

# **Uinuvien rintasyöpäsolujen aktivaatio syövän uusiutuessa**

Biokemia  
LuK-tutkielma

Laatija:  
Wilma Korpelainen

27.5.2026  
Turku

Kandidaatintutkielma

**Tutkinto-ohjelma, oppiaine:** Biokemia

**Tekijä(t):** Wilma Korpelainen

**Otsikko:** Uinuvien rintasyöpäsolujen aktivaatio syövän uusiutuessa

**Ohjaaja(t):** FT Johanna Jokinen

**Sivumäärä:** 30 sivua

**Päivämäärä:** 27.5.2026

Uinuvat rintasyöpäsolut ovat soluja, jotka eivät jakaannu aktiivisesti ja joiden metabolia on muuttunut solujen elossapysymistä tukevaksi. Uinuvien rintasyöpäsolujen aktivaatio voi johtaa rintasyövän uusiutumiseen sekä etäpesäkkeiden muodostumiseen. Uinuvaa tilaa ja syöpäsolujen aktivaatiota säätelevät monet erilaiset tekijät ja mekanismit. Sääteleviä tekijöitä ovat esimerkiksi kudoksen happipitoisuus, vuorovaikutukset soluväliaineen kanssa ja immuunijärjestelmä.

Uinuvat syöpäsolut ovat hoidon kannalta ongelmallisia, koska perinteiset hoitomenetelmät eivät tehoa niihin. Sen vuoksi tulisi kehittää uusia toimivia ratkaisuja uinuvista syöpäsoluista eroon pääsemiseksi. Tällä hetkellä kehitteillä on erilaisia lähestymistapoja, kuten uinuvien syöpäsolujen tuhoaminen uinuvina, pitäminen pysyvästi uinuvina ja tuhoaminen aktivaation kautta. Täysin toimivia keinoja ei kuitenkaan ole vielä olemassa. Syövän uusiutuminen ja metastasoituminen ovat suurimmat syöpäkuolemia aiheuttavat syyt ja sen vuoksi syöpäsolujen uinumisen ja aktivaation taustalla olevien tekijöiden ja mekanismien tutkimus sekä toimivien hoitokeinojen kehittäminen on tärkeää.

**Avainsanat:** rintasyöpä, rintasyöpäsolut, uinuminen, aktivaatio

## **Sisällys**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Uinumisen solunsisäiset mekanismit</b>	<b>6</b>
2.1	Solusyklin pysähtyminen	6
2.2	Metabolian muutokset	6
2.3	Syöpäsolujen epiteeli-mesenkymaalinen plastisuus	7
<b>3</b>	<b>Uinumiseen ja aktivaatioon vaikuttavat tekijät</b>	<b>9</b>
3.1	Hypoksian vaikutus uinumiseen	9
3.2	Angiogeneesin vaikutus aktivaatioon	10
3.3	Soluväliaineen ja sen muutosten vaikutus uinumiseen	12
3.4	Soluväliaineen ja sen muutosten vaikutus aktivaatioon	15
3.5	Immuunijärjestelmän vaikutus uinumiseen	16
3.6	Immuunijärjestelmän vaikutus aktivaatioon	18
<b>4</b>	<b>Uinuvien syöpäsolujen ja syövän uusiutumisen kontrollointi</b>	<b>20</b>
4.1	Kontrollonin merkitys	20
4.2	Uinuvien syöpäsolujen tuhoaminen	20
4.3	Uinuvien syöpäsolujen pitäminen uinuvina	21
4.4	Uinuvien syöpäsolujen aktivoiminen ja tuhoaminen	22
<b>5</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>23</b>
	<b>Lähdeluettelo</b>	<b>24</b>

# 1 Johdanto

Syövät ovat joukko sairauksia, jotka aiheutuvat solujen epänormaalista ja hallitsemattomasta jakaantumisesta (World Health Organization 2025). Syöpä voi muodostua mihin tahansa kehon osaan ja se voi levitä alkuperäisestä paikasta toiseen eli metastasoitua. Syövän syntymiseen vaikuttavat henkilön geneettiset ominaisuudet sekä karsinogeenit eli syöpää aiheuttavat ulkoiset tekijät. Karsinogeneenejä ovat esimerkiksi UV-säteily, ionisoiva säteily, tupakan savun komponentit sekä virusten tai bakteerien aiheuttamat infektiot. Syöpä on yksi yleisimmistä kuolinsyistä ja vuonna 2020 se aiheutti lähes 10 miljoonaa kuolemaa. Syövän aiheuttamat kuolemat johtuvat ensisijaisesti syövän laajasta metastasoitumisesta.

