

Elisa Närvä

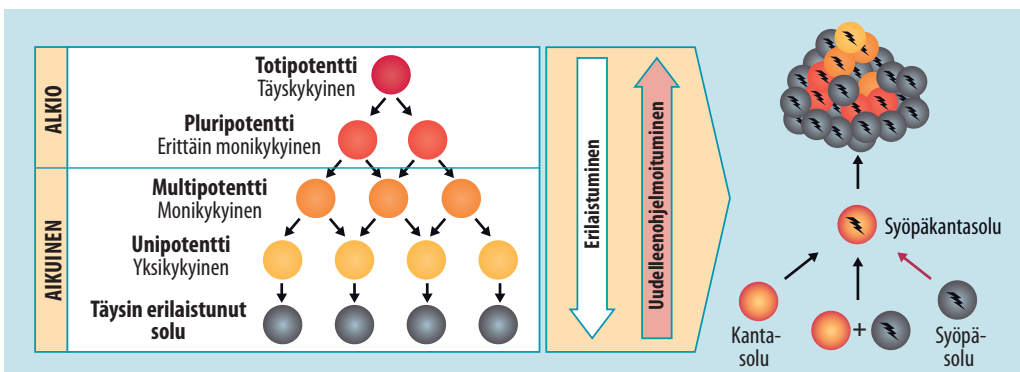
Onko syövän kantasolujen kliininen tunnistaminen vieläkin mahdotonta?

Osa syöpäsoluista kykenee hyödyntämään kantasoluille ominaisia piirteitä. Näihin kuuluvat uusiutumiskyky, mahdollisuus erilaistua sekä suurentunut lääkeresistenssi. Syöpäkantasolut kykenevät muodostamaan uuden kasvaimen yksittäisestä solusta, millä arvelaan olevan ratkaiseva merkitys etäpesäkkeiden muodostumisessa sekä syövän uusiutumisessa kemoterapian ja säteilytyksen jälkeen. Syöpäkantasoluihin kohdistuvilla hoidoilla uskotaan olevan ratkaiseva merkitys tulevaisuuden syöpähoidoissa. Ensiarvoista on kuitenkin kehittää tunnistusmenetelmiä syöpäkantasolujen mittaamiseksi potilasnäytteistä. Käytettävät testimenetelmät taipuvat 30 vuoden tutkimustyöstä huolimatta huonosti kliiniseen diagnosointiin. Tämä johtunee siitä, että syöpäkantasolujen tunnistaminen ei ole yksiselitteistä, vaan valitun menetelmän tulisi solujen suuren muuntautumiskyvyn vuoksi tunnistaa useita erilaisia kantasolutyyppejä. Tilanne saattaa kuitenkin muuttua lähitulevaisuudessa uusien monimerkkiainemenetelmien myötä.

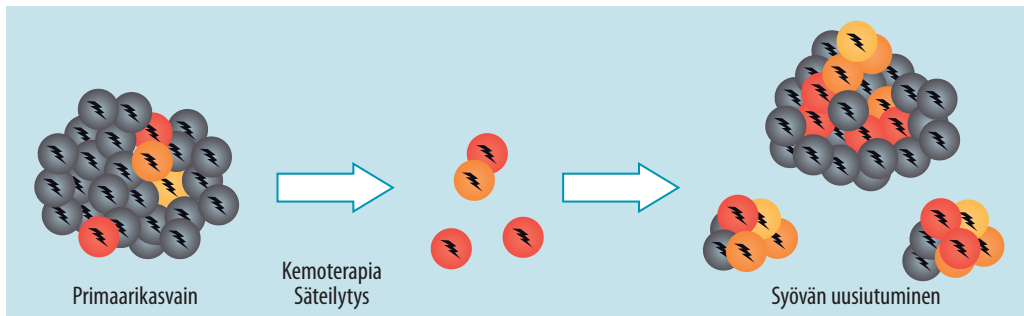
Elimestössämme esiintyy useita erilaisia kantasoluja, jotka voidaan luokitella erilaistumiskykynsä perusteella (KUVA 1). Hedelmöittymisen jälkeen esiintyvät kantasolut ovat täyskykyisiä. Nämä totipotentialit solut voivat muodostaa kaikki elimistömme solut sekä sikiön ulkopuoliset istukan rakenteet. Muutamassa päivässä kehittyä alkiorakkula, jonka sisäsolumassan solut ovat erittäin monikykyisiä kantasoluja. Näistä pluripotenteista soluista

kehittyy uusi yksilö ja jokainen 200 erilaisesta solutyypistämme. Aikuisessa yksilössä esiintyy enää vain yhden kudoksen toimintaa ylläpitäviä monikykyisiä kantasoluja (esimerkiksi veren kantasolut) sekä yksikykyisiä kantasoluja (esimerkiksi ihon epidermaaliset kantasolut).

