

Sukusoluspesifisten tekijöiden ilmentyminen ja toiminta syövässä

Maiju Rantamäki

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

Päivämäärä 10.6.2025

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

Oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Maiju Rantamäki

Otsikko: Sukusoluspesifisten tekijöiden ilmentyminen ja toiminta syövässä

Ohjaaja: Noora Kotaja, Prof.

Sivumäärä: 28 sivua

Päivämäärä: 10.6.2025

Tiivistelmä

Syöpä on yksi johtavista kuolinsyistä kaikissa maissa. Syöpä muodostuu ja kehittyy somaattisten ja epigeneettisten mutaatioiden kertymisen seurauksena. Syöpäsolut pystyvät poikkeuksellisesti ohjelmoimaan epigenomiaan uudelleen kasvun ja selviytymisen edistämiseksi. Usein syöpäsolut ilmentävät geenejä, jotka eivät ole normaalisti ilmenneitä siinä solutyypissä ja kudoksessa, josta syöpä saa alkunsa. Erilaisten somaattisten geenien lisäksi, monet sukusoluspesifiset geenit ilmentyvät poikkeuksellisesti syövässä. Näitä kutsutaan syöpä-sukusoluantigeeneiksi. Syöpä-sukusoluantigeenit ovat antigeenejä, joita ilmennetään vain sukusoluissa ja kasvainsoluissa.

Monet syöpä-sukusoluantigeenit osallistuvat solun hankittuihin toiminnallisiin ominaisuuksiin, joiden voidaan ajatella olevan syövän tunnusmerkkejä. Erilaisten syöpä-sukusoluantigeenien voidaan ajatella osallistuvan syövän kehittymiseen esimerkiksi epigeneettisen muokkauksen, invaasion ja metastasoinnin ja genomisen epävakauden myötä.

Kun syöpä-sukusoluantigeenien yhteyttä erilaisiin biologisiin prosesseihin on analysoitu, on havaittu, että meioosiin liittyvät tekijät ovat usein ilmenneitä syövässä. Meioottisten geenien aktivoituminen uudelleen somaattisissa soluissa voi edesauttaa syövän kehittymistä, sillä meioottisten geenien säätelyn häiriöt voivat lisätä genomisen epävakautta.

On kiinnostavaa, että myös alkionkehityksessä sukuelinten organogeneesin aikana sukusolujen esisolut muistuttavat syöpäsoluja. Sukusolujen esisoluilla on syöpäsolujen tapaan kyky migroitua kudosten läpi ja implantoitua kohdekudokseen.

Niin ikään RNA-säätelyssä havaitaan sukusolujen ja syöpäsolujen kesken samankaltaisuuksia. Miehen sukusolujen tuotannossa eli spermatogeneesissä transkriptomi on poikkeuksellisen monimuotoinen. Myös syövän kehittymisen eri vaiheissa muutokset transkriptiossa ja translaatiossa johtavat kompleksiseen transkriptomiin. Syöpäsolujen monimuotoinen transkriptomi edistää ribonukleoproteiinirakeiden muodostumista, jotka ovat kalvottomia RNA:sta ja proteiineista koostuvia rakenteita. Sukusoluissa esiintyviä RNP-rakeita kutsutaan iturakeiksi. Iturakeiden kaltaisia rakenteita ja niihin liittyviä sukusoluspesifisiä tekijöitä on havaittu myös syöpäsoluissa. Iturakeiden kaltaiset rakenteet ja niihin liittyvät syöpä-sukusoluantigeenit säätelevät geenien ilmentymistä ja edistävät syövän kasvua ja leviämistä.

Syöpä-sukusoluantigeenit ovat kiinnostavia syövän immunoterapian lääkevaikutuskohteita, sillä syöpä-sukusoluantigeenejä ei ilmennetä terveissä somaattisissa soluissa. Tämän vuoksi syöpähoidon systeemiset haittavaikutukset voisivat olla rajallisempia.

Asiasanat: sukusolut, syöpä, syöpä-sukusoluantigeeni

Lyhenneluettelo

BAGE B	B melanoma antigen
BRCA1	Breast cancer type 1 susceptibility protein
BRCA2	Breast cancer type 2 susceptibility protein
CAR	Chimeric antigen receptor
CGA	Cancer germline antigen
CDH6	Cadherin 6
DDX4	DEAD box helicase 4
DNA	Deoxyribonucleic acid
EMT	Epithelial–mesenchymal transition
GAGE1	G antigen 1
MAGE-A1	Melanoma-associated antigen 1
NY-ESO-1	New York esophageal squamous cell carcinoma 1
P53	Cellular tumor antigen p53
PCG	Primordial germ cells
piRNA	Piwi-interacting RNA
PIWIL1	Piwi-like protein 1
RBP	RNA-binding protein
RNA	Ribonucleic acid
RNP	Ribonucleoprotein
SC	Synaptonemal complex
SCP3	Synaptonemal complex protein 3
SSC	Spermatogonial stem cell
SSX	Protein SSX2
TEX12	Testis-expressed protein 12
TAA	Tumor associated antigen
TSA	Tumor specific antigen

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	5
2 SYÖPÄ	6
2.1 SYÖVÄN ILMAANTUVUUS JA KUOLLEISUUS	6
2.2 SYÖVÄN TUNNUSMERKIT	6
2.3 KASVAINANTIGENIT	7
3 SYÖPÄ-SUKUSOLUANTIGENIEN TUTKIMINEN	8
3.1 ENSIMMÄISET SYÖPÄ-SUKUSOLUANTIGENIT	8
3.2 SYÖPÄ-SUKUSOLUANTIGENIT NYKYÄÄN	8
4 SUKUSOLUSPESIFISET TEKIJÄT JA NIIDEN TOIMINTA SYÖVÄSSÄ	10
4.1 EPIGENETIIKKA	10
4.1.1 <i>Epigeneettinen uudelleenohjelmointi alkiossa</i>	10
4.1.2 <i>Syövässä genomilaajuinen hypometylaatio</i>	10
4.1.3 <i>Syöpä-sukusoluantigeenien ilmentymisen säätely</i>	10
4.2 MEIOOTTISET TEKIJÄT	11
4.2.1 <i>Meioosin merkitys syövässä</i>	11
4.2.1 <i>Homologisen rekombinaation häiriöt ja SYCP3</i>	12
4.2.2 <i>Sentrosomien monistuma ja TEX12</i>	13
4.3 SUKUSOLUJEN ESISOLUT	14
4.3.1 <i>Sukusolujen esisolujen ja syöpäsolujen yhteneväisyydet</i>	14
4.3.1 <i>PGC-kaltaiset kasvainsolut maksametastaasissa</i>	14
4.4 piRNA:T JA PIWI-PROTEIINIT	15
4.4.1 <i>piRNA:t ja PIWI-proteiinit sukusoluissa</i>	15
4.4.2 <i>piRNA:t ja PIWI-proteiinit syövässä</i>	16
4.5 RNA SÄÄTELY	16
4.5.1 <i>RNA:ta sitovat proteiinit ja RNP-rakeet</i>	16
4.5.2 <i>Iturakeet</i>	17
4.5.3 <i>RNA-säätely syövässä</i>	17
4.5.4 <i>Iturakeiden kaltaiset rakenteet ja DDX4</i>	18
5 SUKUSOLUSPESIFISTEN TEKIJÖIDEN KLIININEN MERKITYS SYÖVÄSSÄ	19
5.1 SYÖPÄ-SUKUSOLUANTIGENIEN RAJOITTUNUT ILMENTYMINEN	19
5.2 BIOMERKKIAINEET	20
5.3 IMMUNOTERAPIA	20
6 YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET	21
6.1 SUKUSOLUSPESIFISTEN TEKIJÖIDEN MERKITYS SYÖVÄSSÄ	21
6.2 TULEVAISUUDEN TUTKIMUS JA SUKUSOLUSOLUSPESIFISTEN TEKIJÖIDEN MAHDOLLISUUDET SYÖVÄN HOIDOSSA	22

1 Johdanto

Syöpä on toiseksi merkittävin kuolinsyy kaikkialla maailmassa. Syöpäleikkaus, solunsalpaajahoito ja sädehoito ovat yleisesti käytettyjä menetelmiä syövän hoidossa. Erityisesti solunsalpaajahoito on tärkeä osa syövän hoitoa. Solunsalpaajahoidon ongelmana on selektiivisyyden puute, sillä sekä kasvainsolut että terveet solut altistuvat hoidon vaikutuksille. Tällöin lääkkeen konsentraatiota kasvaimessa ei saada riittävän korkeaksi, potilaat altistuvat systeemiselle toksisuudelle ja elimistöön saattaa jäädä lääkeresistenttejä kasvainsoluja. Kohdennettu hoito on noussut tärkeäksi keinoksi syövän hoidossa, sillä lääkkeen vaikutus kohdistuu spesifisesti kasvainsoluihin ja terveet solut säästyvät toksisilta vaikutuksilta. ¹

Syöpä-sukusoluantigeenit ovat proteiineja, joita ilmennetään sukusoluissa ja syöpäsoluissa ². Syöpä-sukusoluantigeenit ovat optimaalisia immunoterapian lääkevaikutuskohteita, sillä niitä ei ilmennetä terveissä somaattisissa soluissa ja veri-kives-esteen vuoksi ne ovat immunogeenisiä kasvainantigenejä ². Lääkehoidon kohdentaminen syöpä-sukusoluantigeneihin on varsin kiinnostava lähestymistapa syövän hoidossa, sillä potilaan haittavaikutukset saattaisivat teoriassa rajoittua hedelmättömyyteen ³. Lisäksi syöpä-sukusoluantigeneillä on potentiaalia syövän biomerkkiaineina, sillä jotkin syöpä-sukusoluantigeenit auttavat taudin määrittämisessä tai ennustavat taudinkuvaa ⁴.

