessä olevan molekyylin, kuten lääkeaineen (Riezman ja muut, 1997; Kaksonen ja Roux, 2018). Endosytoottisia mekanismeja on erilaisia,

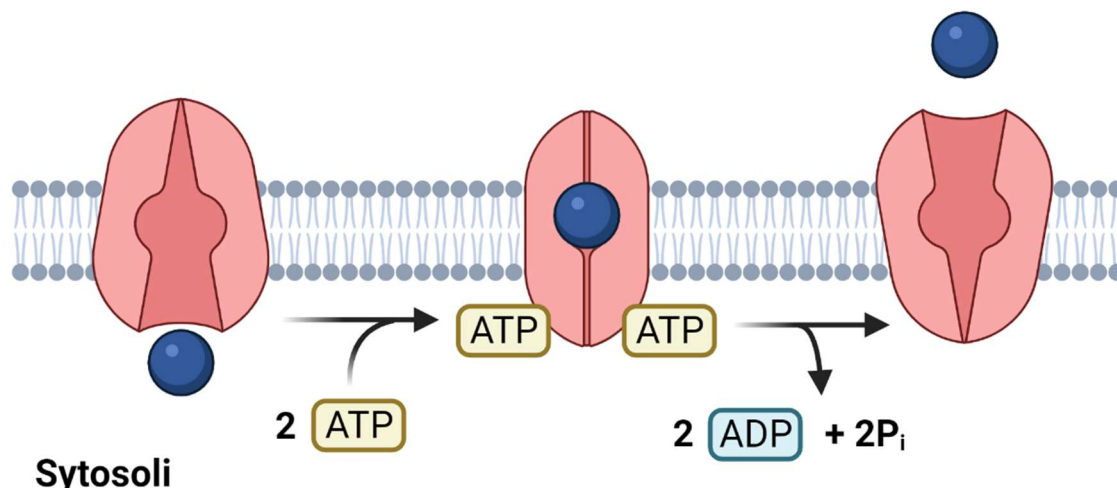
mutta erityisesti klatriinivälitteinen endosytoosi on tärkeä nanopartikkeleiden ja lääkeaineiden sisäännotossa.

Syöpäsolut voivat vähentää lääkeaineiden vaikutuksia vaikeuttamalla niiden pääsyä solun sisään ja pitämällä siten niiden konsentraation alhaisena sytosolissa. Lääkeaineiden sisäännoton vähentäminen voi tapahtua esimerkiksi mutatoimalla kuljetinproteiineja, jolloin ne sitoutuvat kuljetettavaan lääkeaineeseen huonosti tai ei ollenkaan, tai hajottamalla kuljetinproteiineja, jolloin niitä ei ole riittävästi solukalvolla lääkeainevasteen aikaansaamiseksi (Hare ja Taylor, 1991). Esimerkiksi resistenssi fosfaattianalogi metotreksaattia kohtaan on yhdistetty hRFC-folaatinkantajakalvoproteiinin (engl. *human reduced folate carrier*) mutaatioon (Rothen ja muut, 2002).

Reseptorivälitteisissä endosytoosissa ligandiinsa sitoutunut solun pinnan reseptori otetaan solun sisälle klatriinipäällysteisessä rakkulassa (Glaumann ja muut, 1985; Kaksonen ja Roux, 2018; Chae ja muut, 2022). Reseptoriligandikompleksi kulkeutuu endosomiin, jonka happamassa ympäristössä ligandi irtoaa reseptorista. Reseptori joko kierrätetään takaisin solun pinnalle tai ohjataan lysosomiin hajotettavaksi. Cisplatiiniresistenssi on liitetty epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGF, engl. *epidermal growth factor*) alentuneeseen määrään solukalvolla (Chauhan ja muut, 2003). Tällöin reseptoreja ei ole riittävästi sitomaan ja kuljettamaan cisplatiinia solun sisälle hoitovasteeseen tarvittavia määriä. Solu voi säädellä kuljetusreseptorien määrää vähentämällä reseptorien synteesiä tai hajottamalla jo olemassa olevat reseptorit lysosomissa.

2.2 Lääkeaineiden ulospumppaus

Lääkeaineiden oikea konsentraatio oikeassa kohteessa on olennaista niiden toiminnan kannalta. Syöpäsolut voivat estää lääkkeiden vaikutuksen pitämällä niiden konsentraation solussa niin alhaisena ettei lääkeainetta ole solussa riittävästi estämään täysin kohdemolekyylin toimintaa. Lääkeaineiden konsentraatiota solussa voidaan vähentää pumppaamalla niitä aktiivisesti solusta ulos ABC-kuljettimien (engl. *ATP-binding cassette*, ABC) avulla (**Kuva 3**). Nämä kuljettimet pystyvät siirtämään monenlaisia molekyyliä, kuten peptidejä, proteiineja ja metalli-ioneja, solukalvon sisäpuolelta ulkopuolelle (Thomas ja Tampé, 2018). Normaalisti ne poistavat soluista esimerkiksi ravinnon sisältämiä sytotoksisia aineita (Linton, 2007). ABC-kuljettimien kyky siirtää erilaisia molekyyliä mahdollistaa niiden sopeutumisen myös vieraiden lääkeaineiden kuljetukseen.



Kuva 3 ABC-kuljettimen toimintamalli ABC-kuljettimet koostuvat neljästä domeenista - kahdesta solukalvon läpäisevästä transmembraanidomeenista (engl. *transmembrane domain*, TMD) ja kahdesta sytosolissa olevasta ATP-nukleotidia sitovasta domeenista (engl. *nucleotide binding domain*, NBD). Lepotilassa ABC-kuljettimien NBD:t ovat auki ja niillä on alhainen affiniteetti ATP:lle. Substraatti pääsee kulkemaan NBD:n välistä kuljettimen sisälle ja sitoutuu TMD:iin, mikä indusoi useita konformaatiomuutoksia NBD:ssa. Nämä konformaation muutokset lisäävät NBD:n affiniteettiä ATP:hen ja kaksi ATP-molekyyliä sitoutuu siihen ko-operatiivisesti. NBD:n konformaatio muuttuu suljettuun muotoon, mikä indusoi muodonmuutoksen TMD:ssä siten, että TMD aukeaa solukalvon ulkopuolelle päin. Substraatin affiniteetti TMD:hen vähenee ja substraatti vapautuu. ATP hydrolysoituu ja kaksi fosfaattia, P_i , vapautuu sytosoliin. ADP sitoutunut kuljetin palautuu takaisin alkukonfiguraatioon ja ADP vapautuu sytosoliin. (Luotu BioRender.com:in avulla.)

ABC-kuljettimia on useita alaluokkia, joista erityisesti kolme - P-glykoproteiini (P-gp), MRP1 (engl. *multidrug resistance-associated protein 1*) ja MXR (engl. *mitoxantrone resistance protein*) tai toiselta nimeltään BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*) - on yhdistetty useiden lääkeaineiden resistenssiin (Juliano ja Ling, 1976; Fojo ja muut, 1987; Ueda ja muut, 1987; Loe, Deeley ja Cole, 1996; Nooter ja muut, 1998; Litman ja muut, 2000). Eri alaluokat ovat erikoistuneet erilaisten molekyylien ja lääkeaineiden kuljettamiseen. P-gp kuljettaa useita hydrofobisia lääkeaineita, kuten vinblastinaa ja vincristinaa (Gottesman ja Pastan, 1993). MRP1 kuljettaa negatiivisesti varautuneita luonnollisia lääkeaineita, sekä sellaisia molekyyliä, jotka on konjugoitu glutationiin (GSH), glukuronihappoon tai sulfaattiin (Jedlitschky ja muut, 1994, 1996; Hipfner, Deeley ja Cole, 1999). MXR puolestaan kuljettaa mm. topoisomeraasi II-inhibiittoreita, kuten antrasykliinejä ja mitoksantronia (Brangi ja muut, 1999; Litman ja muut, 2000).

2.3 Lääkeaineen kohteiden muokkaus ja geneettiset vasteet

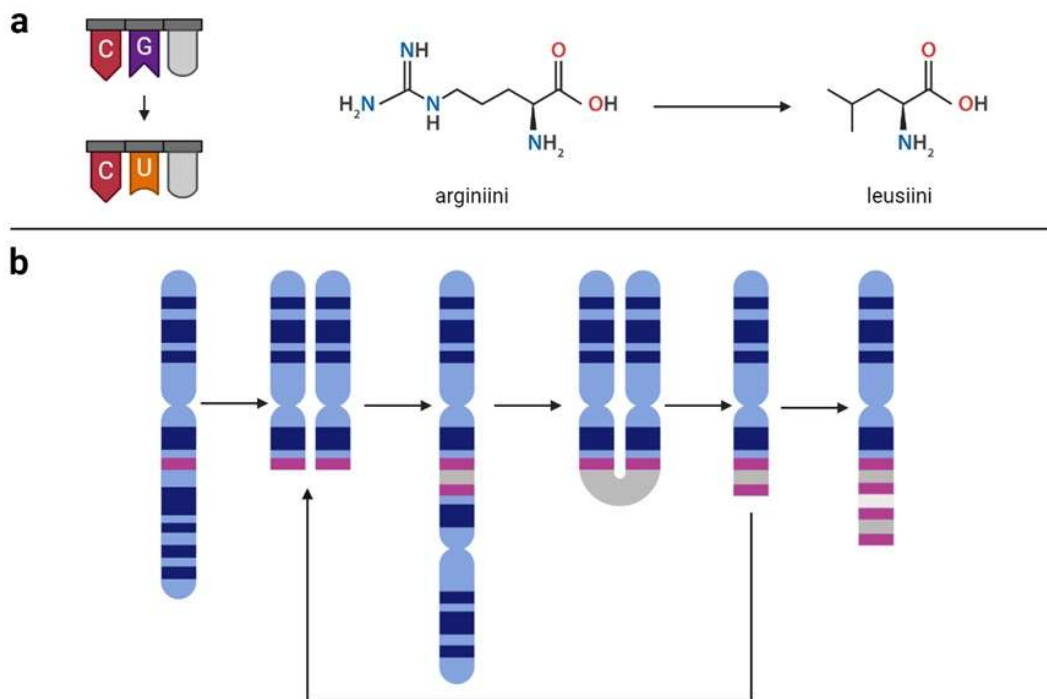
Syöpäsolu voi kiertää lääkeaineiden vaikutuksen muokkaamalla lääkeaineiden kohteita niin, ettei lääkeaine kykene enää sitoutumaan niihin, tai se voi muuttaa kohteiden ilmentämisen

määrää tai aktiivisuutta, jolloin lääkeainetta ei ole enää tarpeeksi inhiboimaan kohteensa toimintaa.