Vuonna 2020 todetuista syöpätapauksista yleisin oli rintasyöpä (World Health Organization 2025). Rintasyöpätapauksia todettiin noin 2,3 miljoonaa maailmanlaajuisesti. Rintasyöpä saa alkunsa maitotiehyestä tai maitorauhasesta (World Health Organization 2026). Rintasyöpätapauksista 99 % esiintyy naisilla ja vain 0,5–1 % miehillä. Muita riskitekijöitä ovat ikä, ylipaino, runsas alkoholin käyttö, suvussa mahdollisesti esiintynyt rintasyöpä, lisääntymishistoria, tupakointi sekä menopaussin jälkeinen hormoniterapia. Rintasyöpää hoidetaan leikkaushoidoilla, sädehoidolla sekä lääkityksillä.

Syövän metastasoituminen alkaa syöpäsolun tai syöpäsolurykelmän irtoamisella ensisijaisesta kasvaimesta (Aguirre-Ghiso 2007; Fidler 2003). Ensisijainen kasvain tunkeutuu kasvaessaan ympäröiviin kudoksiin ja kun kasvain kohtaa hiussuonen, kasvaimen syöpäsolut voivat tunkeutua hiussuonen ohuen seinämän läpi verenkiertoon. Syöpäsolu tai niiden rykelmä irtoaa kasvaimesta ja kulkeutuu verenkierron tai imunestekierron mukana eri puolille elimistöä. Kiertävät syöpäsolut tai syöpäsolurykelmät kiinnittyvät kohde-elimien hiussuoniston hiussuonen pintaan, josta ne voivat tunkeutua endoteelisolukon läpi kohde-elimien stroomaan. Jotkut syöpäsolut voivat jatkaa lisääntymistään suoraan siirtyessään stroomaan, mutta useimmiten syöpäsolu tai -solut menevät uinuvaan tilaan selvitäkseen verenkierrossa tai kohde-elimien uudessa mikroympäristössä. Syöpäsolut menevät uinuvaan tilaan myös silloin, kun primaarikasvaimen mikroympäristön olosuhteet muuttuvat epäsuotuisiksi esimerkiksi kudoksessa vallitsevan hypoksian vuoksi. Syövän metastasoituminen tai uusiutuminen tapahtuu, kun uinuvat syöpäsolut uudelleenaktivoituvat.

Uinuvat syöpäsolut voivat uinua yksittäisinä soluina tai solurykelminä (Aguirre-Ghiso 2007; Barnieh ja muut 2025; Yadav ja muut 2018). Yksittäiset uinuvat syöpäsolut ovat elinkykyisiä ja transkriptionaalisesti aktiivisia, mutta ne eivät jakaannu aktiivisesti. Uinuvien syöpäsolujen solusykli on pysähtynyt reversiibelisti. Lisäksi niiden metabolia on vähentynyt ja muuttunut niin, että se riittää solujen säilymiseen elossa ja auttaa soluja selviytymään. Solurykelmien uinuminen tarkoittaa sitä, että solujen jakaantumisen ja kuoleamisen välillä vallitsee tasapaino, jolloin kasvainmassa ei pääse

kasvamaan. Uinuvaa tilaa ylläpitävät useat erilaiset tekijät ja mekanismit. Kun nämä mekanismit kumotaan tai poistetaan tai aktivoivan vaikutuksen omaavat mekanismit pääsevät valloilleen, uinuvat syöpäsolut aktivoituvat ja syöpä uusiutuu. Uinumista säätelevät signaalit ovat pääasiassa lähtöisin uinuvan syöpäsolun mikroympäristöstä eikä syöpäsolusta itsestään.

Tutkielmassa käsitellään yksittäisten syöpäsolujen uinumista aiheuttavia ja ylläpitäviä tekijöitä sekä uinuvien syöpäsolujen aktivoitumiseen johtavia tekijöitä. Lisäksi tutkielmassa käydään läpi mahdollisia keinoja uinuvien syöpäsolujen aktivaation ja syövän metastasoitumisen estämiseksi.