Vaikka syöpä-sukusoluantigeneihin perustuvien immunoterapioiden tulokset ovat prekliinisissä tutkimuksissa olleet lupaavia, erityisesti riittävän tehokkuuden saavuttaminen kliinisissä kokeissa on tuottanut haasteita ². Syöpä-sukusoluantigeenien täyden potentiaalin hyödyntämiseksi on tärkeää tutkia lisää niiden toimintaa ja ilmentymistä. Vaikka on ollut pitkään tiedossa, että syöpäsolut voivat ilmentää sukusoluspesifisiä tekijöitä, niiden ilmentymisen syy ja eri tekijöiden osallisuus syövän kehittämisessä on osin selvittämättä ja täten jatkuvan tutkimuksen alla.

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää erilaisten sukusoluspesifisten tekijöiden ilmenemistä ja toimintaa syövässä. Niin ikään tutkielman tarkoituksena on valottaa sukusoluspesifisten tekijöiden ja mekanismien merkitystä syövän kehittämisessä. Tutkielmassa käsitellään sukusoluspesifisten tekijöiden kliinistä merkitystä syövän hoidossa.

2 Syöpä

2.1 Syövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus

Syöpä on 2000-luvulla yksi johtavista kuolinsyistä ja merkittävä elinajanennusteen nousua rajoittava tekijä kaikissa maissa ⁵. Julkisen terveydenhuollon kuorman lisäksi syöpätaudit ovat suuri ongelma sosiaalisesti ja taloudellisesti ⁶. Syöpä aiheuttaa lähes yhden kuoleman kuudesta (16,8 %) ja yhden kuoleman neljästä (22,8 %) tarttumattomien tautien kohdalla ⁶. Vuonna 2022 miehillä ja naisilla arvioitiin ilmentyvän yhteensä 20 miljoonaa uutta syöpätapausta ja 9.7 miljoonaa kuolemaa maailmanlaajuisesti ⁶.

2.2 Syövän tunnusmerkit

Syövän kompleksisuutta on hahmoteltu eri tavoin hoidon parantamiseksi ja parempien lääkkeiden kehittämiseksi. Hanahan ja Weinberg ehdottivat vuonna 2000 syövän tunnusmerkeiksi kuutta keskeistä hankittua toiminnallista muutosta solufysiologiassa, jotka yhdessä ohjaavat pahanlaatuista kasvua. Syövän tunnusmerkeiksi ehdotettiin omavaraisuutta kasvusignaalien suhteen, ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin välttäminen, verisuonten uudismuodostuksen ylläpitoa, rajatonta replikaation potentiaalia, kykyä tunkeutua kudoksiin ja lähettää etäpesäkkeitä sekä epäsensitiivisyyttä kasvua rajoittaville signaaleille. ⁷

Myöhemmin syövän tunnusmerkkeihin lisättiin kasvaimen kasvua edistävä inflammaatio, immuunijärjestelmän hyökkäyksen välttäminen, solumetabolian säätelyn vapautuminen ja genomin epävakaus ja mutaatiot ⁸. Kun syöpätutkimus on edennyt, uusia piirteitä taudin mekanismeista on tullut esiin. Syövän tunnusmerkkeihin on yhä esitetty mahdollisia lisäyksiä, joihin kuuluvat polymorfiset mikrobiomit, solujen vanheneminen, fenotyypin muovautuvuuden avaaminen ja epigeneettinen uudelleenohjelmointi ilman mutaatioita ⁹.

2.3 Kasvainantigeenit

Immunoterapiasta on tullut yhä tärkeämpi osa-alue syövän hoidossa. Erilaisten kasvainantigeenien löytymisen myötä syöpärokotteista on muiden immunoterapiamuotojen ohella tullut kiinnostavia syövän hoitovaihtoehtoja. Jotta syöpärokotteella voitaisiin kohdentaa potilaan syöpäsoluja tehokkaasti, syövän kohdeproteiinin ilmentymisen tulisi olla koholla muihin elimistön terveisiin soluihin nähden.¹⁰

Kasvainantigeenit voidaan jakaa kasvainspesifisiin antigeeneihin (tumor specific antigen, TSA) ja kasvaimen liittyviin antigeeneihin (tumor associated antigen, TAA)¹¹. Kasvainspesifiset antigeenit ovat somaattisten mutaatioiden, deleetioiden ja translokaatioiden seurauksena syntyviä antigeenejä, joiden MHC esittely on lisääntynyttä tai T-solureseptoritunnistus on muuttunutta. Kasvainspesifiset antigeenit ilmentyvät ainoastaan kasvainsoluissa¹⁰. Kasvaimen liittyvät antigeenit ovat antigeenejä, joita ilmennetään joissakin normaaleissa kudoksissa ja yli-ilmennetään monissa syövässä¹⁰.

Kasvaimen liittyviin antigeeneihin kuuluvat myös syöpä-sukusoluantigeenit (cancer germline antigen, CGA) tai syöpä-kivesantigeenit (cancer testis antigen, CTA)^{3,10}. Syöpä-sukusoluantigeenit ovat antigeenejä, joita ilmennetään vain sukusoluissa ja kasvainsoluissa¹⁰. Ensimmäisten syöpä-sukusoluantigeenilöydösten jälkeen näitä syövässä ilmentyviä kiveksen geenejä löydettiin yhä enemmän¹². Tällöin nousi tarve uudelle kasvainantigeenien kategorialle, joka nimettiin syöpä-kivesantigeeneiksi¹². Myöhemmät tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että jotkin syöpä-sukusoluantigeenit rajoittuvat kiveksessä vain sukusoluihin¹³. Syöpä-kivesantigeeni-termin lisäksi käytetään siis myös syöpä-sukusoluantigeeni-termiä. Lisäksi joitakin syöpä-sukusoluantigeenejä ilmennetään mahdollisesti myös munasarjoissa ja istukassa^{3,4}. Tässä tutkielmassa käytetään termiä syöpä-sukusoluantigeenit.

Syöpä-sukusoluantigeenit voidaan jakaa X-kromosomaalisiin ja ei X-kromosomissa sijaitseviin syöpä-sukusoluantigeeneihin^{10,12,14}. Syöpä-sukusoluantigeenit ovat erityisen kiinnostavia immunoterapian lääkevaikutuskohteita, sillä niitä ei ilmennetä terveissä somaattisissa soluissa³. Tämän vuoksi systeemiset haittavaikutukset voisivat olla rajallisempia³.

3 Syöpä-sukusoluantigeenien tutkiminen

3.1 Ensimmäiset syöpä-sukusoluantigeenit

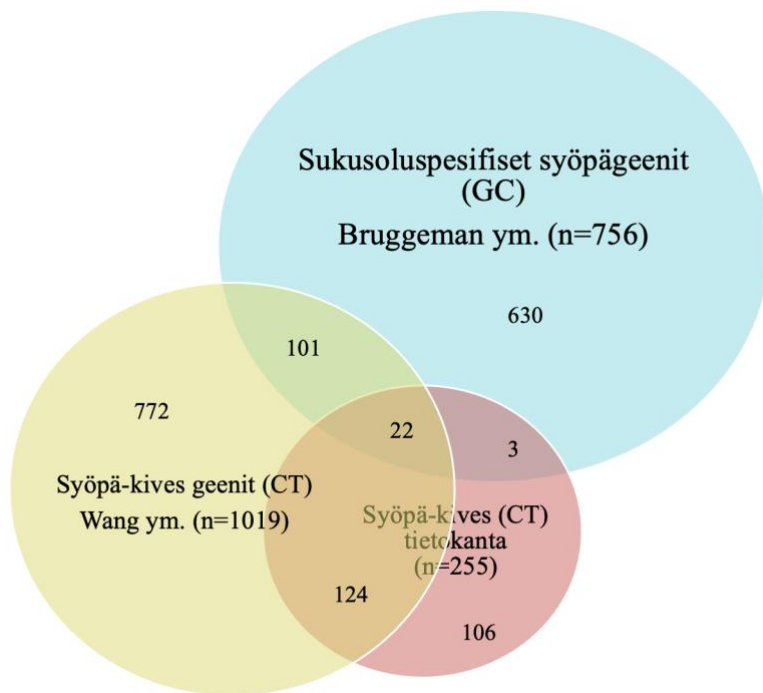
Ensimmäinen syöpä-sukusoluantigeeni löydettiin vuonna 1991 melanomapotilaasta eristettyjen sytotoksisten T-imusolujen avulla ¹⁵. Ihmisen melanoomasolulinjasta löydettiin antigeeni MZ2-E, ja tämän antigeenin ilmentymistä ohjaavalle geenille ehdotettiin nimeä MAGE-1¹⁵.