Lääkeaineen kohteen rakennetta voidaan muuttaa mutatoimalla kohteen geeni (Hinds ja muut, 1991). Tällöin kohdemolekyyli pysyy aktiivisena, mutta sen rakenne muuttuu niin, ettei inhibiittorina toimiva lääkeaine kykene enää sitoutumaan siihen (**Kuva 4**). Esimerkiksi leukemiaa voidaan hoitaa topoisomeraasi II:n toimintaa inhiboivalla interkalaattisella amsacrinella, joka sitoutuu DNA-molekyylin tasojen väliin. (Hinds ja muut, 1991). Topoisomeraasi II-entsyymi säätelee DNA:n kierteisyyttä. Se sitoutuu DNA:han, leikkaa aukon toiseen DNA:n juosteista ja kuljettaa ehjän DNA-juosteen syntyneen aukon läpi. Leikatun DNA-juosteen päät liitetään takaisin yhteen ja topoisomeraasi II irrottautuu DNA:sta. (Berger ja muut, 1996; Berger ja Wang, 1996; Burden ja Osherooff, 1998) Topoisomeraasi II inhibiittori amsacrine stabilisoi topoisomeraasin ja DNA:n kompleksia, jolloin topoisomeraasi II jää paikoilleen jumiin (Hinds ja muut, 1991; Larsen, Escargueil ja Skladanowski, 2003). Resistanssi amsacrinea kohtaan syntyy, kun topoisomeraasi II:n konservoituneessa alueessa tapahtuu pistemutaatio R486L, joka estää inhibiittoria sitoutumasta siihen.

Lääkeaineen kohteiden lukumäärää voidaan kasvattaa lisäämällä kohteen geenin transkriptiota (Umbreit ja muut, 2020). Tällöin osa kohteista jää inhiboimatta, kun kohdemolekyylien konsentraatio ylittää lääkeaineen konsentraation ja lääkeainetta ei ole enää riittävästi estämään kaikkien kohteiden toimintaa. Geenin transkriptiota voidaan kasvattaa mm. monistamalla kyseistä geeniä. *BRAF*-geeni on yksi niistä onkogeneista geneista, joiden monistumista on havaittu syöpäkasvaimien soluissa (Corcoran ja muut, 2010). Sen koodaama braf-proteiini välittää solussa solun kasvuun liittyviä signaaleja (Cox ja Der, 2010). *BRAF*-geenin monistumiseen on liitetty cetuximab-resistenssi (Bray ja muut, 2019). Geenit voivat monistua solussa usealla eri mekanismilla, näistä mm. BFB-sykliä (engl. *breakage-fusion-bridge cycle*, BFB) (**Kuva 4**) on havaittu mm. osteokarsinomasoluissa (McClintock, 1941, 1951; Selvarajah ja muut, 2006; Guérin ja Marcand, 2022). Tässä syklissä geeni voi monistua, jos DNA:han tulee sellainen molemmat juosteet rikkova katkos, jonka seurauksena kromosomi menettää telomeerinsä (Hastings ja muut, 2009). Tämän seurauksena DNA:n replikaatiossa muodostuvilta sisarkromatideilta puuttuvat telomeerit. Sisarkromatidien kaksi telomeeritöntä DNA:n päätä liittyvät toisiinsa ja muodostavat yhden kromosomin, jossa on kaksi sentromeeriä. Solun jakautuessa tämä kromatidisilta katkeaa satunnaisesta kohdasta ja sisarkromatidit vetäytyvät erilleen toisistaan. Ei ole vielä selvää, johtuuko tämä

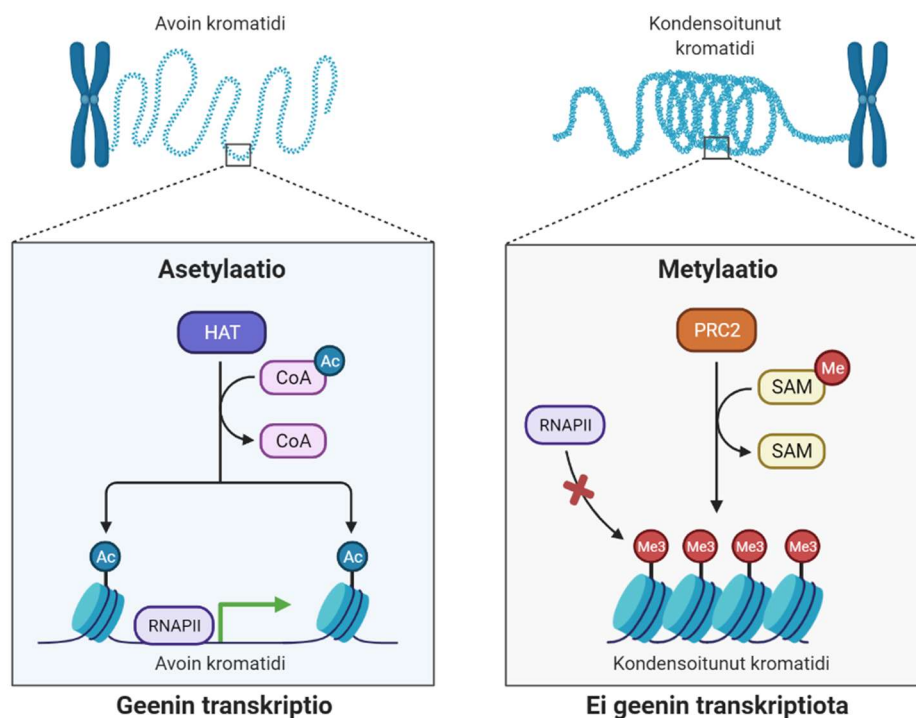
kinetokorimikrotubulusten kiinnittymisestä sentromeereihin, entsyymattisesta katkaisusta vai solutukirangan aiheuttamasta paineesta. Kaksi uutta telomeeritöntä DNA:n päätä syntyy ja sykli alkaa jälleen alusta. Kun nämä syklit toistuvat useita kertoja, kromosomissa olevat geenit monistuvat.



Kuva 4 Geneettiset muutokset lääkaineiden kohteissa. a Yhden emäksen muutos DNA:ssa voi johtaa aminohapon vaihtoon polypeptidissä. Tämä voi vaikuttaa radikaalisti proteiinin kolmiulotteiseen rakenteeseen ja toimintaan, jos korvaavan aminohapon kemialliset ominaisuudet poikkeavat huomattavasti alkuperäisestä. Jos CGX-kodonin (X voi olla mikä tahansa neljästä emäksestä) guaniini vaihtuu transkriptiossa urasiiliksi valmiin proteenin arginiini vaihtuu kyseisessä kohdassa leusiiniksi, joka poikkeaa suuresti kemiallisilta ominaisuuksiltaan arginiinista. **b** BFB-sykli kopioi kromosomin geenejä jokaisessa solusykliässä. Geenin monistuessa sen transkriptio lisääntyy ja solu tuottaa proteiinia ylimäärin. (Luotu osittain BioRender.com:in avulla.)

2.4 Epigeneettiset muutokset kromatidissa

Geneettisten muutosten lisäksi syöpäsolut voivat kehittää lääkeresistenssin mahdollistavia ominaisuuksia epigeneettisten muutosten avulla. Nämä ovat palautuvia muutoksia kromatidissa, mutta ne periytyvät usein tytärsoluille ja siirtävät siten vaikutuksensa eteenpäin. Epigeneettisiä muutoksia ovat mm. DNA:n metylaatio ja histonimuutokset. Nämä muuttavat kromatiinin rakennetta ja koostumusta, jotka puolestaan säätelevät geenien ilmentymistä (**Kuva 5**). Esimerkiksi DNA:n säätelyalueen metylointi hiljentää tai inaktivoi geenin luennan häiritsemällä transkriptiofaktoreiden sekvenssispesifistä sitoutumista DNA:han (Jones, 2012).



Kuva 5 Geenien luentaa säädellään kromatidin avoimuutta säätelemällä. DNA sitoutuu histoneihin muodostamalla nukleosomeja, joissa DNA on kierretty kahdeksan histoniproteiinin ympärille. Tämä rakenne vaikuttaa siihen, kuinka tiiviisti DNA on pakattu solussa ja mitkä geenit ovat kulloinkin solussa luettavana. Histonien asetylaatiolla ja metylaatiolla solu voi säädellä DNA:n avoimuutta. Asetylaatio avaa DNA-juosteita, jolloin geenit ovat RNA-polymeraasin saatavilla. Metylaatio puolestaan tiivistää kromatiinia ja kietoo sen tiukemmin histonien ympärille, estäen RNA-polymeraasin sitoutumisen DNA:han ja geenin luennan. (Luotu BioRender.com:in avulla.)