## 2 Uinumisen solunsisäiset mekanismit

### 2.1 Solusyklin pysähtyminen

Solusykli on prosessi, jonka aikana solu valmistautuu jakaantumaan ja lopulta jakaantuu kahdeksi tytärsoluksi (Alberts ja muut 2002). Syövässä syöpäsolut jakaantuvat hallitsemattomasti, mikä johtuu solusyklin säätelyn häiriintymisestä ja hallitsemattomasta etenemisestä (Matthews ja muut 2022; World Health Organization 2025). Solusykli on keskeinen myös syöpäsolujen uinumisessa, koska syöpäsolujen solusyklin pysähtyminen on yksi uinumiseen johtava mekanismi (Barnieh ja muut 2025). Uinuminen on syöpäsolun tapa selviytyä, kun olosuhteet ovat epäsuotuisat ja solunjakaantumiseen ei ole riittävästi resursseja. Solusyklin pysähtyminen on reversiibeli, jolloin uinuvien syöpäsolujen aktivaatio on myös mahdollista.

Sykliinit, sykliiniriippuvaiset kinaasit (engl. *cyclin-dependent kinase*, *CDK*) sekä sykliiniriippuvaisten kinaasien inhibiittorit (engl. *cyclin-dependent kinase inhibitor*, *CDKI*) ovat keskeisiä solusyklin säätelyyn osallistuvia proteiineja ja entsyymejä (Lim ja Kaldis 2013). Sykliinien, sykliiniriippuvaisten kinaasien ja sykliiniriippuvaisten kinaasien inhibiittoreiden muodostamat perheet ovat hyvin laajoja. Sykliinit ja sykliiniriippuvaiset kinaasit ovat solusyklin positiivisia säätelijöitä eli yhdessä ne edistävät solusyklin etenemistä. Sykliiniriippuvaiset kinaasit vuorovaikuttavat eri sykliinien kanssa riippuen solusyklin vaiheesta ja aiheuttavat syklin etenemisen. Sykliiniriippuvaisten kinaasien inhibiittorit ovat puolestaan solusyklin negatiivisia säätelijöitä. Ne inhiboivat sykliinien ja sykliiniriippuvaisten kinaasien muodostamia komplekseja ja estävät solusyklin etenemisen.

Uinumisen ja aktivaation säätelyssä tärkeässä roolissa ovat mitogeneeniaktivoitu proteiiniikinaasi p38 (engl. *p38 mitogen activated protein kinase*, *p38 MAPK*) ja solunulkoisen signaalin säätelämä kinaasi (engl. *extracellular regulated kinase*, *ERK*) (Hu ja muut 2026). P38 MAPK -signaaloinnin ja ERK-signaloinnin tasapaino on yksi merkittävimmistä syöpäsolujen uinumista ja aktivaatiota säätelevistä signalointitekijöistä (Aguirre-Ghiso ja muut 2001; Hu ja muut 2026). Kun p38 MAPK/ERK-suhde on korkea eli p38 MAPK:n aktivaatio ylittää ERK:in aktivaation, syöpäsolu on uinuvassa tilassa. Kun p38 MAPK/ERK-suhde on matala eli ERK:in aktivaatio puolestaan ylittää p38 MAPK:n aktivaation, syöpäsolu on aktiivisessa tilassa.

### 2.2 Metabolian muutokset

Metabolian väheneminen on yksi uinuville syöpäsoluille tyypillinen metabolian muutos (Aguirre-Ghiso 2007). Se auttaa syöpäsolua sopeutumaan epäsuotuisiin olosuhteisiin. Ravinteiden puute aiheuttaa syöpäsolulle vakavan biosynteesisten tuotteiden rakennusaineiden ja energian puutteen, jotka uhkaavat

syöpäsolun elossapysymistä (Endo ja muut 2014). Siksi näiden toimintojen vähentäminen parantaa syöpäsolun kykyä pysyä elossa.