GAGE1 (G antigeeni 1) ja BAGE (B melanooma antigeeni) -kasvainantigeenit löytyivät käyttäen saman potilaan sytotoksisia T-imusoluja kuin MAGE-1-tutkimuksen yhteydessä. GAGE1 ja BAGE eivät ole rakenteellisesti samankaltaisia kuin MAGE-geenit, mutta myös niiden on havaittu ilmentyvän vain pahanlaatuisissa kasvaimissa ja sukusoluissa. ^{16,17}

Seuraava edistysaskel uusien kasvainantigeenien löytämiseksi otettiin seulomalla ruokatorven levyepiteelikarsinooman vastin-DNA-ilmentymiskirjastoja vasta-aineiden avulla. Tällöin löytyi SSX2, joka on synaptonemaalisen kompleksin proteiinia koodaava geeni ja NY-ESO-1, joka on hyvin immunogeeninen syöpäantigeeni. ^{18,19}

3.2 Syöpä-sukusoluantigeenit nykyään

Yksittäisten syöpä-sukusoluantigeenien tunnistamisen sijaan tutkimuksessa voidaan nykyään hyödyntää sukusolujen transkriptomidataa ja syöpätietokantoja systemaattisissa seulonnoissa, joissa voidaan tunnistaa suuria määriä syöpä-sukusoluantigeenejä ²⁰. Syöpä-sukusoluantigeenejä on löydetty useissa tutkimuksissa käyttäen koko kiveksen geenien ilmentymistä, jolloin analyyseihin tulee mukaan sukusolujen lisäksi somaattisia soluja, kuten Leydigin solut ja Sertolin solut ²¹. Näin ollen ei voida erotella ilmentykö havaittu geeni somaattisissa soluissa vai sukusoluissa ²⁰. Riippuen muun muassa siitä, onko tutkimuksessa käytetty koko kivistä vai ainoastaan kiveksen sukusoluja, syöpä-sukusoluantigeenien lukumäärät ovat vaihdelleet ja tutkimustuloksissa löydetty syöpä-sukusoluantigeenit ovat olleet vain osin päällekkäisiä eri tutkimusten ja tietokantojen välillä ²⁰. Bruggeman ym. havainnollistivat kolmessa eri tutkimuksessa havaittujen syöpä-sukusoluantigeenien määriä ja havaintojen päällekkäisyyksiä Venn-diagrammin avulla (Kuva 1) ²⁰⁻²².



Kuva 1. Bruggeman ym. vertailivat eri tutkimuksissa havaittujen syöpä-sukusoluantigeenien määriä ja päällekkäisyyksiä²⁰. Tutkimuksissa havaittujen syöpä-sukusoluantigeenien määrät ovat vaihdelleet muun muassa riippuen siitä, onko tutkimuksessa käytetty koko kivestä vai ainoastaan kiveksen sukusoluja. Sinisellä taustalla Bruggeman ym.²¹, punaisella CT tietokanta²² ja keltaisella Wang ym.²⁰.

Suuri osa syöpä-sukusoluantigeeneistä säätelevät normaaleissa olosuhteissa sikiöaikaisten sukusolujen kehitystä tai osallistuvat spermatogeneesiin⁴. Toisaalta monet syöpä-sukusoluantigeenit osallistuvat solun hankittuihin toiminnallisiin ominaisuuksiin, joiden voidaan ajatella olevan syövän tunnusmerkkejä⁹. Erilaisten syöpä-sukusoluantigeenien on osoitettu osallistuvan syövän kehittymiseen epigeneettisen muokkauksen, invaasion ja metastasoinnin, kasvun edistämisen, kasvaimen aineenvaihdunnan, genomisen epävakauden, apoptoosin ja verisuonten uudismuodostuksen myötä⁴.

4 Sukusoluspesifiset tekijät ja niiden toiminta syövässä

4.1 Epigenetiikka

Epigenetiikka käsittää perinnölliset rakenteelliset ja biokemialliset muutokset kromatiinissa, jotka eivät muuta DNA:n sekvenssiä. Epigeneettiset muutokset säätelevät lukuisia fysiologisia ja patologisia tapahtumia DNA:n metylaation, histonimuokkausten ja pienten ei-koodaavien RNA-molekyylien avulla.²³

4.1.1 Epigeneettinen uudelleenohjelmointi alkiossa

Alkion sukusoluissa tapahtuu epigeneettistä uudelleenohjelmointia, kun DNA:n metylaatiomuokkaukset poistetaan ja ohjelmoidaan uudelleen *de novo* miehen sukusoluille spesifinen metylaatioprofiili²⁴. Epigeneettinen uudelleenohjelmointi mahdollistaa sukusolujen DNA:n metylaatiostatuksen avulla sukusoluspesifisten geenien ilmentymisen sekä leimautumisen (genomic imprinting), jossa geenin ilmentyminen riippuu siitä, kummalta vanhemmalta aktiivinen geeni on saatu²⁵.

4.1.2 Syövässä genomilaajuinen hypometylaatio

Syövälle on ominaista genomilaajuinen hypometylaatio eli sytosiineissa havaittava kokonaismetylaatiomäärä on vähentynyt terveeseen kudokseen verrattuna²⁶. Hypometylaatio aktivoi poikkeavaa geeni-ilmentymistä ja näin ollen vaikuttaa laajasti erilaisiin solun prosesseihin²⁶. Yksi tyypillinen hypometylaation seuraus syövässä on syöpä-sukusoluantigeenien uudelleen ilmentäminen^{27,28}. Toisaalta on havaittu, että syövässä promoottorialueet voivat olla poikkeuksellisesti hypermetyloituneita, jolloin kasvunrajoitegeenien inaktivaatio mahdollistaa hallitsematonta kasvua²⁹.

4.1.3 Syöpä-sukusoluantigeenien ilmentymisen säätely

Syöpä-sukusoluantigeenien promoottorialueet ovat normaaleissa somaattisissa kudoksissa metyloituneita, jolloin antigeeniä ei ilmennetä, mutta spermatogeneesin aikana sukusolujen DNA:n demetylaatio saa aikaan antigeenin ilmentymisen sukusoluissa.^{27,30}

Ensimmäiset viitteet syöpä-sukusoluantigeenien ilmentymisen säätelystä DNA-metylaation kautta saatiin, kun MAGE-A1-kasvainantigeenin ilmentymisen havaittiin lisääntyvän käyttämällä DNA:n demetylaatiota aiheuttavaa ainetta, 5-aza-2-deoksisytidiiniä³¹. MAGE-A1-geenin aktivaation osoitettiin korreloivan genomilaajuksen hypometylaation kanssa myös lukuisissa kasvainsolulinjoissa, jotka erosivat toisistaan histologisen tyyppien osalta²⁸.

Teoria sai edelleen lisää vahvistusta, kun syöpä-sukusoluantigeenien promoottorin metylaatioasteen voitiin osoittaa säätelevän syöpä-sukusoluantigeenin ilmentymistä. Tämä osoitettiin transfektiokokeissa, joissa syöpä-sukusoluantigeenin metyloitu tai metyloimaton promoottori ohjaa raportoijageeniä *in vitro*.³⁰

Niin ikään histonimuokkaukset vaikuttavat syöpä-sukusoluantigeenien ilmentymiseen. Histonien deasetylointi johtaa kromatiinin pakkautumiseen ja estää RNA-polymeraasin ja transkriptiotekijöiden kiinnittymisen DNA:han. Entsyymit, jotka estävät histonien deasetylointiä, lisäävät usein syöpä-sukusoluantigeenien ilmentymistä.⁴

4.2 Meioottiset tekijät

4.2.1 Meioosin merkitys syövässä

Monistuneen DNA:n ja solujen jakaantuminen on elämälle välttämätöntä. Mitoosi on tapahtuma, jossa somaattisen diploidin solun DNA monistuu ja jakaantuu kahteen identtiseen tytärsoluun. Sen sijaan neljä geneettisesti monimuotoista haploidia sukusolua saa alkunsa diploidista solusta meiosisissa. Geneettinen monimuotoisuus meiosisissa on seurausta tarkasti kontrolloiduista DNA:n kaksoisjuosten katkokista, joita käytetään homologisten kromosomien erotteluun ja rekombinaatioon. Mitoosissa sen sijaan tällaiset DNA:n kaksoisjuosteiden katkokset lisäävät geneettistä monimuotoisuutta tavalla, joka voi aiheuttaa syöpää.³²

Hedelmöittymisen aikana yhdistyneet haploidit sukusolut muuntuvat jälleen diploideiksi meioottisiksi soluiksi, joissa meioottisten geenien tarkka säätely ja hiljentäminen on erittäin tärkeää terveiden somaattisten solunjakautumisten kannalta. On kuitenkin havaittu, että meioottisten geenien säätelyn häiriöt ovat yleisiä syövässä.³³

Kun syöpä-sukusoluantigeenien yhteyttä erilaisiin biologisiin prosesseihin on analysoitu, meioosiin liittyvät tekijät ovat osoittautuneet yllämainituiksi^{3,34}. Pseudo-meioottisen aktiivisuuden hankkiminen voi edesauttaa syövän kehittymistä^{9,35}. Sukusoluspesifisen ohjelman uudelleen aktivointia on kutsuttu sooma-sukusolu-siirtymäksi (soma-to-germline transition), jossa syövän kehittymistä indusoi epigeneettiset muutokset yhdessä mutaatioiden kanssa^{3,9}. Tällainen muutos solun toiminnassa voidaan nähdä syövän tunnusmerkkien kautta fenotyypin muovautuvuutena tai epigeneettisenä uudelleenohjelmointina ilman mutaatioita^{3,9}.