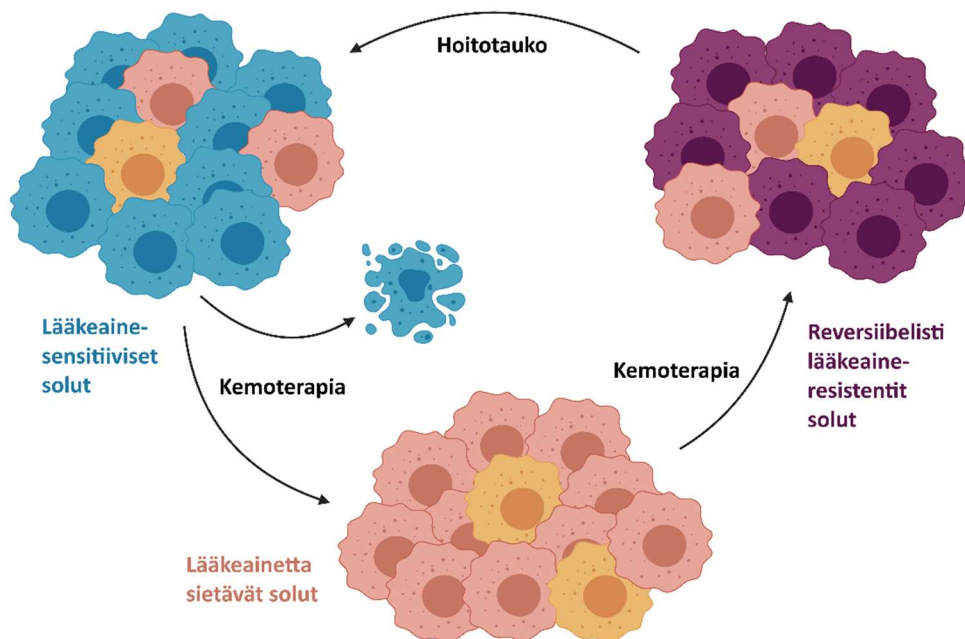
DNA:n metylaatiota on havaittu kasvurajoitegeenien säätelyalueissa mm. paksusuolen ja peräsuolen syövässä sekä leukemiassa (Kumar ja muut, 1994; Herman ja muut, 1997; Esteller ja muut, 1999, 2000). Tällaisiin geneihin kuuluvat esimerkiksi DNA:n korjaukseen liittyvä *MGMT*-geeni, joka koodaa O^6 -metyyliguaaniini-DNA-metyylitransferaasia, ja solusykliä säätelevän sykliiniriippuvaisen kinaasin inhibiittori 2B:n geeni. DNA voidaan metyloidä esimerkiksi liittämällä metyyliryhmä CpG-saaren sytosiiniin 5' hiileen metyylitransferaasilla.

Histoneissa havaittuja muutoksia ovat muutokset lysiinien asetylaatioissa ja histonien metylaatio (Kouzarides, 2007). Histonien lysiinien asetylaatio avaa kromatidia, jolloin geenit vapautuvat luettaviksi ja deasetylaatio taas tiivistää ja stabiloi kromatidia, mikä vaikeuttaa geenien luentaa (Verdone ja muut, 2006). Histonien lysiinien asetylaatioissa ja deasetylaatioissa tapahtuneita muutoksia on havaittu joistakin syöpäsoluista, joissa on havaittu myös CpG-saarien metylaatiota (Fahrner ja muut, 2002; Ballestar ja muut, 2003). Histonien metylaatio joko tiivistää tai avaa kromatiinia ja säätelee siten geenien luentaa. Metylaatiota katalysoi histonimetyylitransferaasi, joka liittyy metyyliryhmiä spesifisiin aminohappoihin.

Munasarjasyövän CP70-solujen histonien H3-K27-metylaation on havaittu hiljentävän kasvurajoitegenejä ja antavan soluille resistenssin cisplatiinia kohtaan (Abbosh ja muut, 2006). Kun soluille tehtiin histoniin dominantti negatiivinen mutaatio H3-K27R, jossa lysyiini muutettiin arginiiniksi, histonimetyylitransferaasi ei kyennyt enää metyloimaan histonia, solut alkoivat ilmentämään kasvurajoitegenejä ja niistä tuli sensitiivisiä cisplatiinille. Histonimetyylitransferaasin on havaittu olevan yliekspressoituna edenneissä rinta- ja eturauhasensyövissä. Tällaisissa syövissä histonimetyylitransferaasin hiljentäminen vähentää syöpäsolujen jakaantumista (Varambally ja muut, 2002; Kleer ja muut, 2003).

2.5 Syöpäsolujen monimuotoisuus ja dynaamiset muutokset syövän esikantasolujen kromatidissa

Pysyvän lääkeresistenttiyden lisäksi syöpäsolut voivat kehittää väliaikaisen resistenssin lääkkeitä kohtaan. Tässä lääkeresistenssin muodossa syöpäkasvaimen solujen monimuotoisuus on keskeisessä asemassa, sillä se mahdollistaa kasvaimen paremman adaptoitumisen lääkkeeseen aiheuttamiin muutoksiin solujen ympäristössä Darwinin luonnonvalinnan periaatteiden mukaisesti. Tällaisessa resistenssissä osa syövän esikantasoluista voi saada väliaikaisia epigeneettisiä muutoksia kromatidiin ja selviytyä niiden avulla lääkehoidosta (**Kuva 6**) (Sharma ja muut, 2010). Nämä muutokset katoavat kromatidista, kun ne eivät ole enää tarpeellisia solun selviytymiselle, esimerkiksi lääkehoidosta pidettävien taukojen aikana, ja solut alkavat muistuttaa alkuperäisiä syöpäkasvaimen soluja.



Kuva 6 Väliaikainen resistenssi ja syövän esikantasolut ylläpitävät syöpäkasvainta.

Hoidettaessa syöpäkasvainta kemoterapialääkkeillä lääkeainesensitiiviset solut (siniset solut) kuolevat lääkeaineen vaikutuksesta. Lääkeainetta sietävät solut (oranssit solut) sekä syövän kantasolut (keltaiset solut) voivat selviytyä läkehoidosta. Nämä jatkavat kasvuaan läkehoidon aikana ja muodostavat vähitellen populaation, jossa on reversiibelisti lääkeresistentejä soluja (violettiset solut). Kun hoito keskeytetään hoitotauon ajaksi, reversiibelisti lääkeresistentit solut menettävät lääkeaineresistenssinsä ja muodostavat uudestaan kasvaimen lääkeainesensitiivisistä soluista. (Luotu osittain BioRender.com:in avulla.)

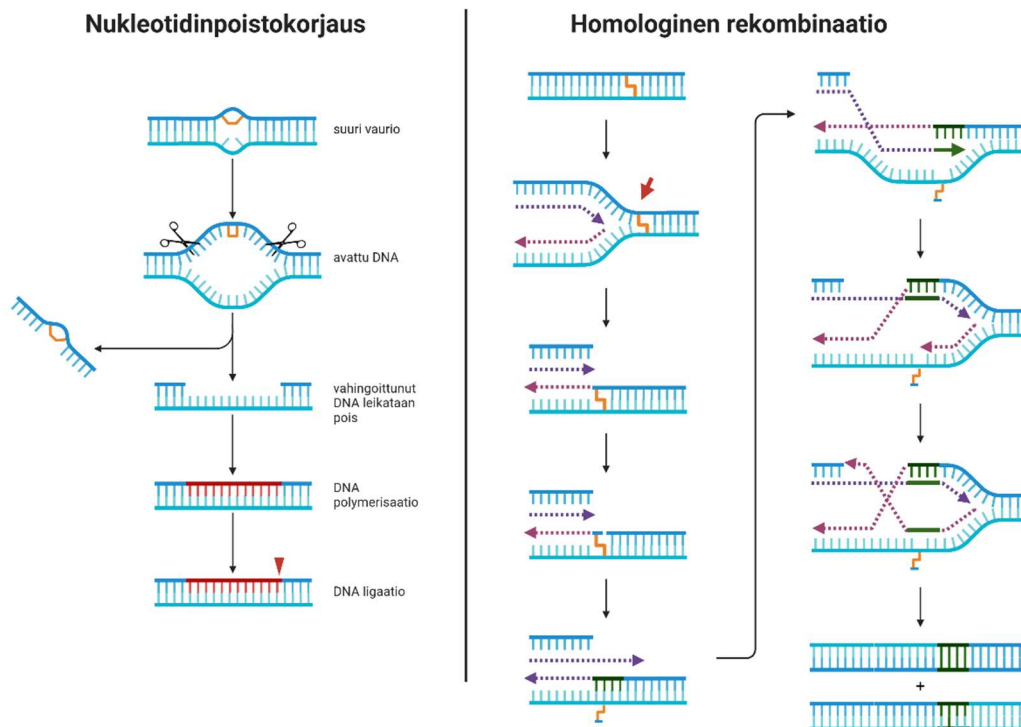
Esimerkiksi PC9 ei-pienisoluisten keuhkosyöpäsolujen on havaittu käyttävän väliaikaisia epigeneettisiä muutoksia saavuttaakseen lyhytaikaisen kantasolumuodon, jonka avulla ne selviävät läkehoidosta (Sharma ja muut, 2010). Kun keuhkosyöpää hoidettiin erlotinibilla, pieni osa PC9 soluista jäi henkiin. Nämä solut eivät lisääntyneet vaan olivat ikään kuin lepotilassa. Niiden kromatiinin rakenne muuttui, histonien H3K4 metylaatio väheni ja *KDM5A*-geenin ilmentyminen lisääntyi. Lisäksi ne ilmensivät kantasoluille tyypillisiä markkereita CD133 ja CD24. 20 % näistä jäljelle jääneistä soluista alkoi jakaantua ja muodosti uuden kasvaimen. Näillä soluilla ei enää havaittu kantasolumarkkereita. Syöpäsolut tarvitsivat siis hetkellisesti kantasolumuodon selviytyäkseen läkehoidosta ja herkkyys lääkeainetta kohtaan palautui, kun hoidosta pidettiin taukoa.