Autofagia eli solun rakennusaineiden ja energian kierrätys on toinen uinuville syöpäsoluille tyypillinen metabolian muutos (Carcereri de Prati ja muut 2017). Autofagiassa syöpäsolu hajottaa omia organellejaan ja proteiinejaan ja kierrättää saadun energian sekä rakennusaineet anaboliassaan (C. He ja Klionsky 2009). Hajotettavat organelit ja proteiinit kerätään membraanin rajaamaan autofagosomiin. Autofagosomi yhdistyy lysosomiin ja lysosomin sisältämät entsyymit hajottavat autofagosomin sisältämät organelit ja proteiinit. Hajotuksessa muodostuneet makromolekyylit vapautetaan sytosoliin solun uudelleenkäytettäväksi. Makromolekyylien ja energian kierrätys auttaa uinuvaa syöpäsolua pysymään elinkykyisenä, kun näitä ei ole ympäristössä riittävästi saatavilla (Jain ja muut 2013).

### 2.3 Syöpäsolujen epiteeli-mesenkymaalinen plastisuus

Epiteeli-mesenkymaalinen muutos (engl. *epithelial to mesenchymal transition, EMT*) tarkoittaa solun prosessia, jossa epiteelisolu saa mesenkyymisoluille tyypillisiä ominaisuuksia (Thiery ja muut 2009). Mesenkyymi-epiteelinen muutos (engl. *mesenchymal to epithelial transition, MET*) on puolestaan EMT:n vastakkainen prosessi, jossa mesenkyymisolun solu saa epiteelisolulle tyypillisiä ominaisuuksia. Epiteeli-mesenkymaalinen- ja mesenkyymi-epiteelinen muutos ovat tärkeitä prosesseja kudosten ja elinten normaalissa kehityksessä. Biologisen merkityksen lisäksi EMT ja MET osallistuvat sairauksien syntyyn ja voivat edistää esimerkiksi karsinoomien leviämistä. Karsinooma on syöpätyyppi, joka on saanut alkunsa epiteelikudoksesta (Syöpäjärjestöt 2026). Suurin osa rintasyövistä on karsinoomia, minkä vuoksi EMT:llä ja MET:illä on merkittävä rooli rintasyövän metastasoimisessa, syöpäsolujen uinumisessa sekä uudelleenaktivaatiossa.

Epiteelisolut ovat elimistön ja onteloiden ulkopintoja verhoilevia soluja ja sen vuoksi ne ovat asettautuneet järjestäytyneesti ja tiukasti kiinni toisiinsa (Thiery ja muut 2009). Lisäksi ne ovat polaaraisia siten, että niillä on apikaalinen ja basaalinen puoli. Apikaalinen puoli suuntautuu elimistön ulkopuolelle tai onteloiden luumenia kohti ja basaalinen puoli elimistön sisään tai ontelon luumenista pois päin. Tyvivalvo erottaa epiteelikudoksen muista kudoksista. Mesenkyymisolut ovat puolestaan löyhästi järjestäytyneitä ja ne sijaitsevat soluväliaineen seassa. Yhdessä soluväliaineen kanssa mesenkyymisolut muodostavat sidekudoksen. Epiteeli- ja mesenkyymisolut ilmentävät solutyypille ominaisia markkereita, joiden avulla ne voidaan erottaa toisistaan. EMT:ssä epiteelisolut menettävät tiukat liitoksensa sekä polaarisuutensa ja saavat kyvyn liikkua ja tunkeutua muihin kudoksiin. Syöpään liittyvässä EMT:ssä muodostuneet mesenkymaaliset syöpäsolut eivät jakaannu aktiivisesti eli ne ovat uinuvia (J. Zhang ja muut 2025). EMT:n läpikäyneet uinuvat mesenkymaaliset syöpäsolut voivat

aktivoitua läpikäymällä MET:in (Thiery ja muut 2009). MET:issä liitokset muihin soluihin ja kyky jakaantua palautuvat (J. Zhang ja muut 2025).

Syöpäsolut voivat käydä läpi osittaisen tai täyden EMT:n (J. Zhang ja muut 2025). Osittaisen EMT:n läpikäyneet syöpäsolut ovat lähes mesenkymaalisessa fenotyypissä (engl. *quasi-mesenchymal*), sillä niillä on sekä epiteelisiä että mesenkymaalisia fenotyypisiä ominaisuuksia. Niillä on siis kyky liikkua sekä jakaantua, jolloin ne ovat metastasoitumisen kannalta tehokkaampia täyden EMT:n läpikäyneisiin soluihin verrattuna. Täyden EMT:n läpikäyneet syöpäsolut ovat täysin mesenkymaalisessa fenotyypissä, ja ne ovat menettäneet kyvyn aktivoitua ja muodostaa uuden kasvaimen itse. Uinuvat syöpäsolut ovatkin erittäin mesenkymaalisia (engl. *highly mesenchymal*), mutta eivät täysin. Tällöin ne pystyvät vielä aktivoitumaan, kun ne pääsevät suotuisiin olosuhteisiin. EMT ja MET eivät siis ole täysin binäärisiä muutoksia, vaan syöpäsolu voi ilmentää kumpaakin fenotyyppiä eri asteisesti (Lüönd ja muut 2021).