Meioottisten geenien uudelleen ilmentyminen syövässä ei näytä kuitenkaan johtavan täydelliseen meioottiseen jakoon, vaan proteiinien ilmentyminen häiritsee virheetöntä solunjakautumista³³. Esimerkiksi synaptonemaalisen kompleksin proteiinien uudelleen ilmentyminen on yleistä syövässä, sillä kromosomien virheellinen erottautuminen ja tästä seuraava aneuploidia aiheuttaa genomista epävakautta³³. Synaptonemaalisen kompleksin proteiineja ja syöpä-sukusoluantigeeneja ovat esimerkiksi SYCP3 ja TEX12, joita käsitellään seuraavissa kappaleissa tarkemmin.

4.2.1 Homologisen rekombinaation häiriöt ja SYCP3

Homologinen rekombinaatio on yksi tärkeimmistä DNA:n kaksoisjuosteen katkoksen korjausmekanismeista mitotoottisissa soluissa³⁶. Ongelmat homologisessa rekombinaatiossa ovat yhteydessä lisääntyneeseen syöpäriskiin. Homologisessa rekombinaatiossa toimivien proteiinien, kuten BRCA1 ja BRCA2 -geenien toiminnan puuttuminen (loss of function) on yhteydessä suurempaan riskiin sairastua erityisesti munasarjasyöpään, eturauhassyöpään, rintasyöpään ja haimasyöpään³⁷. Kuitenkin vain noin viidessä prosentissa syövästä on havaittu synnyntäminen geenivirhe BRCA1 ja/tai BRCA2 -geeneissä³⁷. On kiinnostavaa, että suurempi osa kasvaimista edustavat niin kutsuttua BRCAness-fenotyyppiä³⁷. BRCAness jäljittelee BRCA1 ja BRCA2 -geenien toiminnan puuttumisen mutaatiota, mutta sporadisissa syövässä BRCA geenien mutaation sijaan toiminnan puuttuminen tapahtuu muiden mekanismien kautta³⁸.

Synaptonemaalisen kompleksin proteiineihin kuuluu meioosispesifinen SYCP3, jolla on keskeinen tehtävä paternaalisten ja maternaalisten kromosomien pariutumisessa synapsin aikana³⁹. SYCP3-proteiini ilmentyy poikkeuksellisesti myös syövässä³⁹. SYCP3-proteiinin ilmentymisen on osoitettu estävän mitotoottisissa soluissa tapahtuvaa BRCA2-välitteistä homologisen rekombinaation

korjausmekanismia ³⁹. Syöpä-sukusoluantigeeni SYCP3 heikentää BRCA2-välitteistä homologista rekombinaatiota mitoottisissa soluissa aiheuttaen genomista epävakausta ilman mutaatiota itse BRCA2-geenissä ³⁹. SYCP3:n poikkeava ilmentyminen somaattisissa soluissa indusoi BRCAness-fenotyyppiä, jossa havaitaan häiriöitä DNA:n kaksoisjuosteen korjausmekanismeissa ^{38,39}.

4.2.2. Sentrosomien monistuma ja TEX12

Homologisen rekombinaation häiriöiden lisäksi myös muutokset sentrosomien toiminnassa voivat lisätä genomista epävakausta. Sentrosomit ovat mikrotubulusten organisointikeskuksia, jotka säätelevät solun liikkuvuutta, tarttumista, polaarisuutta ja organisoivat tumasukkulaa. Monissa syövässä havaitaan poikkeavaa tumasukkulaa järjestäytymistä, joka voi olla yhteydessä genomiseen epävakauteen. Ylimääräiset tai virheelliset sentrosomit voivat aiheuttaa poikkeuksellisia solujakautumisia. ⁴⁰

Synaptonemaalisen kompleksin proteiinien on yleisesti ajateltu toimivan ainoastaan synaptonemaalisisissa kompleksissa, mutta on havaittu proteiineja, jotka ilmentyvät myös sentrosomeissa. TEX12 on synaptonemaalisen kompleksin proteiini, jonka osoitettiin lokalisoituvan synaptonemaalisen kompleksin lisäksi myös sentrosomeihin meioottisissa soluissa ja myös sellaisissa mitoottisissa soluissa, jotka ilmentävät poikkeuksellisesti TEX12-proteiinia. TEX12 lokalisoitumisen sentrosomeihin on näytetty tapahtuvan riippumatta muista synaptonemaalisen kompleksin proteiineista. TEX12 on syöpä-sukusoluantigeeni, jonka poikkeava ilmentyminen somaattisissa soluissa on yhteydessä sentrosomien monistumaan, genomiseen instabiliteettiin ja huonompaan ennusteeseen syövässä. Lisäksi joidenkin syöpäsolujen jakautuminen on osoitettu olevan riippuvaista TEX12-proteiinista. ⁴¹

4.3 Sukusolujen esisolut

4.3.1 Sukusolujen esisolujen ja syöpäsolujen yhteneväisyydet

Sukusolujen esisolut eli primordiaalit kantasolut (PGC) määritellään proksimaalisessa epiblastissa ensimmäisten kahden viikon aikana ihmisen alkionkehityksessä⁴². Seuraavan kolmen viikon aikana nämä PGC:t jakautuvat useita kertoja mitoottisesti kulkeutuessaan alkusuolen kautta kohti sukupienaa³.

Mitä tulee solujen invasiivisuuteen ja elimistössä kulkeutumiseen, on erityisen kiinnostavaa, että PGC:lla ja syöpäsoluilla on hyvin samankaltaisia ominaisuuksia. Pahanlaatuinen kasvain määritellään sen kyvyn mukaan tunkeutua läheisiin kudoksiin, ja mahdollisesti myöhemmin lähettää etäpesäkkeitä kaukaisempiin kudoksiin⁴³. Metastaasi eli etäpesäke tarkoittaa syöpäsolujen kasvua kauempana elimistössä alkuperäisestä kasvaimesta⁴³. Metastaasi on syövän lopullinen ja letaali ilmentymä⁴³. Juuri metastaasit, ei primäärikasvaimet, aiheuttavat valtaosan syöpäpotilaiden kuolemista⁴³. Niin ikään PGC:t kulkeutuvat syöpäsolujen tapaan invasiivisesti useiden kudosten läpi³. PGC:t kulkeutuvat alkusuolesta kehittyvien hermokimppujen (neural fibre) ja dorsaalisen suoliliepeen kautta sukupienaan.³

Kun kiinteä primäärikasvain muodostaa etäpesäkkeen, tapahtuu epiteeli-mesenkyymitransitio (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)⁴⁴. Syöpäsolujen lisäksi PGC:llä on kyky käydä läpi EMT, kulkeutua elimistössä ja implantoitua kohdekudokseen mesenkyymi-epiteelitransition (MET) avulla³. Vaikka EMT ja MET eivät ole sukusoluspesifisiä prosesseja, niiden keskeinen tehtävä ja välttämättömyys sekä sukusoluissa että syöpäsoluissa osoittaa vahvaa samankaltaisuutta syöpäsolujen ja sukusolujen biologiassa³.

4.3.1 PGC-kaltaiset kasvainsolut maksametastaasissa

PGC-kaltaisten kasvainsolujen osoitettiin olevan solutyyppejä, joka indusoi maksan etäpesäkkeen kasvun erilaisissa hiirimalleissa ja syngeneisissä kasvainmalleissa. Koska maksametastaasin aloittaneet solut muistuttivat morfologialtaan primordiaalisia kantasoluja, ilmensivät lukuisia sukusolumerkkiaineita ja omasivat samankaltaisen säätelyverkoston kuin PGC:t, niitä kutsuttiin

PGC-kaltaisiksi kasvainsoluiksi. PGC-kaltaisten kasvainsolujen osoitettiin kolonisoivan erityisesti maksaa ja munasarjoja. ⁴⁵

Solujen PGC-kaltaiset ominaisuudet havaittiin lymfooman kehittäneistä p53^{-/-} hiiristä, joille oli kehittynyt mikrometastaaseja maksaan. Havaitun solupopulaation morfologia muistutti vahvasti PGC:n ominaisuuksia. PGC:t omaavat ovaalin muodon, niillä on suuri tuman ja soluliman suhde, solut pakkautuvat yhteen ja niillä on taipumus muodostaa tiiviitä solu-soluliitoksia migraation alkuvaiheessa, mutta erottua toisistaan saapuessaan sukupiensa. ⁴⁵

PGC-kaltaisten kasvainsolujen havaittiin muodostavan mikrometastaaseja maksaan, ja myöhemmin ne erilaistuivat somaattisiksi soluiksi, jotka muodostavat makroskooppisen metastaasin. Lisäksi PGC-kaltaisten solujen osoitettiin ilmentävän runsaasti erilaisia geenejä, jotka osallistuvat immuunipuolustuksen supressioon. ⁴⁵

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että lääkehoidon kohdistaminen PGC-kaltaisiin kasvainsoluihin voisi olla mahdollinen menetelmä maksametastaasien hoitamiseksi. PGC-kaltaisten kasvainsolujen kontribuutio maksametastaasien syntymisessä antaa tukea sukusoluspesifisten tekijöiden ja ominaisuuksien merkityksestä syövän kehityksessä, sillä tutkimuksessa kuvattu syövän etäpesäkkeiden muodostus muistuttaa PGC:n kulkeutumista ja invaasiota.