2.6 Tehostettu DNA:n korjaus

Kemoterapiassa käytetyt lääkeaineet voivat aiheuttaa joko suoraan tai epäsuoraan DNA-vaurioita, mikä johtaa syöpäsolujen apoptoosiin eli ohjattuun solukuolemaan. Tällaisia DNA:han kohdistuvia syöpälääkkeitä ovat mm. platinapohjaiset lääkkeet, kuten cisplatin (Dasari ja Tchounwou, 2014). Syöpäsolut hyödyntävät DNA-vaurioiden korjaamiseen normaaleja DNA:n korjausmekanismeja, kuten nukleotidinpoistokorjausta (engl. *nucleotide excision repair*; NER) ja homologista rekombinaatiota (engl. *homologous recombination*; HR) (**Kuva 7**). Nukleotidinpoistokorjaus korjaa DNA:n kaksoiskierrerakennetta vääristäviä laajempia yhden juosteen virheitä, joita voivat aiheuttaa mm. UV-säteily ja cisplatiinin aiheuttamat DNA-juosteiden yhteen liittymät (Dasari ja Tchounwou, 2014). Homologisessa rekombinaatiossa solu käyttää vahingoittumattoman kromatidin sekvenssiä mallina vahingoittuneen sekvenssin korjaamiseen. Se kykenee korjaamaan DNA:n kaksoisjuosteen katkeamisia, aukkoja DNA:ssa, sekä DNA-juosteiden välisiä yhteenliittymiä (Li ja Heyer, 2008; Lodovichi ja muut, 2020).

Syöpäsolujen herkkyttä kemoterapialääkkeille voidaan kasvattaa inhiboimalla DNA:n korjaussysteemien toimintaa. Cisplatiini-resistenssi on yhdistetty DNA-vaurioita korjaavien proteiinien geenien suurempaan ilmenemiseen ja lääkeaineresistenttien solujen tehostettuun DNA:n korjaukseen (Oliver ja muut, 2010; Wang ja muut, 2011).

Nukleotidinpoistokorjauksen inhiboimisen on havaittu kasvattavan syöpäsolujen herkkyttä cisplatinia kohtaan.



Kuva 7 Nukleotidinpoistokorjaus. DNA avataan vaurion kohdalla ja vaurioituneesta juosteesta poistetaan osa. Ehjää juostetta käytetään templaattina vauriokohdan korjaamiseen. **Homologinen rekombinaatio ja DNA:n juosteiden välisten yhteenliittymien korjaus.** Juosteiden yhteenliittymän kohdalle pysähtynyt replikaatiohaarukka tunnistetaan ja toinen DNA-juosteista katkaistaan yhteenliittymän molemmiin puolin, muodostaen yksipuolisen kaksoisjuosteen katkeaman. Vahingoittumattoman kromosomin sekvenssiä käytetään templaattina juosteen korjaamiseen (vihreä juoste). Replikaatiohaarukka palautetaan ja vaurio korjataan. (Luotu BioRender.com:in avulla.)

2.7 Apoptoosin estyminen

Kemoterapialääkkeet pyrkivät eritavoin saamaan syöpäsolut kuolemaan ohjelmoidusti, eli apoptoitumaan. Apoptoosi on prosessi, joka normaalisti huolehtii kudosten ylläpidosta ja solujen laadunvalvonnasta elimistössä (Kerr, Wyllie ja Currie, 1972; Norbury ja Hickson, 2001). Se poistaa elimistöstä hallitusti tarpeettomat tai mahdollisesti vaaralliset solut aiheuttamatta tulehdusreaktiota.

Apoptoosi voidaan aktivoida joko solunulkoista tai solunsisäistä reittiä pitkin. Ulkoinen reitti käynnistyy niin sanottujen kuolemanreseptorien (FAS ja TNF-R) välityksellä, jotka kuuluvat tuumorinekroositekijä (engl. *tumour necrosis factor*, TNF) reseptoreiden perheeseen (Ashkenazi ja Dixit, 1998). Ligandin sitoutuminen reseptoriin saa reseptorit kasaantumaan yhteen, jolloin Fas:iin liittyvä kuolemandomeeni (engl. *Fas-associated death domain*, FADD) sitoutuu reseptoriin ja joko prokaspasasi 8:aan tai 10:een (Chinnaiyan ja muut, 1995). Tässä DISC-kompleksissa (engl. *death-inducing signalling complex*, DISC) prokaspasit leikataan

isoksi ja pieneksi alayksiköksi, jotka liittyvät yhteen ja muodostavat aktiivisia tetrameerisia kaspaseja. Nämä aktiiviset kaspasit aktivoivat ns. toimeenpanijakaspasit, jotka aktivoivat apoptoottiset reaktiot (Kischkel ja muut, 1995). Ulkoinen reitti voi myös aktivoida solunsisäisen reitin hajottamalla anti-apoptoottisia Bcl2-proteiineja (Igney ja Krammer, 2002). Ulkoisen reitin lisäksi solunsisäisen reaktion voi aktivoida mm. kasvutekijöiden puute, hypoksia tai DNA-vaurio (Green ja Reed, 1998). Ne vapauttavat apoptoottisten Bcl2-proteiinien avustuksella mitokondrion kalvojen välisestä tilasta sytokromi c:tä, joka muodostaa apoptosomiksi kutsutun kompleksin yhdessä APF-1, prokaspasi-9 ja ATP:n kanssa. Tämä kompleksit aktivoi prokaspasi-9:n, joka käynnistää apoptoottiset reaktiot (Zou ja muut, 1999; Danial, 2007).

Sisäistä reittiä säätelevät Bcl2-proteiinit, jotka voidaan jakaa anti-apoptoottisiin (Bcl2, Bcl-X_L) ja pro-apoptoottisiin (BH123, BH3) (Cory ja Adams, 2002). Anti- ja pro-apoptoottiset Bcl2 proteiinit sitoutuvat toisiinsa muodostaen erilaisia heterodimeerejä ja inhiboivat toisensa. Siten niiden tasapaino säätelee solun siirtymisestä apoptoosiin. Anti-apoptoottiset proteiinit muodostavat kynnyksen, jonka apoptoottisen signaalin täytyy ylittää laukaistakseen apoptoosin ja siten suojelee solua turhalta apoptoosilta.

Syöpäsolut voivat vältellä apoptoottista vastetta muuttamalla anti- ja pro-apoptoottisten Bcl2-proteiinien välistä tasapainoa. Ne voivat yliekspressoida anti-apoptoottisia geenejä ja tuottaa ylimäärin anti-apoptoottisia Bcl2-X_L-proteiineja, mikä estää apoptoosin käynnistymisen. Esimerkiksi anti-apoptoottisten proteiinien Bcl-X_L, BAG-1 p50 ja p33 proteiinin isoformien yliekspressio kohdunkaulan soluissa on yhdistetty monilääkeresistenssifenotyypin kehittymiseen (Ding ja muut, 2000). Näiden proteiinien yliekspressio korottaa kaspasi-3:n aktivaatiokynnystä, mikä estää solun päättymiseen apoptoosiin. Syöpäsolut voivat säädellä anti- ja pro-apoptoottisten Bcl2-proteiinien välistä tasapainoa myös vähentämällä pro-apoptoottisten BH3-proteiinien ilmentymistä. Pro-apoptoottisten BH3-proteiinien BAX ja BAK heikko ilmentyminen on yhdistetty DLD-1 paksusuolen syöpäsolujen apoptoosin estymiseen (Han ja muut, 2019). Syöpäsolut voivat vähentää BAX:n aktiivisuutta myös vaikuttamalla p53:n toimintaan, joka viestittää solulle DNA-vauriosta ja laukaisee apoptoosin BAX:in välityksellä (McCurrach ja muut, 1997). Kun p53:n ilmentyminen pidetään alhaisena, BAX ei aktivoidu ja solu ei apoptoidu. Ulkoisen reitin aktivaatioon syöpäsolu voi puolestaan vaikuttaa vähentämällä Fas-reseptorin synteesiä, jolloin apoptoosin laukaiseva signaali ei välity solun sisälle (Huerta ja muut, 2007).

2.8 Muutokset metaboliassa

Syöpäsolut voivat muuttaa metaboliaansa lääkeaineen tuottaman stressin alaisena vähentääkseen lääkeaineiden tehoa. Tällaisia metabolisia muutoksia ovat esimerkiksi lääkeaineiden metaboliaan liittyvien entsyymien ja lääkeaineen kantajamolekyylien yliekspressio sekä lääkeaineen aktivaation vähentäminen. Solut voivat siis muuttaa lääkeaineiden vaikutusta muun muassa lisäämällä niiden hajotusta ja vähentämällä niiden aktivaatiota.