EMT:tä ja MET:iä ohjaavat kummallekin ominaiset transkriptiofaktorit. Näiden transkriptiofaktoreiden ekspressoituminen ja aktivoituminen edistää joko EMT:tä tai MET:iä (Akhmetkaliyev ja muut 2023; Nieto ja muut 2016; Tomecka ja muut 2024). EMT:tä aiheuttavia transkriptiofaktoreita ovat esimerkiksi SNAIL, SLUG, ZEB1, ZEB2, TWIST1, TWIST2, FOX (engl. *forkhead box*) ja SOX (engl. *Sry-related HMG box*) (Akhmetkaliyev ja muut 2023; Golson ja Kaestner 2016; Nieto ja muut 2016; Sarkar ja Hochedlinger 2013; Tomecka ja muut 2024). Nämä transkriptiofaktorit vähentävät epiteelisolumarkkereiden ekspressiota ja aiheuttavat mesenkymaalista fenotyyppiä. Myös MET:iä aiheuttavat sille ominaiset transkriptiofaktorit, joita ovat esimerkiksi OVOL2 (engl. *Ovo-Like Transcriptional Repressor 2*), KLF4 (engl. *Krüppel-like factor 4*), GRHL2 (engl. *Grainyhead-like protein*), ELF3 (engl. *E74-like factor*) ja ELF5 (Akhmetkaliyev ja muut 2023). Nämä transkriptiofaktorit inhiboivat mesenkymaalista fenotyyppiä ja lisäävät epiteelille tyypillisten markkereiden ekspressiota. Lisäksi ne inhiboivat suoraan EMT:tä aiheuttavia transkriptiofaktoreita.

### 3 Uinumiseen ja aktivaatioon vaikuttavat tekijät

#### 3.1 Hypoksian vaikutus uinumiseen

Hypoksia on ilmiö, joka esiintyy, kun kudoksen hapenkulutus ylittää saatavilla olevan hapen määrän (Vaupel ja muut 2004). Syöpäkasvaimissa esiintyy hypoksiaa nopeasti jakaantuvien syöpäsolujen runsaan metabolian sekä epänormaalin verisuoniston vuoksi (Y. Zhang ja muut 2021). Hypoksia aiheuttaa hapen puutteen lisäksi ravinteiden puutetta ja yhdessä nämä tekijät ajavat syöpäsolun uinuvaan tilaan. Uinumisen toimii syöpäsolujen selviytymismekanismina epäsuotuisissa hypoksisisissa olosuhteissa. Hypoksian vaikutukset syöpäsolujen uinumiseen ovat koottuna kuvassa 1.

Merkittävä hypoksian aiheuttama uinuvaan tilaan johtava tekijä on HIF-1-signalointi (engl. *hypoxia-inducible factor*) (Barnieh ja muut 2025). Normaalihappisissa olosuhteissa HIF-1-kompleksin HIF-1 $\alpha$ -alayksikkö hydroksyloidaan, ubikitinoidaan ja hajotetaan proteosomaalisesti (Todd ja muut 2021). Vähähappisissa olosuhteissa HIF-1 $\alpha$ -alayksikköä ei voida hydroksyloida ja ubikitinoida, jolloin sitä ei hajoteta. Tällöin HIF-1 $\alpha$ -alayksikkö voi tällöin dimerisoitua HIF-1 $\beta$ -alayksikön ja yhdessä ne muodostavat HIF-1-kompleksin ja HIF-1-signalointi aktivoituu. HIF-1-kompleksi toimii hypoksiavasteiden geenien transkriptiofaktorina. HIF-1-signalointi lisää EMT:tä indusoivien transkriptiofaktorien ekspressiota ja indusoi syöpäsoluissa EMT:tä ja aiheuttaa siten uinumista (Tam ja muut 2020; Y. Zhang ja muut 2021). Hypoksia aiheuttaa EMT:tä säätelemällä myös muita signalointireittejä (Tam ja muut 2020).