4.4 piRNA:t ja PIWI-proteiinit

4.4.1 piRNA:t ja PIWI-proteiinit sukusoluissa

piRNA:t ovat pieniä ei-koodaavia RNA-molekyylejä, jotka löydettiin 2001 banaanikärpäsestä (*Drosophila melanogaster*) ⁴⁶. piRNA-molekyylejä löydettiin niin ikään ihmisestä, hiirestä ja rotasta ⁴⁷. 25-35 nukleotidiä pitkien piRNA-molekyylien havaittiin olevan rajoittuneita lähinnä sukusoluihin nisäkkäissä ja kärpäsissä ja niiden on osoitettu olevan keskeisiä biologisissa prosesseissa, kuten transposonien hiljentämisessä ⁴⁸⁻⁵⁰. piRNA-molekyylit vuorovaikuttavat Argonaute-proteiiniperheeseen kuuluvien PIWI-proteiinien kanssa ^{47,51}.

4.4.2 piRNA:t ja PIWI-proteiinit syövässä

Monissa syöpätyypeissä on havaittu säätelyhäiriöitä piRNA-molekyyleissä ja PIWI-proteiineissa. Vaikka tutkimuksia piRNA-molekyyleistä syövässä julkaistaan yhä enemmän, on vielä toistaiseksi jäänyt epäselväksi ovatko piRNA-molekyylien säätelyhäiriöt syövän synnylle primäärinen syy vai tapahtuvatko häiriöt syövän seurauksena.⁵²

Sen sijaan, PIWI-proteiinien on osoitettu edistävän syöpää. PIWIL1 ilmentyminen on runsasta muun muassa mahasyövän kudoksissa ja solulinjoissa. PIWIL1-geenin poiston osoitettiin merkittävästi vähentävän mahasyövän solujen jakautumista, kulkeutumista ja metastasointia. PIWIL1 osoitettiin välittävän mahasyövässä onkogeenisia toimintoja ilman piRNA-molekyylejä. Löydös oli erityisen kiinnostava, sillä PIWI-proteiinien toiminta sukusoluissa on piRNA-riippuvaista, mutta syöpäsoluissa PIWIL1 onkogeeniset ominaisuudet eivät muuttuneet, vaikka piRNA-molekyylien toiminta oli kumottu.⁵³

4.5 RNA säätely

4.5.1. RNA:ta sitovat proteiinit ja RNP-rakeet

RNA:ta sitovat proteiinit (RNA-binding proteins, RBPs) säätelevät transkripteja niiden koko elämänsyklin ajan synteesistä hajotukseen saakka⁵⁴. RBP:t voivat tunnistaa satoja transkripteja ja näin ollen muodostaa laajoja säätelyverkostoja solujen homeostasian säilyttämiseksi⁵⁵. RBP:t ohjaavat tumassa tapahtuvaa RNA:n prosessointia, kuten silmukointia, CAP-rakenteen lisäämistä, polyadenylaatiota ja modifikaatioita⁵⁵. RBP:t ohjaavat solulimassa lähetti-RNA:n kohtaloa esimerkiksi säätelämällä sen lokalisaatiota, translaatiota ja hajotusta⁵⁵.

Ribonukleoproteiinirakeet (RNP granules) ovat kalvottomia rakenteita, jotka muodostuvat erilaisten RNA-molekyylien ja RNA:ta sitovien proteiinien yhteenliittymästä. Somaattisissa soluissa esiintyviä RNP-rakeita ovat esimerkiksi prosessointikappale (processing-body) ja stressirake (stress granule)⁵⁶. Somaattisten solujen lisäksi, myös sukusoluissa esiintyy RNP-rakeita.

4.5.2 Iturakeet

Miehen sukusolujen erilaistumisen aikana solulimassa esiintyy kalvottomia RNP-rakeita, joita kutsutaan sukusoluissa iturakeiksi (germ granules) ⁵⁷. Näiden sukusoluspesifisten iturakeiden tiedetään osallistuvan RNA:n lokalisoitumisen, vakauden ja translaation säätelyyn ⁵⁷. Lisäksi iturakeet osallistuvat pienten ei-koodaavien RNA-molekyylien tuottamiseen ja toimintaan ⁵⁷. Iturakeet ovat tärkeitä erityisesti piRNA-molekyylien biosynteesille ja toiminnalle ⁵⁷. CB (chromatoid body) ja IMC (intermitochondrial cement) ovat parhaiten kuvattuja iturakeita ⁵⁷. Sukusoluspesifinen DDX4 (dead box helicase 4) on tunnettu iturakeiden merkkiaine. DDX4 on hyvin konservoitunut ATP-riippuvainen RNA-helikaasi ^{58,59}. Uroshiirellä DDX4-geenin deleetio johtaa hedelmättömyyteen, sillä spermatogeneesi pysähtyy ennen meioosia ⁶⁰.

Miesten sukusolujen erilaistumisen aikana transkriptomi on poikkeuksellisen monipuolinen. Transkriptomi pitää sisällään paljon erilaisia ei-koodaavia RNA-molekyyliä geenien välisiltä alueilta. Kompleksisen transkriptomin säätely vaatii erityisiä transkription jälkeisiä mekanismeja, jotka takaavat transkripteille niille määritellyn kohtalon. Iturakeet toimivat juuri RNA:n lokalisaation, vakauden ja translaation säätelyssä. ⁵⁷

Spermatogeneesin myöhemmissä vaiheissa kromatiinin histonit korvataan protamiineilla, jolloin kromatiini pakkautuu tiiviiksi ja transkriptio pysähtyy. Koska spermatogeneesin myöhäisemmän vaiheen erilaistuvat sukusolut ovat transkriptionaalisesti inaktiivisia, näiden solujen erilaistumiseen tarvittavat geenit ovat transkriptoitu jo aiemmin ja translaatio on vaimennettu. Kompleksisen transkriptomin koordinaation kannalta on varsin kiinnostavaa, että suurin RNP-rae (chromatoid body) ilmenee miesten sukusolujen solulimassa juuri silloin, kun geenien ilmentymisen taso ja kompleksisuus on huipussaan. ⁵⁷

4.5.3 RNA-säätely syövässä

Säätelyhäiriöt RBP:n ilmentymisessä voivat toimia mekanistisina ajureina monissa syövän tunnusmerkeissä säätelemällä syövän syntymistä estäviä tai edistäviä transkripteja ⁵⁵. Solujen transformaatioissa ja syövän kehittymisen eri vaiheissa muutokset transkriptiossa ja translaatioissa johtaa kompleksiseen transkriptomiin ⁶¹. Syöpäsolujen monimuotoinen transkriptomi edistää RNP-

rakeiden muodostumista, mikä parantaa syöpäsolujen mukautumiskykyä olosuhteisiin ja näin ollen syövän kasvua ja leviämistä ⁶¹.