Aikaisemmin ajateltiin, että kertaalleen erilaistumisen läpikäynyt solu ei voi koskaan saada kantasolumaisia ominaisuuksiaan takaisin. Vuonna 2007 julkaistu Nobelin palkinnon



KUVA 1. Kantasolujen luokittelu niiden erilaistumispotentiaalain mukaan sekä syöpäkantasoluja sisältävän syöpäkasvaimen kehittyminen. Uudelleenohjelmoituminen voi palauttaa jopa täysin erilaistuneen solun takaisin alkiovaiheen kaltaiseksi erittäin monikykyiseksi kantasoluksi. Kantasolujen mutatoituminen, syöpäsolujen yhdistyminen kantasolujen kanssa tai syöpäsolujen uudelleenohjelmoituminen voivat johtaa syöpäkantasolujen muodostumiseen ja niitä sisältävän kasvaimen kehittymiseen.



KUVA 2. Syöpäkantasolut ovat usein resistenssejä tavanomaisille syöpähoidoille. Syöpäkantasolut kykenevät muodostamaan uudestaan heterogeenisia kasvaimia, mikä voi johtaa syövän uusiutumiseen ja etäpesäkkeiden syntyyn.

saanut uudelleenohjelmointitekniikka on kuitenkin osoittanut, että alkion sisäsolumassassa esiintyvien kantasolutekijöiden hetkellinen yllimentäminen mahdollistaa erilaistuneen solun uudelleen ohjelmoitumisen takaisin alkiovaiheen pluripotentiksi kantasoluksi (1,2). Kantasoluista voi lukea lisää osoitteesta www.helsinki.fi/fi/projektit/kantasoluportaali.

Mitkä ovat syöpäkantasolut?

Syöpäkantasolujen olemassaolo pystyttiin todistamaan ensimmäisen kerran akuutissa myelooisessa leukemiassa vuonna 1994 (3). Tämän jälkeen syöpäkantasolujen rooli on tunnistettu lähes kaikissa kiinteissä syöpätyypeissä, kuten rinta-, keuhko-, maksa-, haima-, munasarja-, eturauhas-, maha-, pään ja kaulan alueen ja paksusuolisyyövissä, aivokasvaimissa sekä melanoomassa (4–13). Syöpäkantasoluista on julkaistu jo tuhansia tutkimusartikkeleita. Syöpäkantasolujen alkuperä oli pitkään tieteellinen tutkimushaaste. Niiden on esitetty kehittyvän mutaatioiden seurauksena elimistön normaaleista kantasoluista, kantasolun ja syöpäsolun yhteensulautumisen kautta, ituradan kantasoluista tai uudemman käsityksen mukaan syöpäsoluista alkiosignaaloinnin aktivaation kautta (**KUVA 1**) (14).

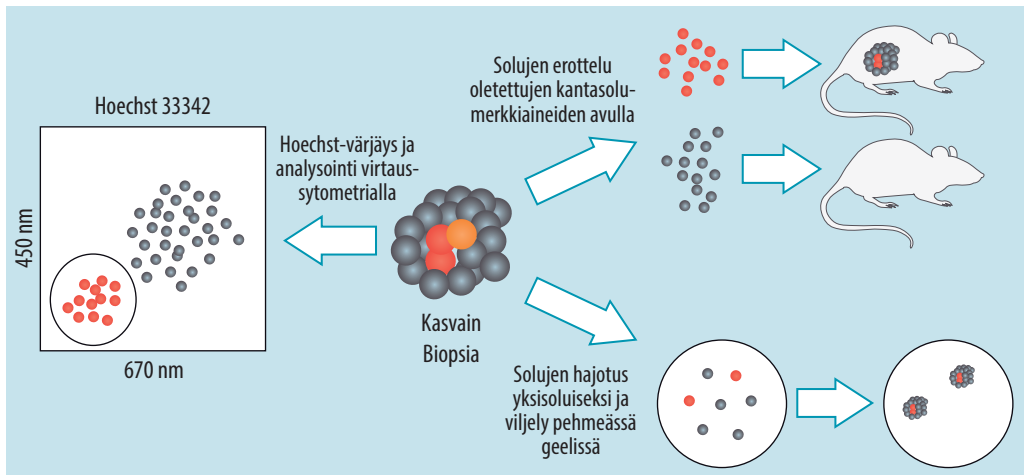
Vaikka mitään syntytapaa tuskin voidaan sulkea pois, nykyään tiedämme, että mikä tahansa elimistön solu voi palata takaisin jopa alkiovaiheen kaltaiseksi kantasoluksi ja että alkion kantasoluissa esiintyviä merkkiaineita voidaan löytää potilaan syöpänäytteestä. Syöpäkantasoluilla onkin täten suuria yhtenevyyksiä normaalien