Glutathioni (GSH) on solujen tuottama antioksidantti, joka muodostaa konjugaatteja erilaisten kemiallisten yhdisteiden, kuten lääkeaineiden, kanssa (Allocati ja muut, 2018). Tätä konjugointireaktiota katalysoi glutathioni-S-transferaasi (GST). GSH-konjugaatti tekee lääkeaineista vesiliukoisempia ja vähemmän toksisia solulle, mikä vähentää soluille aiheutuvia vaurioita. Nämä konjugaatit kuljetetaan ulos soluista joko ATP-riippuvaisilla glutathioni-S-konjugaattipumpuilla (engl. *ATP-dependent glutathione S-conjugate export pump*, GS-X) tai ABC-kuljettimien avulla. GSH:n, GST:n, GS-X:n ja ABC-kuljettimien on havaittu olevan yliekspressoituja monissa lääkeaineresistensseissä soluissa.

Jotkut lääkeaineet tuodaan soluun inaktiivisina ja niitä täytyy muokata entsyymeillä, jotta ne muuttuvat aktiiviseen sytotoksiseen muotoonsa (Klanova ja muut, 2014). Tällaisia lääkeaineita ovat mm. nukleosidianalogit, jotka aktivoidaan fosforyloimalla.

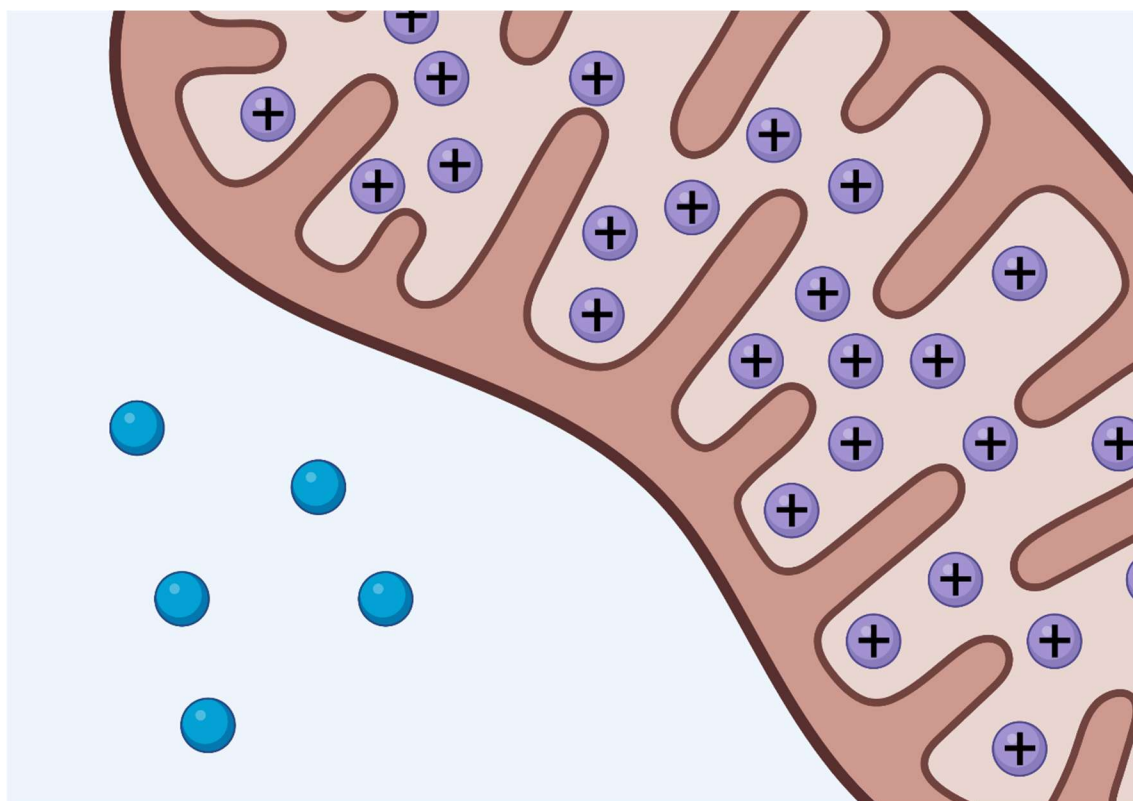
Deoksisytidiinikinaasi (dCK) katalysoi fosfaattiryhmän liittämistä näihin lääkeaineisiin. Syöpäsolut voivat kehittää resistenssin nukleosidianalogeja kohtaan vähentämällä dCK:n määrää. Tällöin lääkeainetta ei voida muuttaa riittävästi aktiiviseen muotoonsa ja soluista tulee lääkeaineresistenttejä.

2.9 Lääkeaineen muuttunut solunsisäinen sijoittuminen

Lääkeaineen muuttunut jakaantuminen solun eri osastojen välillä voi olla merkittävä tekijä lääkeaineresistenssin syntymisessä, jos lääkeaine ei pääse kosketuksiin kohdemolekyylinsä kanssa (Duvvuri ja Krise, 2005). Solujen sisäosa on jakautunut useaan erilaiseen osastoon, membraanin ympäröimään soluorganelliin, joissa kussakin vallitsee kyseisen soluorganellin toiminnalle keskeiset olosuhteet, kuten pH, lipidikaksoiskalvon rakenne ja elektrokemiallinen gradientti (Li ja muut, 2018; Liu, Li ja Woo, 2024). Nämä tekijät saattavat vaikuttaa myös lääkeaineen riittävään kulkeutumiseen soluorganelleihin ja siten lääkeaineresistenssin syntyyn.

Suuri osa lääkeaineiden terapeuttisista kohteista sijaitsee spesifisissä soluorganelleissa (Duvvuri ja Krise, 2005). Näitä organelleja ovat mm. tuma, mitokondriot, endoplasminen kalvosto, Golginlaite ja lysosomit. Terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi solussa käytettävän lääkeaineen konsentraation täytyy nousta riittävälle tasolle siinä solun osassa, jossa sen kohdemolekyylit sijaitsee. Tämän vuoksi lääkeaineen riittävä pääsy oikeaan soluorganelliin on tärkeää. Tutkimuksissa on havaittu eroja lääkeaineiden sijoittumisessa solujen sisällä lääkeainesensitiivisten ja -resistenttien solujen välillä (Slapak ja muut, 1992; Slapak, Mizunuma ja Kufe, 1994). Niiden mukaan lääkeaineresistenteillä soluilla näyttäisi olevan kasvanut kyky varastoida lääkeaineita solun sisäisiin osastoihin.

Soluorganellien elektrokemiallisen gradientin erot vaikuttavat lääkeaineiden kerääntymiseen niihin verrattuna sytosoliin (Bernal ja muut, 1983; Christman ja muut, 1990) (**Kuva 8**). Esimerkiksi mitokondrion sisempi kalvo on negatiivisesti varautunut, mikä vetää puoleensa lipofiilisiä kationeita. Syöpäsoluissa mitokondrion kalvopotentiaali on korkeampi kuin normaaleissa soluissa, mikä johtaa suurempaan lääkeaineiden kerääntymiseen mitokondrioon. On mahdollista, että heikentynyt kalvopotentiaali aiheuttaa resistenssin niille lääkeaineille, joiden kohdemolekyylit sijaitsee mitokondrioissa.



Kuva 8 Lääkeaineen kerääntyminen mitokondrioon. Lääkeaine kerääntyy mitokondrioon, kun soluliman ja mitokondrion välinen pH-ero aiheuttaa lääkeaineen ionisoitumisen. Ionisoitunut lääkeaine

jää jumiin mitokondrioon, sillä mitokondrion sisäkalvon negatiivinen varaus vetää lääkkeitä puoleensa.

Soluorganellien erilaiset pH-arvot voivat johtaa lääkkeiden kerääntymisen tiettyihin soluorganelleihin (Altan ja muut, 1998; Hraběta ja muut, 2020). Monet kemoterapeuttiset lääkkeet kulkevat solukalvojen läpi ollessaan neutraalisti varautuneita, mutta menettävät tämän kyvyn protonoitua. Lääkkeen ionisaatiovakio (pKa) ja soluorganellin sekä soluliman välinen pH-arvojen ero saavat aikaan lääkkeen ionisoitumisen soluorganellissa. Tämä prosessi mahdollistaa lääkkeen kertymisen soluorganelliin, jos ionisoidulla muodolla on heikompi kyky läpäistä soluorganellin kalvo kuin ionisoitumattomalla muodolla.

Ionisoidut lääkkeet kuljetetaan solusta pois eksosytoosin avulla.

Lääkkeitä kuljetetaan solukalvon läpi eri kuljetinproteiinien avulla. Näihin kuuluu sekä soluun sisään kuljettavia proteiineja, kuten anioni- ja kationikuljettimet, että soluista ulos kuljettavia proteiineja, kuten P-glykoproteiini ja MRP1 (Linton, 2007). Nämä kuljettavat molekyylejä ennen kaikkea soluseinän läpi, mutta monia niistä on löydetty myös soluorganellien kalvoilta (Fu ja muut, 2004; Duvvuri ja Krise, 2005; Kaufmann, Toro-Ramos ja Krise, 2008). Kuljetinproteiinit voivat siirtää lääkkeitä solun eri osiin tai ne voivat olla vasta matkalla lopulliseen paikkaansa solumembraanilla. Näiden proteiinien ilmentyminen tietyissä soluorganelleissa voi mahdollisesti vaikuttaa lääkkeen sijaintiin solussa.