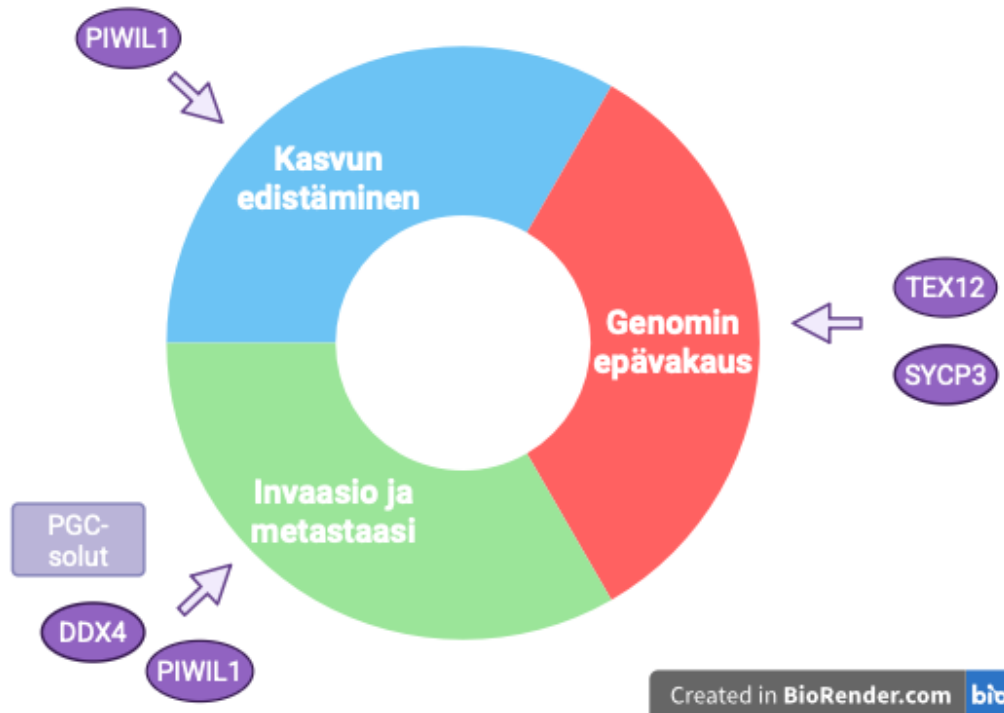
4.5.4 Iturakeiden kaltaiset rakenteet ja DDX4

RNP-rakeiden kaltaisia rakenteita on osoitettu esiintyvän myös syöpäsoluissa. Olotu ym. osoittivat, että sukusoluspesifinen RNA-helikaasi DDX4 muodostaa lukuisissa ihmisen syöpäkasvaimissa iturakeiden kaltaisia soluliman RNP-komplekseja. Lisäksi voitiin osoittaa, että DDX4-rakeiden ilmentyminen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövässä on yhteydessä huonompaan potilasennusteeseen. Eturauhassyövässä DDX4-rakeiden ilmentyminen oli yhteydessä korkeampaan histologiseen luokitteluun. ⁶²

DDX4-rakeiden ilmentymistä ei kuitenkaan havaittu kaksikulotteisissa syöpäsoluviljelmissä. Iturakeiden kaltaisia rakenteita havaittiin muodostuvan ainoastaan, kun syöpäsolut ovat syövän mikroympäristöä muistuttavassa kolmiulotteisessa ympäristössä. Onkin erityisen kiinnostavaa, että vaikka yhdessä kerroksessa kasvatetut syöpäsolut eivät muodostaneet DDX4-rakeita, translaation inhibiittorilla käsitellyt solut muodostivat huomattavia rakeita. Tämä havainto edelleen vahvistaa ehdotusta, jonka mukaan DDX4-rakeet ovat yhteydessä solujen stressiin. Syövän mikroympäristössä stressiä aiheuttaa hapen ja ravinteiden puute. ⁶²

DDX4-geenin poisto syöpäsoluista muutti proteiinien ilmentymisen tasoa useissa geneeissä, jotka osallistuvat syövän invasiivisuuteen ⁶². Muutoksia proteiinin ilmentymistasoissa havaittiin muun muassa kadheriiniperheeseen kuuluvan CDH6-proteiinin osalta, jonka on aiemmissa tutkimuksissa osoitettu edistävän metastasointia ⁶³.

Miehen erilaistuvien sukusolujen tapaan syöpäsoluilla havaitaan laaja-alaista transkriptiota. Syöpäsolujen monipuolisessa transkriptomissa havaitaan laajaa ei-koodaavan genomin ilmentymistä ⁶⁴. On spekuloitu, että DDX4-rakeiden muodostuminen syövässä olisi keino tulla toimeen monipuolisen transkriptomin aiheuttamien säätelyhaasteiden kanssa ⁶².



Kuva 2. Tässä tutkielmassa käsitellyt sukusoluspesifiset tekijät syövän tunnusmerkeissä. PIWIL1 edistää syöpäsolujen jakautumista ja metastasointia. Niin ikään DDX4 on osoitettu edistävän invasiota ja metastasointia. PGC-solut muistuttavat syöpäsoluja solujen kulkeutumisen ja invasiivisuuden osalta. TEX12 ja SYCP2 aiheuttavat genomin epävakautta.

5 Sukusoluspesifisten tekijöiden kliininen merkitys syövässä

5.1 Syöpä-sukusoluantigeenien rajoittunut ilmentyminen

Syöpä-sukusoluantigeenien rajoittunut ilmentyminen vain syöpäsoluissa ja sukusoluissa tekee niistä kiinnostavan syövän immunoterapeuttisen lääkevaikutuskohteen⁶⁵. Veri-kives-esteen vuoksi syöpä-sukusoluantigeenit ovat immunogeenisiä tuumoriin liittyviä antigeenejä (TAA) ja siten myös optimaalisia kohteita terapeuttisille syöpärokotteille². Immunoterapeuttisen potentiaalin lisäksi, syöpä-sukusoluantigeenejä voidaan hyödyntää ennustavina tai diagnostisina biomerkkiaineina. Jotkin runsaasti kasvaimissa ilmennetyt syöpä-sukusoluantigeenit ovat yhteydessä syövän levinneisyyteen ja potilaan ennusteeseen⁴.

Melanoomassa, munasarjasyövässä, maksasyövässä ja keuhkosyövässä ilmennetään runsaasti syöpä-sukusoluantigeenejä, kun taas rintasyövässä ja eturauhassyövässä syöpä-sukusoluantigeenejä

ilmennetään kohtalaisen paljon ⁴. Haimasyövässä, munuaissyövässä ja paksusuolisyövässä syöpä-sukusoluantigeenejä ilmennetään vain vähän ².

5.2 Biomerkkiaineet

MAGE-A1 on yksi esimerkki lupaavasta prognostisesta biomerkkiaineesta. 197 potilaan kohortissa MAGE-A1 ilmentyminen oli suurempaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomassa kuin normaalissa ruokatorven kudoksessa (73.6% vs. 5.6%). MAGE-A1 ilmentyminen ruokatorven levyepiteelikarsinoomassa oli yhteydessä lyhyempään elossaoloaikaan. ⁶⁶

Tässä tutkielmassa aiemmin kuvattujen DDX4-rakeiden ilmentyminen pään ja kaulan alueen syövässä voisi potentiaalisesti toimia prognostisena biomerkkiaineena. DDX4-rakeiden ilmentyminen oli yhteydessä kasvaimen kokoon, syövän uusiutumiseen ja huonompaan eloonjäämisasteeseen. ⁶²

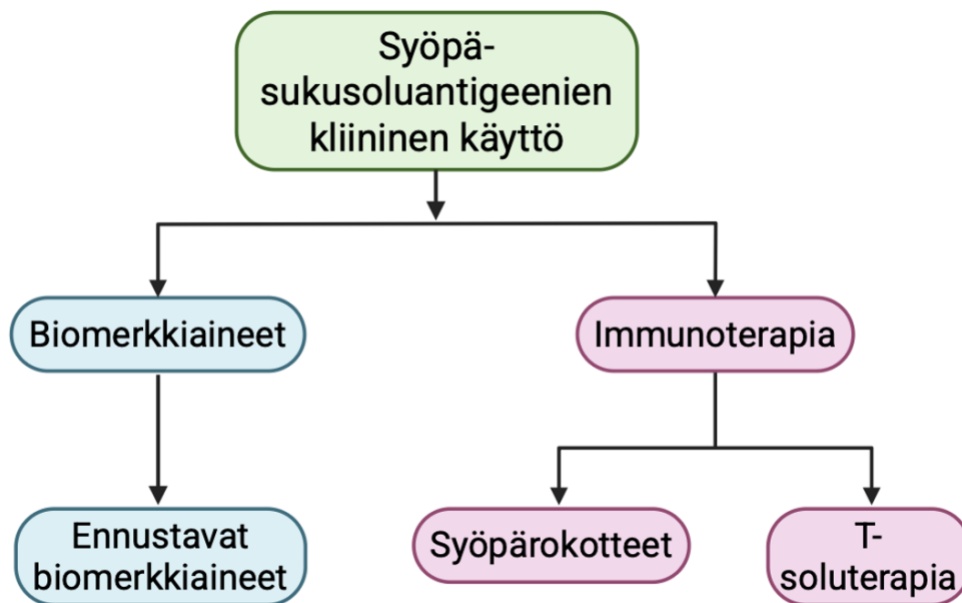
5.3 Immunoterapia

Syöpä-sukusoluantigeeneihin kohdistettuun immunoterapiaan kuuluu muokattujen T-solureseptoreiden T-soluterapia, kimeeristen antigeenireseptori- (CAR) T-solujen terapia ja syöpärokotteet. ²

T-soluterapiassa siirretään potilaaseen uudelleenohjattuja potilaan T-soluja, jotka aiheuttavat immuunivasteen tunnistaessaan kasvaimen liittyviä antigeenejä (TAA). T-soluterapia voidaan jakaa kahteen kategoriaan, muokattuihin T-solureseptoreihin ja kimeerisiin antigeenireseptori (CAR) T-soluihin. ⁶⁷