kantasolujen kanssa. Selvin erottava tekijä ovat syöpäkantasolujen genomiset mutaatiot, kontrollin häviäminen, epigeneettiset muutokset ja joidenkin alkion kantasoluille tyypillisten merkkiaineiden ilmentyminen. Yksinkertaistettusti syöpäkantasolut ovat soluja, joissa kantasoluohjelma on käynnistynyt väärässä paikassa väärään aikaan. Syöpäkantasoluilla on siten syöpäsoluille tyypillisten ominaisuuksien lisäksi kyky erilaistua ja luoda heterogeenisiä syöpäkasvaimia (**KUVA 1**) (15,16).

Alkiosignaaloinnin aktivoituminen antaa syöpäsoluille kyvyn hallita jakaantumistaan ja selvitä ilman ympäröivän kudoksen tukea sekä resistenssin sädehoitoa ja kemoterapiaa vastaan. Lisäksi syöpäsolujen kyky muuntautua lisääntyy merkittävästi, mikä johtaa kasvaimen suureen heterogeenisuuteen. Syövän kantasolut kykenevät säätelämään solusykliään pysähtyneen (G0-vaihe), hiljaisen ja erittäin nopean kasvun välillä. Syöpäkantasolu pystyy myös muodostamaan uuden heterogeenisen kasvaimen yksittäisestä solusta. Nämä ominaisuudet selittävät osaltaan myös syöpäkantasolujen kykyä muodostaa etäpesäkkeitä ja väistää yleisimpiä kemoterapiassa käytettyjä yhdisteitä (**KUVAT 2 ja 3**) (17,18).

Miksi syöpäkantasolujen kliininen tunnistaminen on tärkeää?

Syöpäkantasolujen määrän perusteella lääkäri voi arvioida paremmin potilaan ennustetta, lääkeresistenssiä ja syövän uusiutumisen mahdollisuutta. Osa hoitomuodoista saattaa jopa lisätä syöpäkantasolujen määrää tai jopa vahvistaa



KUVA 3. Tavanomaiset tutkimusmenetelmät, joiden avulla voidaan osoittaa tai määrittää kantasolujen osuus näytteestä. Hoechst 33342 -värjäyksessä kantasolut erottuvat värjäytymättömänä solupopulaationa. Menetelmä perustuu kantasolujen aktiiviseen kykyyn erittää väriaine ulos soluista. Näyte voidaan myös hajottaa yksisoluisiksi ja jatkoviljelemällä soluja pehmeässä geelissä tai siirtämällä kantasolumerkkiainepositiiviset solut immuuniheikennettyyn hiireen. Menetelmä perustuu kantasolujen uusiutumis- ja erilaistumiskykyyn, joka johtaa uuden heterogeenisen kasvaimen muodostumiseen yksittäisestä solusta. Kantasolut on esitetty kuvassa punaisella värillä.

niiden ominaisuuksia. Täten tieto syöpäkantasolujen olemassaolosta sekä tieto eri hoitojen kyvystä eliminoida syöpäkantasoluja saattaa olla ratkaisevaa potilaan kannalta (19).

Syöpäkantasoluihin kohdentuvia hoitomuotoja kehitetään aktiivisesti. On myös huomattu, että osa jo käytössä olevista lääkkeistä kohdentuu syöpäkantasoluihinkin. Testattaviin lääkeaineisiin kuuluvat esimerkiksi Notchin, PI3K:n, AKT:n, Hedgehogen, Wnt:n, STAT3:n, CDK4/6:n, FAK:n, CXCR1:n ja Nanogin estäjät (20,21). Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) jo hyväksymien lääkkeiden tehoa syöpäkantasoluja vastaan testataan myös laajasti, joten on mahdollista, että toimivia hoitoja saadaan kliiniseen käyttöön nopeastikin. Hoitojen osalta haastavaa on kohdentaa lääkkeet pelkästään syöpäkantasoluihin niin, että normaalien kudostumien tuhoutuminen vältetään. Ratkaisu saattaa löytyä mutatoituneista kantasoluproteiineista, joita ei esiinny terveissä kudoksissa.

Miten syöpäkantasolu tunnistetaan?