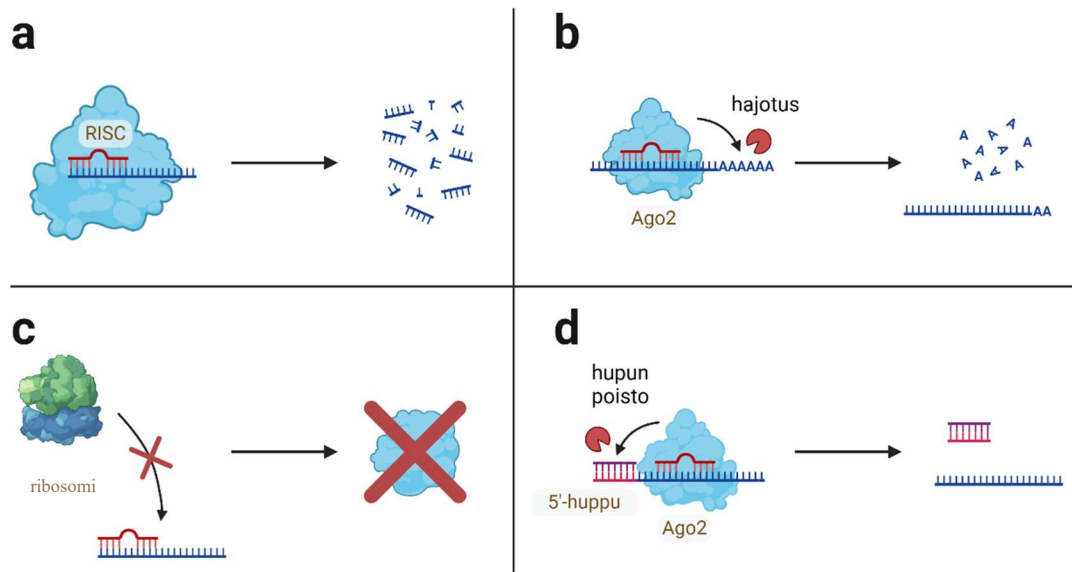
Esimerkiksi keuhkoresistenssiin liittyvä proteiini (LRP, engl. *lung resistance-related protein*) ekspressio on yhdistetty doxorubicinin muuttuneeseen sijaintiin solussa (Meschini ja muut, 2002).

2.10 Mikro-RNA:t

Solumme rakentavat kehomme rakennusosia, proteiineja, DNA:han koodattujen geenien sisältämien ohjeiden mukaan (Ramakrishnan, 2002). Nämä ohjeet välitetään proteiinisynteesin koneistolle käyttämällä viestin välitykseen lähetti-RNA:ta (engl. *messenger RNA*) (mRNA), joka sisältää tarkan kopion välittämästään geenistä. Geenien ilmentyminen on siten riippuvainen mRNA-molekyyleistä ja solut voivat vaikuttaa siihen geenien säätelyn lisäksi mm. säätelemällä mRNA-molekyylejä.

MikroRNA:t (miRNA) ovat ”RNA-hiuspinni”-rakenteista tuotettuja noin 19–25 nukleotidin mittaisia RNA-juosteita, jotka eivät koodaa proteiineja, mutta toimivat useimpien proteiineja koodaavien geenien säätelijöinä (Eulalio, Huntzinger ja Izaurralde, 2008). Ihmisgenomi koodaa arviolta noin 1500 miRNA:ta ja kunkin arvellaan kykenevän sitoutumaan satoihin

erilaisiin mRNA-molekyyleihin, mikä vastaa suunnilleen puolta ihmisen proteiineja koodaavien geenien lukumäärästä (Jonas ja Izaurralde, 2015; Friedman ja muut, 2009). MiRNA:t hiljentävät geenejä estämällä proteiinia koodaavan mRNA:an toiminnan neljällä eri mekanismilla: ne voivat destabiloida proteiinia koodaavaa mRNA:ta lyhentämällä sen adeniinukleotideista koostuvaa poly-A-häntää ja/tai poistamalla mRNA:n hupun, hajottamalla mRNA:ta tai vaikeuttamalla mRNA:n translaatiota proteiiniksi (**Kuva 9**).



Kuva 9 Geenien hiljentäminen miRNA:lla. a) MiRNA hajottaa mRNA:n sitoutuessaan siihen RISC:n kanssa. **b)** MiRNA:n sitoutuminen mRNA:han Ago2:n kanssa johtaa poly-A-hännän lyhentämiseen. **c)** MiRNA:n sitoutuminen mRNA:han estää ribosomin sitoutumisen ja translaation. **d)** MiRNA:n sitoutuminen mRNA:han Ago2:n kanssa johtaa mRNA:n 5'-hupun poistamiseen. (Luotu BioRender.com:in avulla.)

MiRNA:n on havaittu olevan tärkeä osatekijä sekä kemoresistenssin, että kemosensitiivisyyden syntymisessä monissa syöpätyypeissä, kuten rinta-, iho-, keuhko- ja munasarja-, ja ruuansulatuselimistön syövässä (Magee, Shi ja Garofalo, 2015). On myös mahdollista, että miRNA:t vaikuttavat osaltaan muiden lääkeresistenssin mekanismien syntyyn vaikuttamalla proteiinien synteesiin.

RNA-interferenssitekniikoita, (RNAi) voidaan mahdollisesti käyttää syöpäsolujen herkistämiseen lääkaineille. Tässä tekniikassa käytetään lyhyitä RNA-molekyylejä, kuten miRNA:ta tai pieniä häiritseviä RNA-molekyylejä (siRNA), inhiboimaan geeniekspressiota tai translaatiota. MiRNA-pohjaisessa terapiassa voidaan käyttää kahta lähestymistapaa: miRNA:n korvaamista ja miRNA-naamiointia. MiRNA:n korvaustekniikassa syövän kehitykseen ja lääkeresistenssiin liittyvät geenit voidaan hiljentää tuomalla soluihin lisää

näiden geenien säätelyyn liittyvää miRNA:ta, jonka määrä syöpäsolussa on usein alentunut. (Bader, Brown ja Winkler, 2010). MiRNA-naamioinnissa miRNA:n toiminta estetään käyttämällä yksijuosteista RNA-molekyyliä, joka sitoutuu miRNA:n kohde-mRNA:han ja peittää miRNA:n sitoutumiskohdan, estäen siten sen toiminnan (Murakami ja Miyagishi, 2014). Näitä tekniikoita voidaan yhdistää kemoterapian kanssa mahdollisten resistenssien solujen hoitamiseksi. Tulevaisuudessa miRNA:ta voidaan mahdollisesti käyttää syövän ennusteen ja hoidon onnistumisen biomarkkereina (Di Leva ja Croce, 2013; Filipów ja Łaczmański, 2019).

Lähteet

- Abbosh, P.H., Montgomery, J.S., Starkey, J.A., Novotny, M., Zuhowski, E.G., Egorin, M.J., Moseman, A.P., Golas, A., Brannon, K.M., Balch, C., Huang, T.H.M. & Nephew, K.P. (2006) Dominant-Negative Histone H3 Lysine 27 Mutant Derepresses Silenced Tumor Suppressor Genes and Reverses the Drug-Resistant Phenotype in Cancer Cells. *Cancer Research* **66**:5582–5591.
- Allocati, N., Masulli, M., Di Ilio, C. & Federici, L. (2018) Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis* **7**:1–15.
- Altan, N., Chen, Y., Schindler, M. & Simon, S.M. (1998) Defective Acidification in Human Breast Tumor Cells and Implications for Chemotherapy. *The Journal of Experimental Medicine* **187**:1583–1598.
- Ashkenazi, A. & Dixit, V.M. (1998) Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science* **281**:1305–1308.
- Bader, A.G., Brown, D. & Winkler, M. (2010) The Promise of MicroRNA Replacement Therapy. *Cancer research* **70**:7027–7030.
- Ballestar, E., Paz, M.F., Valle, L., Wei, S., Fraga, M.F., Espada, J., Cruz Cigudosa, J., Huang, T.H.-M. & Esteller, M. (2003) Methyl-CpG binding proteins identify novel sites of epigenetic inactivation in human cancer. *The EMBO Journal* **22**:6335–6345.
- Berger, J.M., Gamblin, S.J., Harrison, S.C. & Wang, J.C. (1996) Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature* **379**:225–232.
- Berger, J.M. & Wang, J.C. (1996) Recent developments in DNA topoisomerase II structure and mechanism. *Current Opinion in Structural Biology* **6**:84–90.
- Bernal, S.D., Lampidis, T.J., McIsaac, R.M. & Chen, L.B. (1983) Anticarcinoma Activity in Vivo of Rhodamine 123, a Mitochondrial-Specific Dye. *Science* **222**:169–172.
- Brangi, M., Litman, T., Ciotti, M., Nishiyama, K., Kohlhagen, G., Takimoto, C., Robey, R., Pommier, Y., Fojo, T. & Bates, S.E. (1999) Camptothecin resistance: role of the ATP-binding cassette (ABC), mitoxantrone-resistance half-transporter (MXR), and potential for glucuronidation in MXR-expressing cells. *Cancer Research* **59**:5938–5946.
- Bray, S.M., Lee, J., Kim, S., Hur, J., Ebert, P., Calley, J., Wulur, I.H., Gopalappa, T., Wong, S., Qian, H.-R., Ting, J.C., Liu, J., Willard, M.D., Novosiadly, R., Park, Y., ja muut.