Syöpärokotteet stimuloivat kasvainspesifistä immuunivastetta tuomalla kasvaintigeenejä antigeenejä esitteleville soluille (antigen-presenting cells, APCs). Syöpärokotteet indusoivat kasvaimen vastaista immunitettia. Lisäksi syöpärokotteet estävät kasvaimen kasvua, kasvaimen uudistumista ja leviämistä. Niin ikään lukuisia syöpä-sukusoluantigeeneihin perustuvia syöpärokotteita on kehitteillä. DNA-rokotteita, lähetti-RNA-rokotteita ja peptidirokotteita, on kohdennettu syöpä-sukusoluantigeeneihin. ^{2,4}

Syöpä-sukusoluantigeeneihin perustuvien immunoterapioiden tulokset ovat prekliinisissä tutkimuksissa olleet lupaavia, mutta erityisesti riittävän tehokkuuden saavuttaminen kliinisissä kokeissa on ollut haasteellista. Tehokkuuteen vaikuttaa heikko immunogeenisyys, kasvaimen heterogeenisyys, kasvaimen muuttunut mikroympäristö ja immuunijärjestelmän tarkastuspisteiden ilmentyminen.^{2,4}



Kuva 3. Syöpä-sukusoluantigeenien kliininen merkitys. Syöpä-sukusoluantigeenit ovat kiinnostavia immunoterapian lääkevaikutuskohteita, sillä niitä ilmentetään vain syöpäsoluissa ja sukusoluissa. Lisäksi jotkin syöpä-sukusoluantigeenit ovat potentiaalisia biomerkkiaineita.

6 Yhteenveto ja johtopäätökset

6.1 Sukusoluspesifisten tekijöiden merkitys syövässä

Tässä tutkielmassa perehdyttiin erilaisiin sukusoluspesifisiin tekijöihin ja niiden ilmentymiseen syövässä. Tutkielmassa käsiteltiin syöpäsolujen ja sukusolujen samankaltaisuuksia biologisissa ilmiöissä. Niin ikään valotettiin syöpä-sukusoluantigeenien kliinistä merkitystä.

Syöpä-sukusoluantigeenit ovat sukusoluspesifisiä tekijöitä, joiden on havaittu ilmentyvän sukusolujen lisäksi syövässä². Veri-kives-esteen vuoksi syöpä-sukusoluantigeenit ovat immunogeenisiä ja niiden voidaan luokitella kuuluvan kasvaimen liittyviin antigeeneihin (TAA)².

Syöpä-sukusoluantigeenien immunogeenisyys antaa niille merkittävän immunoterapeuttisen potentiaalin lääkekehitykseen². Eräät syöpä-sukusoluantigeenit ovat potentiaalisia biomerkkiaineita, sillä niiden ilmentyminen on yhteydessä syövän levinneisyyteen ja potilaan ennusteeseen⁴. Tähän kirjallisuuskatsaukseen valitut sukusoluspesifiset tekijät liittyvät syövän tunnusmerkkeihin, kuten metastasointiin ja invaasioon, genomien epävakauten ja kasvun edistämiseen⁹.

TEX12 ilmentyminen somaattisissa soluissa on yhteydessä sentrosomien monistumaan, genomiseen epävakauten ja huonompaan ennusteeseen syövässä⁴¹. SYCP3 heikentää BRCA2-välitteistä homologista rekombinaatiota mitoottisissa soluissa aiheuttaen genomista epävakautta³⁹. PGC:n ja syöpäsolujen yhteneväisyyksiä valotettiin EMT:n, solujen kulkeutumisen ja invaasion näkökulmasta. Niin ikään PGC-kaltaisten kasvainsolujen osoitettiin olevan solutyypin, joka indusoi maksan etäpesäkkeen kasvua erilaisissa hiirimalleissa ja syngeneisissä kasvainmalleissa⁴⁵. DDX4:n on osoitettu muodostavan ihmisen syöpäkasvaimissa iturakeiden kaltaisia RNP-komplekseja. DDX4-rakeiden ilmentyminen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövässä on yhteydessä huonompaan potilasennusteeseen. DDX4:n on yhteydessä myös syövän metastasointiin.⁶²

6.2 Tulevaisuuden tutkimus ja sukusoluspesifisten tekijöiden mahdollisuudet syövän hoidossa

Syöpä-sukusoluantigeenien tutkimusta tarvitaan lisää, sillä niiden säätelyverkostojen on osoitettu olevan varsin monimutkaisia⁶⁸. Syöpä-sukusoluantigeeneihin perustuvien immunoterapioiden tulokset ovat olleet lupaavia, mutta erityisesti riittävän tehokkuuden saavuttaminen on asettanut haasteita². Jotta syöpä-sukusoluantigeenien täysi potentiaali syövän immunoterapiassa ja biomerkkiaineina voitaisiin hyödyntää, on varsin tärkeää tutkia lisää niiden ilmentymisen ja toiminnan säätelymekanismeja.

Syöpä-sukusoluantigeenien tutkimuksen tärkeä kysymys on, aiheuttavatko syöpä-sukusolusoluantigeenit syöpää vai onko niiden ilmentyminen seuraus syövästä. Vaikka useiden syöpä-sukusoluantigeenien osalta on varsin selvää niiden merkitys syövän ajureina, useiden syöpä-sukusoluantigeenien osalta kausatiivisuus on vielä selvittämättä. On kiinnostavaa, että tässä tutkielmassa aiemmin kuvattua sooma-sukusolu-siirtymää on jopa ehdotettu yhdeksi syövän tunnusmerkiksi³.

Tulevaisuuden tutkimusten kannalta erityisen mielenkiintoista on, että geeni-ilmentymisen datasta on löydetty joukko syöpä-sukusoluantigeenejä, joita ei ilmennetä spermatogonisissa kantasoluissa (spermatogonial stem cells, SSC) ²⁰. Tällaisten syöpä-sukusoluantigeenien kohdentaminen lääkehoidolle aiheuttaisi teoriassa vain tilapäistä hedelmättömyyttä. Lisääntymisikäisten syöpäpotilaiden tulevaisuuden kannalta olisikin merkittävää tutkia lisää syöpä-sukusoluantigeenejä, joiden käyttö immunoterapian kohteina ei aiheuttaisi lopullista hedelmättömyyttä.

Sukusoluspesifiset tekijät syövässä ovat kiinnostavia erityisesti immunoterapiassa ja syövän diagnostiikassa. Tarvitaan lisää tutkimusta, jotta syöpä-sukusoluantigeenien todellinen potentiaali syövän hoidossa voitaisiin hyödyntää.

Viitteet

1. Padma, V. V. An overview of targeted cancer therapy. *Biomedicine (Taipei)* **5**, 19 (2015).
2. Shengnan, R. *et al.* Cancer testis antigen subfamilies: Attractive targets for therapeutic vaccine (Review). *Int J Oncol* **62**, 71 (2023).
3. Bruggeman, J. W., Koster, J., van Pelt, A. M. M., Speijer, D. & Hamer, G. How germline genes promote malignancy in cancer cells. *BioEssays* **45**, 2200112 (2023).
4. Fan, C. *et al.* Cancer/testis antigens: from serology to mRNA cancer vaccine. *Semin Cancer Biol* **76**, 218–231 (2021).
5. Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. & Soerjomataram, I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* **127**, 3029–3030 (2021).
6. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **74**, 229–263 (2024).
7. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. The Hallmarks of Cancer. *Cell* **100**, 57–70 (2000).
8. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
9. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* **12**, 31–46 (2022).
10. Meng, X., Sun, X., Liu, Z. & He, Y. A novel era of cancer/testis antigen in cancer immunotherapy. *Int Immunopharmacol* **98**, 107889 (2021).
11. Fan, T. *et al.* Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges and prospects. doi:10.1038/s41392-023-01674-3.
12. Simpson, A. J. G., Caballero, O. L., Jungbluth, A., Chen, Y. T. & Old, L. J. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nat Rev Cancer* **5**, 615–625 (2005).
13. Jungbluth, A. A. *et al.* Monoclonal antibody MA454 reveals a heterogeneous expression pattern of MAGE-1 antigen in formalin-fixed paraffin embedded lung tumours. *Br J Cancer* **83**, 493–497 (2000).
14. Ross, M. T. *et al.* The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* **205** 434:7031 **434**, 325–337 (2005).
15. Van Der Bruggen, P. *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254**, 1643–1647 (1991).
16. Characterization of the GAGE Genes That Are Expressed in Various Human Cancers and in Normal Testis1 | Cancer Research | American Association for Cancer Research. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/59/13/3157/505257/Characterization-of-the-GAGE-Genes-That-Are>.