Syöpäkantasolujen osuus koko kasvaimen solumäärästä on 0,05–20 % (22). Niiden tunnis-

tamiseksi on pyritty löytämään useita biomerkkiaineita, joiden avulla solut voidaan laskea ja eristää virtausytometri- tai magneettipohjaisen erottelun avulla. Kantasolujen potentiaali voidaan osoittaa hajottamalla kasvain yksisoluisiksi ja jatkoviljelemällä soluja pehmeässä geelissä tai siirtämällä kantasolumerkkiainepositiiviset solut immuuniheikennettyyn hiireen (KUVA 3) (23). Molemmat menetelmät ovat aikaa vieviä, ja niiden käyttöön liittyy paljon laboratoriodien välistä teknistä vaihtelua, jolloin tulokset ovat olleet huonosti toistettavissa.

Toinen tavanomainen menetelmä kantasolujen todentamiseen on Hoechst 33342 -värjäys, jossa kantasolut erottuvat erillisenä värjäytymättömänä sivupopulaationa (KUVA 3) (24). Nämä tavanomaiset menetelmät ovat käyttökelpoisia perustutkimuksessa, mutta kliiniseen diagnostiseen käyttöön ne soveltuvat heikosti. Nämä menetelmät eivät myöskään pysty erottamaan kudoksen normaaleja kantasoluja syöpäkantasoluista.

Vuosien tutkimustulokset ovat osoittaneet, että yksittäisen syöpäkantasolumerkkiaineen käyttöön liittyy ongelmia. Merkkiaineiden positiivisuus eli syöpäkantasolujen ominaisuudet saattavat vaihdella suuresti yksittäisen potilaan kasvaimen sisällä, primaarikasvaimen ja etäpe-

säkkeiden välillä sekä käytettyjen syöpähoitojen mukaan. Tämä johtuu kantasolujen suuresta muuntautumiskyvystä ja sen synnyttämästä heterogeenisuudesta (25). Lisäksi suurin osa käytetyistä merkkiaineista ei ole ainutlaatuisia syöpäkantasoluille, vaan niitä esiintyy myös normaaleissa aikuisen kantasoluissa ja joissakin aikuisen kudoksissa. Usean merkkiaineen yhtäaikainen tunnistaminen saattaakin olla ratkaisu tämän heterogeenisen populaation havaitsemiseen.

Syöpäkantasolumerkkiaineita tunnetaan kymmeniä, ja uusia löydetään jatkuvasti. Vaikka pitkään uskottiin, että syöpäkantasolujen merkkiaineet ovat syöpätyypispesifisiä, tutkimusten kokonaisvaltainen analysointi osoittaa tiettyjen merkkiaineiden yhtenäisen ilmenemisen (17,18). **KUVASSA 4** on listattu syöpäkantasolumerkkiaineet, jotka esiintyvät yleismaailmallisesti viidessä eniten kuolleisuutta aiheuttavassa syövässä (Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr/>). Näistä CD44, CD133, ALDH ja EpCAM ovat kaikista tunnetuimpia ja tutkituimpia. Alkiosignaalointia hallitsevien tekijöiden, kuten OCT4:n ja NANOG:n, ilmeneminen syöpäkantasoluissa on kirkastunut lähiaikoina (26). Suurin osa syöpäkantasolumerkkiaineista onkin yhteneviä alkion kantasolujen tai aikuisen normaalien kantasolujen kanssa.

Kohti kliinisiä tunnistusmenetelmiä

Vuonna 2020 julkaistuun kokoelma-artikkeliin kerättiin selviämistilastot 234 kliinisestä koikeesta, joissa oli analysoitu syöpäkantasolujen määrä potilasnäytteestä jollakin tunnetulla syöpäkantasolumerkkiaineella 17 eri syöpätyypin osalta (20). Kaikki mittaukset kyseisissä tutkimuksissa oli tehty standardoimattomilla menetelmillä tutkimuslaboratorioissa.

Meta-analyysi kaikista tutkimuksista osoitti kuitenkin selvästi, että syöpäkantasolujen suuri määrä korreloi merkittävästi huonontuneen ennusteen kanssa kaikissa syöpätyypeissä. Täten on selvää, että syövän diagnosoimista sekä uusien hoitomuotojen optimoimista varten on kehitettävä parempia diagnostisia menetelmiä syöpäkantasolujen tunnistamiseksi. Mutta mikä on paras tapa tunnistaa syöpäkantasolu?