- (2019) Genomic characterization of intrinsic and acquired resistance to cetuximab in colorectal cancer patients. *Scientific Reports* **9**.
- Burden, D.A. & Osheroff, N. (1998) Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* **1400**:139–154.
- Chae, Y.-J., Chang, J.-E., Lee, M.-K., Lim, J., Shin, K.-H. & Lee, K.-R. (2022) Regulation of drug transporters by microRNA and implications in disease treatment. *Journal of Pharmaceutical Investigation* **52**:23–47.
- Chauhan, S.S., Liang, X.J., Su, A.W., Pai-Panandiker, A., Shen, D.W., Hanover, J.A. & Gottesman, M.M. (2003) Reduced endocytosis and altered lysosome function in cisplatin-resistant cell lines. *British Journal of Cancer* **88**:1327–1334.
- Chinnaiyan, A.M., O'Rourke, K., Tewari, M. & Dixit, V.M. (1995) FADD, a novel death domain-containing protein, interacts with the death domain of fas and initiates apoptosis. *Cell* **81**:505–512.
- Christman, J.E., Miller, D.S., Coward, P., Smith, L.H. & Teng, N.N.H. (1990) Study of the selective cytotoxic properties of cationic, lipophilic mitochondrial-specific compounds in gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology* **39**:72–79.
- Cirri, P. & Chiarugi, P. (2012) Cancer-associated-fibroblasts and tumour cells: a diabolic liaison driving cancer progression. *Cancer Metastasis Reviews* **31**:195–208.
- Cocucci, E., Kim, J.Y., Bai, Y. & Pabla, N. (2017) Role of Passive Diffusion, Transporters, and Membrane Trafficking-Mediated Processes in Cellular Drug Transport. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **101**:121–129.
- Corcoran, R.B., Dias-Santagata, D., Bergethon, K., Iafrate, A.J., Settleman, J. & Engelman, J.A. (2010) *BRAF* Gene Amplification Can Promote Acquired Resistance to MEK Inhibitors in Cancer Cells Harboring the *BRAF* V600E Mutation. *Science Signaling* **3**.
- Cory, S. & Adams, J.M. (2002) The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews Cancer* **2**:647–656.
- Cox, A.D. & Der, C.J. (2010) Ras history. *Small GTPases* **1**:2–27.
- Daisy, P.S., Shreyas, K.S. & Anitha, T.S. (2021) Will CRISPR-Cas9 Have Cards to Play Against Cancer? An Update on its Applications. *Molecular Biotechnology* **63**:93–108.
- Danial, N.N. (2007) BCL-2 Family Proteins: Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death. *Clinical Cancer Research* **13**:7254–7263.
- Dasari, S. & Tchounwou, P.B. (2014) Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology* **740**:364–378.

- Di Leva, G. & Croce, C.M. (2013) miRNA profiling of cancer. *Current opinion in genetics & development* **23**:3–11.
- Ding, Z., Yang, X., Pater, A. & Tang, S.-C. (2000) Resistance to Apoptosis Is Correlated with the Reduced Caspase-3 Activation and Enhanced Expression of Antiapoptotic Proteins in Human Cervical Multidrug-Resistant Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **270**:415–420.
- Dobson, P.D., Lanthaler, K., Oliver, S.G. & Kell, D.B. (2009) Implications of the dominant role of transporters in drug uptake by cells. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **9**:163–181.
- DuBuske, L.M. (2005) The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Safety* **28**:789–801.
- Duvvuri, M. & Krise, J.P. (2005) Intracellular drug sequestration events associated with the emergence of multidrug resistance: a mechanistic review. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* **10**:1499–1509.
- Esteller, M., Hamilton, S.R., Burger, P.C., Baylin, S.B. & Herman, J.G. (1999) Inactivation of the DNA Repair Gene O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase by Promoter Hypermethylation is a Common Event in Primary Human Neoplasia¹. *Cancer Research* **59**:793–797.
- Esteller, M., Toyota, M., Sanchez-Cespedes, M., Capella, G., Peinado, M.A., Watkins, D.N., Issa, J.-P.J., Sidransky, D., Baylin, S.B. & Herman, J.G. (2000) Inactivation of the DNA Repair Gene O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase by Promoter Hypermethylation Is Associated with G to A Mutations in K-ras in Colorectal Tumorigenesis¹. *Cancer Research* **60**:2368–2371.
- Eulalio, A., Huntzinger, E. & Izaurralde, E. (2008) Getting to the Root of miRNA-Mediated Gene Silencing. *Cell* **132**:9–14.
- Fahrner, J.A., Eguchi, S., Herman, J.G. & Baylin, S.B. (2002) Dependence of Histone Modifications and Gene Expression on DNA Hypermethylation in Cancer^{1, 2}. *Cancer Research* **62**:7213–7218.
- Filipów, S. & Łaczmanski, Ł. (2019) Blood Circulating miRNAs as Cancer Biomarkers for Diagnosis and Surgical Treatment Response. *Frontiers in Genetics* **10**:169.
- Fojo, A.T., Ueda, K., Slamon, D.J., Poplack, D.G., Gottesman, M.M. & Pastan, I. (1987) Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **84**:265–269.

- Friedman, R.C., Farh, K.K.-H., Burge, C.B. & Bartel, D.P. (2009) Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research* **19**:92–105.
- Fu, D., Bebawy, M., Kable, E.P.W. & Roufogalis, B.D. (2004) Dynamic and intracellular trafficking of P-glycoprotein-EGFP fusion protein: Implications in multidrug resistance in cancer. *International Journal of Cancer* **109**:174–181.
- Glaumann, H., Ahlberg, J., Berkenstam, A., Falk, M. & Henell, F. (1985) Protein degradation in the lysosome. *Biochemical Society Transactions* **13**:1010–1012.
- Gottesman, M.M. & Pastan, I. (1993) BIOCHEMISTRY OF MULTIDRUG RESISTANCE MEDIATED BY THE MULTIDRUG TRANSPORTER. *Annual Review of Biochemistry* **62**:385–427.
- Green, D.R. & Reed, J.C. (1998) Mitochondria and Apoptosis. *Science* **281**:1309–1312.
- Guérin, T.M. & Marcand, S. (2022) Breakage in breakage–fusion–bridge cycle: an 80-year-old mystery. *Trends in Genetics* **38**:641–645.
- Han, Y., Qu, Y.Q., Mok, S.W.F., Chen, J., Xia, C.L., He, H.Q., Li, Z., Zhang, W., Qiu, C.L., Liu, L., Law, B.Y.K. & Wong, V.K.W. (2019) A Novel Drug Resistance Mechanism: Genetic Loss of Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C (XPC) Enhances Glycolysis-Mediated Drug Resistance in DLD-1 Colon Cancer Cells. *Frontiers in Pharmacology* **10**.
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **144**:646–674.
- Hare, J.F. & Taylor, K. (1991) Mechanisms of plasma membrane protein degradation: recycling proteins are degraded more rapidly than those confined to the cell surface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **88**:5902–5906.
- Hastings, P.J., Lupski, J.R., Rosenberg, S.M. & Ira, G. (2009) Mechanisms of change in gene copy number. *Nature Reviews. Genetics* **10**:551–564.
- Herman, J.G., Civin, C.I., Issa, J.-P.J., Collector, M.I., Sharkis, S.J. & Baylin, S.B. (1997) Distinct Patterns of Inactivation of p15INK4B and p16INK4A Characterize the Major Types of Hematological Malignancies¹. *Cancer Research* **57**:837–841.
- Hinds, M., Deisseroth, K., Mayes, J., Altschuler, E., Jansen, R., Ledley, F.D. & Zwelling, L.A. (1991) Identification of a point mutation in the topoisomerase II gene from a human leukemia cell line containing an amsacrine-resistant form of topoisomerase II. *Cancer research* **51**:4729–4731.

- Hipfner, D.R., Deeley, R.G. & Cole, S.P.C. (1999) Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1461**:359–376.
- Hraběta, J., Belhajová, M., Šubrtová, H., Rodrigo, M.A.M., Heger, Z. & Eckschlager, T. (2020) Drug Sequestration in Lysosomes as One of the Mechanisms of Chemoresistance of Cancer Cells and the Possibilities of Its Inhibition. *International Journal of Molecular Sciences* **21**:4392.
- Huerta, S., Heinzerling, J.H., Anguiano-Hernandez, Y.-M., Huerta-Yepepe, S., Lin, J., Chen, D., Bonavida, B. & Livingston, E.H. (2007) Modification of Gene Products Involved in Resistance to Apoptosis in Metastatic Colon Cancer Cells: Roles of Fas, Apaf-1, NFκB, IAPs, Smac/DIABLO, and AIF. *Journal of Surgical Research* **142**:184–194.
- Huntly, B.J.P. & Gilliland, D.G. (2005) Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nature Reviews. Cancer* **5**:311–321.
- Igney, F.H. & Krammer, P.H. (2002) Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nature Reviews Cancer* **2**:277–288.
- Jedlitschky, G., Leier, I., Buchholz, U., Barnouin, K., Kurz, G. & Keppler, D. (1996) Transport of glutathione, glucuronate, and sulfate conjugates by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Cancer Research* **56**:988–994.
- Jedlitschky, G., Leier, I., Buchholz, U., Center, M. & Keppler, D. (1994) ATP-dependent transport of glutathione S-conjugates by the multidrug resistance-associated protein. *Cancer Research* **54**:4833–4836.
- Jonas, S. & Izaurralde, E. (2015) Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nature Reviews. Genetics* **16**:421–433.
- Jones, P.A. (2012) Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics* **13**:484–492.
- Juliano, R.L. & Ling, V. (1976) A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **455**:152–162.
- Kaksonen, M. & Roux, A. (2018) Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **19**:313–326.
- Kaufmann, A.M., Toro-Ramos, A.J. & Krise, J.P. (2008) Assessment of Golgi Apparatus versus Plasma Membrane-Localized Multi-Drug Resistance-Associated Protein 1. *Molecular Pharmaceutics* **5**:787–794.

- Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H. & Currie, A.R. (1972) Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer* **26**:239–257.
- Kischkel, F.C., Hellbardt, S., Behrmann, I., Germer, M., Pawlita, M., Krammer, P.H. & Peter, M.E. (1995) Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *The EMBO Journal* **14**:5579–5588.
- Klanova, M., Lorkova, L., Vit, O., Maswabi, B., Molinsky, J., Pospisilova, J., Vockova, P., Mavis, C., Lateckova, L., Kulvait, V., Vejmelkova, D., Jaksa, R., Hernandez, F., Trneny, M., Vokurka, M., ja muut (2014) Downregulation of deoxycytidine kinase in cytarabine-resistant mantle cell lymphoma cells confers cross-resistance to nucleoside analogs gemcitabine, fludarabine and cladribine, but not to other classes of anti-lymphoma agents. *Molecular Cancer* **13**:159.
- Kleer, C.G., Cao, Q., Varambally, S., Shen, R., Ota, I., Tomlins, S.A., Ghosh, D., Sewalt, R.G.A.B., Otte, A.P., Hayes, D.F., Sabel, M.S., Livant, D., Weiss, S.J., Rubin, M.A. & Chinnaiyan, A.M. (2003) EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**:11606–11611.
- Kouzarides, T. (2007) Chromatin Modifications and Their Function. *Cell* **128**:693–705.
- Kumar, S., Cheng, X., Klimasauskas, S., Mi, S., Posfai, J., Roberts, R.J. & Wilson, G.G. (1994) The DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nucleic Acids Research* **22**:1.
- Kyte, J. (1981) Molecular considerations relevant to the mechanism of active transport. *Nature* **292**:201–204.
- Larsen, A.K., Escargueil, A.E. & Skladanowski, A. (2003) Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics* **99**:167–181.
- Li, Q., Zhou, T., Wu, F., Li, N., Wang, R., Zhao, Q., Ma, Y.-M., Zhang, J.-Q. & Ma, B.-L. (2018) Subcellular drug distribution: mechanisms and roles in drug efficacy, toxicity, resistance, and targeted delivery. *Drug Metabolism Reviews* **50**:430–447.
- Li, X. & Heyer, W.-D. (2008) Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Research* **18**:99–113.
- Linton, K.J. (2007) Structure and Function of ABC Transporters. *Physiology* **22**:122–130.
- Litman, T., Brangi, M., Hudson, E., Fetsch, P., Abati, A., Ross, D.D., Miyake, K., Resau, J.H. & Bates, S.E. (2000) The multidrug-resistant phenotype associated with

- overexpression of the new ABC half-transporter, MXR (ABCG2). *Journal of Cell Science* **113**:2011–2021.
- Liu, X., Li, M. & Woo, S. (2024) Subcellular Drug Distribution: Exploring Organelle-Specific Characteristics for Enhanced Therapeutic Efficacy. *Pharmaceutics* **16**:1167.
- Lodovichi, S., Cervelli, T., Pelliccioli, A. & Galli, A. (2020) Inhibition of DNA Repair in Cancer Therapy: Toward a Multi-Target Approach. *International Journal of Molecular Sciences* **21**:6684.
- Loe, D.W., Deeley, R.G. & Cole, S.P.C. (1996) Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP. *European Journal of Cancer* **32**:945–957.
- Magee, P., Shi, L. & Garofalo, M. (2015) Role of microRNAs in chemoresistance. *Annals of Translational Medicine* **3**:332.
- Matakidou, A., Eisen, T. & Houlston, R.S. (2005) Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer* **93**:825–833.
- McClintock, B. (1941) The Stability of Broken Ends of Chromosomes in *Zea Mays*. *Genetics* **26**:234.
- McClintock, B. (1951) Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **16**:13–47.
- McCurrach, M.E., Connor, T.M.F., Knudson, C.M., Korsmeyer, S.J. & Lowe, S.W. (1997) bax-deficiency promotes drug resistance and oncogenic transformation by attenuating p53-dependent apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**:2345–2349.
- Meschini, S., Marra, M., Calcabrini, A., Monti, E., Gariboldi, M., Dolfini, E. & Arancia, G. (2002) Role of the lung resistance-related protein (LRP) in the drug sensitivity of cultured tumor cells. *Toxicology in Vitro* **16**:389–398.
- Murakami, K. & Miyagishi, M. (2014) Tiny masking locked nucleic acids effectively bind to mRNA and inhibit binding of microRNAs in relation to thermodynamic stability. *Biomedical Reports* **2**:509–512.
- Nikolaou, M., Pavlopoulou, A., Georgakilas, A.G. & Kyrodimos, E. (2018) The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clinical & Experimental Metastasis* **35**:309–318.
- Nooter, K., Kok, T., Bosman, F.T., Wingerden, K.E. van & Stoter, G. (1998) Expression of the multidrug resistance protein (MRP) in squamous cell carcinoma of the oesophagus and response to pre-operative chemotherapy. *European Journal of Cancer* **34**:81–86.

- Norbury, C.J. & Hickson, I.D. (2001) Cellular Responses to DNA Damage. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **41**:367–401.
- Nordling, C.O. (1953) A New Theory on the Cancer-inducing Mechanism. *British Journal of Cancer* **7**:68–72.
- Oh, J.-M., Choi, S.-J., Kim, S.-T. & Choy, J.-H. (2006) Cellular uptake mechanism of an inorganic nanovehicle and its drug conjugates: Enhanced efficacy due to clathrin-mediated endocytosis. *Bioconjugate Chemistry* **17**:1411–1417.
- Oliver, T.G., Mercer, K.L., Sayles, L.C., Burke, J.R., Mendus, D., Lovejoy, K.S., Cheng, M.-H., Subramanian, A., Mu, D., Powers, S., Crowley, D., Bronson, R.T., Whittaker, C.A., Bhutkar, A., Lippard, S.J., ja muut. (2010) Chronic cisplatin treatment promotes enhanced damage repair and tumor progression in a mouse model of lung cancer. *Genes & Development* **24**:837–852.
- Pitkäniemi, J., Malila, N., Virtanen, A., Degerlund, H., Heikkinen, S. & Seppä, K. (2020) Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. *Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisu* **2020**:1–69.
- Ramakrishnan, V. (2002) Ribosome Structure and the Mechanism of Translation. *Cell* **108**:557–572.
- Riezman, H., Woodman, P.G., Meer, G. van & Marsh, M. (1997) Molecular Mechanisms of Endocytosis. *Cell* **91**:731–738.
- Rothem, L., Ifergan, I., Kaufman, Y., Priest, D., Jansen, G. & Assaraf, Y. (2002) Resistance to multiple novel antifolates is mediated via defective drug transport resulting from clustered mutations in the reduced folate carrier gene in human leukaemia cell lines. *The Biochemical journal* **367 Pt 3**:741–750.
- Selvarajah, S., Yoshimoto, M., Park, P.C., Maire, G., Paderova, J., Bayani, J., Lim, G., Al-Romaih, K., Squire, J.A. & Zielenska, M. (2006) The breakage–fusion–bridge (BFB) cycle as a mechanism for generating genetic heterogeneity in osteosarcoma. *Chromosoma* **115**:459–467.
- Sharma, S.V., Lee, D.Y., Li, B., Quinlan, M.P., Takahashi, F., Maheswaran, S., McDermott, U., Azizian, N., Zou, L., Fischbach, M.A., Wong, K.-K., Brandstetter, K., Wittner, B., Ramaswamy, S., Classon, M., ja muut. (2010) A Chromatin-Mediated Reversible Drug-Tolerant State in Cancer Cell Subpopulations. *Cell* **141**:69–80.
- Slapak, C.A., Lecerf, J.M., Daniel, J.C. & Levy, S.B. (1992) Energy-dependent accumulation of daunorubicin into subcellular compartments of human leukemia cells and cytoplasts. *The Journal of Biological Chemistry* **267**:10638–10644.

- Slapak, C.A., Mizunuma, N. & Kufe, D.W. (1994) Expression of the Multidrug Resistance Associated Protein and P-Glycoprotein in Doxorubicin-Selected Human Myeloid Leukemia Cells. *Blood* **84**:3113–3121.
- Stein, C.J. & Colditz, G.A. (2004) Modifiable risk factors for cancer. *British Journal of Cancer* **90**:299–303.
- Thomas, C. & Tampé, R. (2018) Multifaceted structures and mechanisms of ABC transport systems in health and disease. *Current Opinion in Structural Biology* **51**:116–128.
- Ueda, K., Cardarelli, C., Gottesman, M.M. & Pastan, I. (1987) Expression of a full-length cDNA for the human ‘MDR1’ gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **84**:3004–3008.
- Umbreit, N.T., Zhang, C.-Z., Lynch, L.D., Blaine, L.J., Cheng, A.M., Tourdot, R., Sun, L., Almubarak, H.F., Judge, K., Mitchell, T.J., Spektor, A. & Pellman, D. (2020) Mechanisms generating cancer genome complexity from a single cell division error. *Science* **368**:eaba0712.
- Varambally, S., Dhanasekaran, S.M., Zhou, M., Barrette, T.R., Kumar-Sinha, C., Sanda, M.G., Ghosh, D., Pienta, K.J., Sewalt, R., Otte, A.P., Rubin, M.A. & Chinnaiyan, A.M. (2002) The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*.
- Verdone, L., Agricola, E., Caserta, M. & Di Mauro, E. (2006) Histone acetylation in gene regulation. *Briefings in Functional Genomics & Proteomics* **5**:209–221.
- Wang, L.-E., Yin, M., Dong, Q., Stewart, D.J., Merriman, K.W., Amos, C.I., Spitz, M.R. & Wei, Q. (2011) DNA Repair Capacity in Peripheral Lymphocytes Predicts Survival of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With First-Line Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* **29**:4121–4128.
- Zou, H., Li, Y., Liu, X. & Wang, X. (1999) An APAF-1·Cytochrome c Multimeric Complex Is a Functional Apoptosome That Activates Procaspase-9 *. *Journal of Biological Chemistry* **274**:11549–11556.