17. Boël, P. *et al.* BAGE: a new gene encoding an antigen recognized on human melanomas by cytolytic T lymphocytes. *Immunity* **2**, 167–175 (1995).
18. Chen, Y. T. *et al.* A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 1914–1918 (1997).
19. The SSX-2 Gene, Which Is Involved in the t(X;18) Translocation of Synovial Sarcomas, Codes for the Human Tumor Antigen HOM-MEL-401 | Cancer Research | American Association for Cancer Research. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/56/20/4766/502657/The-SSX-2-Gene-Which-Is-Involved-in-the-t-X-18>.
20. Bruggeman, J. W., Koster, J., Lodder, P., Repping, S. & Hamer, G. Massive expression of germ cell-specific genes is a hallmark of cancer and a potential target for novel treatment development. *Oncogene* *2018 37:42* **37**, 5694–5700 (2018).
21. Wang, C. *et al.* Systematic identification of genes with a cancer-testis expression pattern in 19 cancer types. *Nature Communications* *2016 7:1* **7**, 1–12 (2016).
22. Almeida, L. G. *et al.* CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens. *Nucleic Acids Res* **37**, D816–D819 (2009).
23. Dawson, M. A. & Kouzarides, T. Cancer epigenetics: From mechanism to therapy. *Cell* **150**, 12–27 (2012).
24. Kato, Y. *et al.* Role of the Dnmt3 family in de novo methylation of imprinted and repetitive sequences during male germ cell development in the mouse. *Hum Mol Genet* **16**, 2272–2280 (2007).
25. Kamimura, S. *et al.* Establishment of paternal genomic imprinting in mouse prospermatogonia analyzed by nuclear transfer. *Biol Reprod* **91**, 1–12 (2014).
26. M, H. C., F, R. F., W I molec Bioi, S. C., Feinberg, A. P. & Vogelstein, B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* *1983 301:5895* **301**, 89–92 (1983).
27. Smet, C. De, Lurquin, C., Lethé, B., Martelange, V. & Boon, T. DNA Methylation Is the Primary Silencing Mechanism for a Set of Germ Line- and Tumor-Specific Genes with a CpG-Rich Promoter. *Mol Cell Biol* **19**, 7327–7335 (1999).
28. De Smet, C. *et al.* The activation of human gene MAGE-1 in tumor cells is correlated with genome-wide demethylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **93**, 7149–7153 (1996).
29. Karpf, A. R. & Jones, D. A. Reactivating the expression of methylation silenced genes in human cancer. *Oncogene* *2002 21:35* **21**, 5496–5503 (2002).

30. Fratta, E. *et al.* The biology of cancer testis antigens: Putative function, regulation and therapeutic potential. *Mol Oncol* **5**, 164–182 (2011).
31. Weber, J. *et al.* Expression of the MAGE-1 tumor antigen is up-regulated by the demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer Res* **54**, 1766–1771 (1994).
32. Helleday, T. Homologous recombination in cancer development, treatment and development of drug resistance. *Carcinogenesis* **31**, 955–960 (2010).
33. Sou, I. F., Hamer, G., Tee, W. W., Vader, G. & McClurg, U. L. Cancer and meiotic gene expression: Two sides of the same coin? *Curr Top Dev Biol* **151**, 43–68 (2023).
34. Bruggeman, J. W. *et al.* Tumors Widely Express Hundreds of Embryonic Germline Genes. *Cancers 2020, Vol. 12, Page 3812* **12**, 3812 (2020).
35. McFarlane, R. J. & Wakeman, J. A. Meiosis-like functions in oncogenesis: A new view of cancer. *Cancer Res* **77**, 5712–5716 (2017).
36. Hartlerode, A. J. & Scully, R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J* **423**, 157–168 (2009).
37. Turner, N., Tutt, A. & Ashworth, A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature Reviews Cancer 2004 4:10* **4**, 814–819 (2004).
38. Jay, A., Reitz, D., Namekawa, S. H. & Heyer, W.-D. Cancer testis antigens and genomic instability: More than immunology ☆☆☆. doi:10.1016/j.dnarep.2021.103214.
39. Hosoya, N. *et al.* Synaptonemal complex protein SYCP3 impairs mitotic recombination by interfering with BRCA2. *EMBO Rep* **13**, 44–51 (2012).
40. Bettencourt-Dias, M. & Glover, D. M. Centrosome biogenesis and function: centrosomes brings new understanding. *Nature Reviews Molecular Cell Biology 2007 8:6* **8**, 451–463 (2007).
41. Sandhu, S. *et al.* Centrosome dysfunction associated with somatic expression of the synaptonemal complex protein TEX12. doi:10.1038/s42003-021-02887-4.
42. Irie, N. *et al.* SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell* **160**, 253–268 (2015).
43. Gerstberger, S., Jiang, Q. & Ganesh, K. Metastasis. *Cell* **186**, 1564–1579 (2023).
44. Dongre, A. & Weinberg, R. A. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology 2018 20:2* **20**, 69–84 (2018).
45. Liu, C. *et al.* Identification of primordial germ cell-like cells as liver metastasis initiating cells in mouse tumour models. *Cell Discov* **6**, 15 (2020).

46. Aravin, A. A. *et al.* Double-stranded RNA-mediated silencing of genomic tandem repeats and transposable elements in the *D. melanogaster* germline. *Curr Biol* **11**, 1017–1027 (2001).
47. Girard, A., Sachidanandam, R., Hannon, G. J. & Carmell, M. A. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins. *Nature* 2006 442:7099 **442**, 199–202 (2006).
48. Aravin, A. A., Hannon, G. J. & Brennecke, J. The Piwi-piRNA pathway provides an adaptive defense in the transposon arms race. *Science (1979)* **318**, 761–764 (2007).
49. Brennecke, J. *et al.* Discrete Small RNA-Generating Loci as Master Regulators of Transposon Activity in *Drosophila*. *Cell* **128**, 1089–1103 (2007).
50. Ozata, D. M., Gainetdinov, I., Zoch, A., O’Carroll, D. & Zamore, P. D. PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions. *Nature Reviews Genetics* 2018 20:2 **20**, 89–108 (2018).
51. Brennecke, J. *et al.* Discrete small RNA-generating loci as master regulators of transposon activity in *Drosophila*. *Cell* **128**, 1089–1103 (2007).
52. Garcia-Borja, E. *et al.* REVIEW Open Access Critical appraisal of the piRNA-PIWI axis in cancer and cancer stem cells. *Biomark Res* **12**, 15 (2024).
53. Shi, S., Yang, Z. Z., Liu, S., Yang, F. & Lin, H. PIWIL1 promotes gastric cancer via a piRNA-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 22390–22401 (2020).
54. Corley, M., Burns, M. C. & Yeo, G. W. How RNA-Binding Proteins Interact with RNA: Molecules and Mechanisms. *Mol Cell* **78**, 9–29 (2020).
55. Bertoldo, J. B., Müller, S. & Hüttelmaier, S. RNA-binding proteins in cancer drug discovery. *Drug Discov Today* **28**, 103580 (2023).
56. Banani, S. F., Lee, H. O., Hyman, A. A. & Rosen, M. K. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2017 18:5 **18**, 285–298 (2017).
57. Lehtiniemi, T. & Kotaja, N. Germ granule-mediated RNA regulation in male germ cells. *Reproduction* **155**, R77–R91 (2018).
58. Onohara, Y., Fujiwara, T., Yasukochi, T., Himeno, M. & Yokota, S. Localization of mouse vasa homolog protein in chromatoid body and related nuage structures of mammalian spermatogenic cells during spermatogenesis. *Histochem Cell Biol* **133**, 627–639 (2010).
59. Fujiwara, Y. *et al.* Isolation of a DEAD-family protein gene that encodes a murine homolog of *Drosophila vasa* and its specific expression in germ cell lineage. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**, 12258–12262 (1994).
60. Tanaka, S. S. *et al.* The mouse homolog of *Drosophila Vasa* is required for the development of male germ cells. *Genes Dev* **14**, 841 (2000).

61. Lavalée, M., Curdy, N., Laurent, C., Fournié, J. J. & Franchini, D. M. Cancer cell adaptability: turning ribonucleoprotein granules into targets. *Trends Cancer* **7**, 902–915 (2021).
62. Olotu, O. *et al.* Germline-specific RNA helicase DDX4 forms cytoplasmic granules in cancer cells and promotes tumor growth. *Cell Rep* **43**, 114430 (2024).
63. Zhao, Z. *et al.* High expression of oncogene cadherin-6 correlates with tumor progression and a poor prognosis in gastric cancer. *Cancer Cell Int* **21**, 1–9 (2021).
64. Adnane, S., Marino, A. & Leucci, E. LncRNAs in human cancers: signal from noise. *Trends Cell Biol* **32**, 565–573 (2022).
65. Kolaseri, D., Fanqi, K., Kenneth, B., Lucas, G. & Baxter, K. ImmunoTargets and Therapy Cancer testis antigen and immunotherapy. 11–19 (2013) doi:10.2147/ITT.S35570.
66. Yu, Y. *et al.* Expressions of melanoma-associated antigen A1 as a prognostic factor in Chinese patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **29**, 510–516 (2019).
67. Cohen, A. D. CAR T Cells and Other Cellular Therapies for Multiple Myeloma: 2018 Update. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* e6–e15 (2018) doi:10.1200/EDBK_200889/ASSET/CD4F84E2-74DD-435B-B183-023025BD7F8E/ASSETS/IMAGES/LARGE/EDBK_200889_TABLE1.JPG.
68. Zhao, J., Wang, Y., Liang, Q., Xu, Y. & Sang, J. MAGEA1 inhibits the expression of BORIS via increased promoter methylation. *J Cell Sci* **132**, (2019).