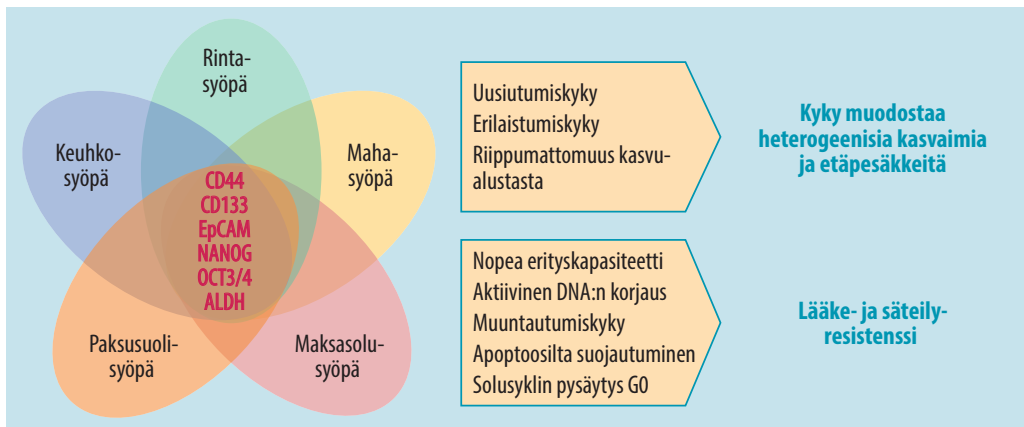
Pohjimmiltaan on tiedettävä, kykeneekö mittattava koe erottamaan jokaisen solun, joka on tai ei ole kantasolu. Kantasolut ovat heterogeenisiä, joten tehtävä on vaativa ja menetelmien kirjo laaja. Selvää on, että syöpäkantasolujen tunnistamiseksi käytetyn menetelmän täytyy pystyä mittaamaan yksittäisiä soluja. Lisäksi tiedetään, että suurin osa tunnetuista merkkiaineista on pintareseptoreita tai -sokereita, mikä vaikuttaa myös menetelmän valintaan.

Immunohistokemia. Syöpäkantasolujen tunnistaminen immunohistokemiallisesti syöpäleikkeestä on yksi tähänastisesti käytetyimmistä menetelmistä potilasnäytteissä. Käytetyimmät immunohistokemialliset merkkiaineet ovat CD44, CD133 ja ALDH1 lähes syöpätyypistä riippumatta (20). Analysoitava leike ei kuitenkaan välttämättä osu alueelle, jossa syöpäkantasoluja esiintyy, ja suurin osa tehdyistä värjäystuloksista perustuu 1–2 merkkiaineen käyttöön. Kun syöpäkantasolujen heterogeenisuus otetaan huomioon, usean merkkiaineen yhtäaikainen analysointi, esimerkiksi monivärjäys sekä usean leikkeen analysointi samasta kasvaimesta, vahvistaisi menetelmän diagnostista luotettavuutta (27).

Virtaussytometrialla voidaan analysoida yksittäisiä soluja, joten se soveltuu erinomaisesti heterogeenisen kantasolupopulaation tunnistamiseen. Virtaussytometria saattaakin nousta tärkeään osaan erityisesti verenkiertoon päässeiden syöpäkantasolujen diagnosoinnissa. Verinäytteen syöpäkantasolumäärällä on osoitettu olevan erinomainen korrelaatio syövän etenemisen määrittelyssä.

Ainut FDA:n hyväksymä menetelmä verinäytteen syöpäsolujen tunnistamiseksi on epiteelisolujen rikastukseen (CD45-, EpCAM+, sytokeraatiini 8+, 18+, 19+) perustuva immunimagneettipohjainen menetelmä (www.cell-searchctc.com). Tätä menetelmää voidaan käyttää levinnyttä rinta-, paksusuoli- ja eturauhassyöpää sairastavien potilaiden ennusteen määrittämiseen sekä hoidon jälkeisen taudittoman ajanjakson seuraamiseen.

Virtaussytometriaa voidaan käyttää myös kiinteissä syövässä, jos näytekudos on ensin hajotettu yksisoluisiksi. Fluoresoivalla merkkiaineella leimattuihin CD133- tai CD44-vasta-



KUVA 4. Tunnetuimmat syöpäkantasolumerkkiaineet ja syöpäkantasolujen keskeiset ominaisuudet. Syöpäkantasolumerkkiaineet CD44, CD133, ALDH ja EpCAM sekä alkiosignaalintia kontrolloivat OCT3/4 ja NANOG esiintyvät yleismaailmallisesti viidessä eniten kuolleisuutta aiheuttavassa syövässä (Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr/>). Keskeiset syöpäkantasolujen ominaisuudet, jotka vaikuttavat syövän syntyyn, uusiutumiseen, etäpesäkkeiden muodostumiseen sekä hoitoresistenssiin.

aineisiin perustuvalla virtausytometrillä tunnistamisella on pystytty osoittamaan merkittävää diagnostista potentiaalia syöpäkantasolujen mittaamiseksi potilastutkimuksissa esimerkiksi paksusuolisyövässä (28,29).

Massasytometria (CyTOF) on uusi menetelmä, jossa vasta-aineet leimataan metallien avulla. Tällöin kymmeniä, jopa sata erilaista solun pinta-, tuma- tai fosforyloituvaa proteiini-merkkiainetta voidaan mitata yksittäisestä solusta massaspektroskopian perustuvan tunnistamisen avulla (30). Massasytometrialla voidaan analysoida solususpensioita yhdistettynä virtausytometriin tai kudoksetäydiksi yhdistettynä kuvantamislaitteeseen.

Kymmenien merkkiaineiden spatiaalinen analysointi leikkeestä antaa tärkeää tietoa esimerkiksi siitä, millainen syöpäkantasoluja ympäröivä kudos on tai millaisia eri immuunisoluja kudoksessa on. Lisäksi esimerkiksi jääleikkeiden valmistus on jo nyt rutiinimainen toimenpide leikkauksen yhteydessä, joten tekniikka olisi helppo sisällyttää kliiniseen käytäntöön. Leikkeiden analysointi antaa myös mahdollisuuden analysoida esimerkiksi biopankkinäytteitä, joista ei ole saatavilla enää tuoresolunäytettä.

Massasytometria on vakiinnuttanut nopeasti aseman kliinisissä kokeissa immuunimerkkiaineiden analysoinnissa (31). Alustavat 5–10 kantasolumerkkiaineeseen perustuvat massa-

sytometriset tutkimukset ovat vahvistaneet myös syöpäkantasolujen heterogeenisuuden esimerkiksi aivokasvaimissa ja syöpäkantasolumerkkiaineiden runsaamman ilmenemisen kliinisesti edenneessä keuhkosyövässä (32,33). Massasytometrian ehdoton etu on sen kyky mitata yksittäisestä solusta pintareseptoreita, kantasolusignaaloinnin aktivoitumista fosforylaation kautta ja geenien ilmenemistä ohjaavien proteiinien ilmenemistä tumassa sekä erotella kvantitatiivisesti tämä tuhansien solujen heterogeeninen populaatio.

Kliininen kuvantaminen. Syöpäkantasolujen kliininen kuvantaminen voi parantaa huomattavasti syövän diagnosointia sekä vaikuttaa hoidon valintaan. Kajoamattomat kuvantamismenetelmät antavat lääkärille parhaimmillaan koko kehon kattavan tiedon syövän levinneisyydestä ja etäpesäkkeiden määrästä. Magneettikuvauksen avulla kyetään erottamaan jopa yksittäisiä soluja (34).

Hiireen istutettuja syöpäkantasoluja on onnistuttu kuvantamaan yhdistämällä nanopartikkeleita syöpäkantasolumerkkiaineen tunnistamaan vasta-aineeseen esimerkiksi USPIO:n ja CD133:n sekä UCNP:n ja EpCAM:n yhdistelmänä (35,36). Myös kvantitatiivinen positroniemissiotomografia (PET) voi osoittautua erittäin hyödylliseksi syöpäkantasolujen diagnosoimisessa sekä kohdentamisessa.

Hiljattain on julkaistu useita eläinmallissa

Ydinasiat

- ▶ Syövän kantasolut ovat heterogeeninen ja erittäin muuntautumiskykyinen solupopulaatio.
- ▶ Syövän kantasolujen luotettava diagnosiointi vaatii usean eri merkkiaineen analysointia.
- ▶ Syöpäkantasolujen määrä korreloi vahvasti potilaan ennusteen kanssa.
- ▶ Syöpäkantasolujen tunnistaminen näytteestä saattaa vaikuttaa potilaan hoitosuunnitelmaan tulevaisuudessa.
- ▶ Syöpäkantasolujen tunnistamiseksi ja tuhoamiseksi tarvitaan myös merkkiaineita, jotka erottavat syöpäkantasolun normaalista kantasolusta.

testattuja syöpäkantasoluihin kohdentuvia radioisotooppeja, muun muassa ⁶⁴Cu, ⁸⁹Zr ja ¹²⁵I konjugoituna CD133-vasta-aineeseen (37–40). Tulosten mukaan PET-kuvantaminen paljastaa syöpäkantasolujen sijainnin erinomaisesti eläinmalleissa. Kliiniset tutkimukset näyttävät tulevaisuudessa, miten hyvin syöpäkantasolut voidaan tunnistaa kuvantamalla, kun potilaiden kasvainten syöpäkantasolujen määrä on odotettavasti pienempi mutta heterogeenisuus suurempi verrattuna eläinmalleissa käytettäviin syöpäsolumaihin.

Yksisolusekvensointi. Koska syöpäkantasolut voivat edustaa erittäin pientä joukkoa soluja koko kasvaimesta, niitä ei voida tunnistaa luotettavasti tavanomaisen sekvensoinnin avulla, jossa koko kasvainmassasta saadaan yksi keskivertotulos. Vuonna 2009 julkaistu yksisolusekvensointitekniologia on kehittynyt nopeasti, ja sen avulla pystytään analysoimaan yksittäisten syöpäkantasolujen DNA- ja RNA-muutokset heterogeenisista kasvaimista sekä verenkierrasta (41). Sekvensointi voidaan tehdä myös kudoksenäytteelle yhdistettynä kuvantamiseen, jolloin voidaan analysoida tiettyä merkkiainetta ilmentävien solujen RNA-muutoksia (42). Uudet sekvensointitekniikat ovat kuitenkin vielä kalliita julkista terveydenhuoltoa ajatellen. Myös tulosten analysointi vaatii

erityisosaamista. Menetelmillä on kuitenkin valtava diagnostinen potentiaali.

Nestebiopsia. Syöpäkantasolujen erittämiä rakenneosia, eritoten vesikkeleitä ja niiden sisältämiä solutyypille ominaisia proteiini-, RNA- ja DNA-tuotteita, voidaan tunnistaa suoraan potilaan veri-, sylki-, selkäydin- tai virtsanäytteestä (43). Potilasystävällinen nestebiopsia soveltuisi erinomaisesti syöpäkantasolujen kliiniseen tunnistamiseen, mutta tähänastiset tulokset ovat olleet hyvin vaihtelevia laboratorioiden kesken, joten menetelmä vaatii standardointia soveltuakseen diagnostiseen käyttöön (44).

Lopuksi

Syöpäkantasoluihin kohdistuvia täsmäaseita kehitetään jatkuvasti tutkimustiedon karttussa. Ensiarvoista näiden hoitomuotojen arvioinnissa on kyettävä mittaamaan luotettavasti syöpäkantasolujen määrä potilasnäytteestä. Syöpäkantasolujen tunnistusmenetelmiä on toistaiseksi kehitetty syöpäkohtaisesti, mutta laajempi tutkimustieto on osoittanut, että syöpäkantasolujen tunnistamiseen voidaan mahdollisesti kehittää myös kaikki syövät kattava työkalu. Seuraava kehityssaskel on siirtää tutkimuskäytössä olevat menetelmät diagnostiseksi menetelmäksi terveydenhuollon käyttöön. Koska syöpäkantasolut ovat hyvin heterogeenisiä, tunnistusmenetelmän tulee olla monimerkkiaine- tai geenipohjainen. Luotettavan kliinisen tutkimusmenetelmän varmentamiseksi tarvitaan alkuvaiheessa todennäköisesti kaikkia edellä mainittuja menetelmiä ja laajoja kliinisiä tutkimuksia, jotta saatua tietoa voidaan käyttää ennusteen ja hoitovaikutusten seuraamiseen. ■

ELISA NÄRVÄ, FT, kantasolutieteen dosentti

Syöpälaboratorio, Läntinen syöpäkeskus, Lääketieteellinen tiedekunta, Biolääketieteen laitos, Varha/Tyks, Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, ym. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917–20.
2. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, ym. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861–72.
3. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, ym. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645–8.
4. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, ym. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983–8.
5. Kim CFB, Jackson EL, Woolfenden AE, ym. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005;121:823–35.
6. Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, ym. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:820–4.
7. Li C, Heidt DG, Dalerba P, ym. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67:1030–7.
8. Curley MD, Therrien VA, Cummings CL, ym. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer. *Stem Cells* 2009;27:2875–83.
9. Collins AT, Berry PA, Hyde C, ym. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65:10946–51.
10. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, ym. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:973–8.
11. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, ym. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445:1111–5.
12. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, ym. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003;63:5821–8.
13. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, ym. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451:345–9.
14. Eun K, Ham SW, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting. *BMB Rep* 2017;50:117–25.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
16. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biology* 2021;11:200358.
17. Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, ym. Cancer stem cells—origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Front Immunol* 2020;11:1280.
18. Yang L, Shi P, Zhao G, ym. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5:1–35.
19. Routila J, Qiao X, Weltner J, ym. Cisplatin overcomes radiotherapy resistance in OCT4-expressing head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2022;127:105772.
20. Lathia J, Liu H, Matei D. The clinical impact of cancer stem cells. *Oncologist* 2020;25:123–31.
21. Ponomarev A, Gilazieva Z, Solovyeva V, ym. Intrinsic and extrinsic factors impacting cancer stemness and tumor progression. *Cancers* 2022;14:970.
22. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8:755–68.
23. O'Brien CA, Kreso A, Jamieson CHM. Cancer stem cells and self-renewal. *Clinical Cancer Research* 2010;16:3113–20.
24. Goodell MA, Brose K, Paradis G, ym. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996;183:1797–806.
25. Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res* 2012;22:457–72.
26. Hepburn AC, Steele RE, Veeratterapillay R, ym. The induction of core pluripotency master regulators in cancers defines poor clinical outcomes and treatment resistance. *Oncogene* 2019;38:4412–24.
27. Väyrynen J, Väyrynen S, Ollila-Raj H, ym. Immunohistokemialliset monivärjäykset kudostutkimuksessa: diagnostiikan arkipäivää ja tulevaisuutta. *Duodecim* 2023;139:531–40.
28. Galizia G, Gemei M, Del Vecchio L, ym. Combined CD133/CD44 expression as a prognostic indicator of disease-free survival in patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 2012;147:18–24.
29. Zhang S, Han Z, Jing Y, ym. CD133+CXCR4+ colon cancer cells exhibit metastatic potential and predict poor prognosis of patients. *BMC Medicine* 2012;10:85.
30. Tanner SD, Baranov VI, Ornatsky OI, ym. An introduction to mass cytometry: fundamentals and applications. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62:955–65.
31. Gadalla R, Noamani B, MacLeod BL, ym. Validation of CyTOF against flow cytometry for immunological studies and monitoring of human cancer clinical trials. *Front Oncol* 2019;9:415.
32. Galdieri L, Jash A, Malkova O, ym. Defining phenotypic and functional heterogeneity of glioblastoma stem cells by mass cytometry. *JCI Insight* 2021;6:e128456.
33. Taverna JA, Hung CN, DeArmond DT, ym. Single-cell proteomic profiling identifies combined AXL and JAK1 inhibition as a novel therapeutic strategy for lung cancer. *Cancer Res* 2020;80:1551–63.
34. Shapiro EM, Sharer K, Skrtic S, ym. In vivo detection of single cells by MRI. *Magn Reson Med* 2006;55:242–9.
35. Chen YW, Liou GG, Pan HB, ym. Specific detection of CD133-positive tumor cells with iron oxide nanoparticles labeling using noninvasive molecular magnetic resonance imaging. *Int J Nanomedicine* 2015;10:6997–7018.
36. Han Y, An Y, Jia G, ym. Facile assembly of upconversion nanoparticle-based micelles for active targeted dual-mode imaging in pancreatic cancer. *J Nanobiotechnology* 2018;16:7.
37. Hu K, Ma X, Xie L, ym. Development of a stable peptide-based PET tracer for detecting CD133-expressing cancer cells. *ACS Omega* 2022;7:334–41.
38. Gaedicke S, Braun F, Prasad S, ym. Non-invasive positron emission tomography and fluorescence imaging of CD133+ tumor stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E692–701.
39. Wyszatko K, Valliant J, Sadeghi S, ym. PET imaging cancer stem cells using a novel zirconium-89 labeled fully human anti-CD133 antibody. *J Nuclear Med* 2021;62(Suppl 1):154.
40. Jin ZH, Sogawa C, Furukawa T, ym. Basic studies on radioimmunotargeting of CD133-positive HCT116 cancer stem cells. *Mol Imaging* 2012;11:7290.2012.00008.
41. Lei Y, Tang R, Xu J, ym. Applications of single-cell sequencing in cancer research: progress and perspectives. *J Hematol Oncol* 2021;14:91.
42. Marx V. Method of the year: spatially resolved transcriptomics. *Nat Methods* 2021;18:9–14.
43. Li X, Li X, Zhang B, ym. The role of cancer stem cell-derived exosomes in cancer progression. *Stem Cells Int* 2022;2022:9133658.
44. Kononen J, Sundvall M, Kontro M, ym. Ex vivo -mallit ja nestebiopsia yksilöllistetyssä syövänhoidossa. *Duodecim* 2021;137:1441–8.