Hypoksia aiheuttaa uinumista myös säätelemällä solusyklin etenemistä säätelevien proteiinien tuottoa (Barnieh ja muut 2025). Hypoksia vähentää sykliiniriippuvaisten kinaasien tuottoa ja siten edistää uinumista. Hypoksia edistää syöpäsolujen uinumista myös lisäämällä sykliiniriippuvaisten kinaasien inhibiittoreiden tuottoa. Yksi tällainen sykliiniriippuvainen kinaasi on esimerkiksi p27. P27:n tuoton lisääntymisen taustalla on todettu olevan NR2F1:n ja HIF-1 $\alpha$ :n ekspression lisääntyminen (Fluegen ja muut 2017). NR2F1 on hypoksian säätelemä keskeinen uinuvaa tilaa säätelevä geeni. NR2F1:n lisäksi DEC2 on toinen keskeinen uinuvaa tilaa säätelevä geeni, mutta sen rooli ei ole yhtä selkeä. Sen ekspression lisääntyminen todennäköisesti vaikuttaa uinumisen aikaisessa vaiheessa. Hypoksia lisää myös DEC2:n ekspressiota (Barnieh ja muut 2025).

Hypoksian on havaittu aiheuttavan syöpäsolujen uinumista p38 MAPK - ja ERK-signaloinnin välityksellä (Aguirre-Ghiso 2007; Carcereri de Prati ja muut 2017). Hypoksia lisää p38 MAPK -signalointia fosforylaatiolla (Carcereri de Prati ja muut 2017). ERK-signaloinnissa ei havaittu hypoksian aiheuttamia muutoksia, mutta signalointien suhde kuitenkin muuttuu uinumista suosivaksi.

Hypoksia vaikuttaa myös proteiinkininaasi B:n (engl. *protein kinase B, PKB*) aktivaatioon (Carcereri de Prati ja muut 2017; Manning ja Toker 2017). PKB:n aktivaatio edistää solujen jakaantumista sekä glykolyyttisiä ja biosynteettisiä reaktioita erilaisten molekyylien välityksellä (Endo ja muut 2014). Hypoksian on havaittu vaimentavan PKB:n aktivaatiota, mikä vähentää syöpäsolujen jakaantumista ja vähentää niiden metaboliaa, jolloin niiden energiantarve vähenee (Carcereri de Prati ja muut 2017).

Hypoksia käynnistää uinuvissa syöpäsoluissa myös vasteita, jotka auttavat selviytymään uinumisen aikana (Barnieh ja muut 2025). Yksi tällainen mekanismi on NRF2-signaloinnin (engl. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) aktivaatio. NRF2-signalointi aktivoi vasteen, joka auttaa solua sietämään oksidatiivista stressiä ja edistää siten uinuvien syöpäsolujen selviytymistä. Hypoksia aiheuttaa syöpäsoluissa myös autofagiaa, jonka mainittiin luvussa 2.2 olevan syöpäsolujen selviytymistä edistävä metabolian muutos (Carcereri de Prati ja muut 2017).

### 3.2 Angiogeneesin vaikutus aktivaatioon

Angiogeneesi tarkoittaa uusien verisuonien muodostusta olemassa olevasta verisuonistosta (Tonini ja muut 2003). Verisuonien muodostus tapahtuu erilaisten proangiogeenisten ja antiangiogeenisten tekijöiden vaikutuksesta. Angiogeneesi on tärkeä normaaleissa elimistön toiminnoissa, kuten haavojen paranemisessa ja istukan muodostumisessa. Lisäksi sitä tapahtuu kasvaimissa, joissa angiogeneesiä säätelevien tekijöiden tasapaino on häiriintynyt siten, että se edistää uusien epänormaalien verisuonien muodostumista kasvaimeen. Uudet verisuonet tuovat happea sekä ravinteita hypoksiselle alueelle ja aiheuttavat siten suotuisimmat kasvuolosuhteet, jotka mahdollistavat uinuvien syöpäsolujen aktivaation. Lisääntyneet verisuonet vievät myös pois syöpäsolujen tuottamia jätteitä ja haitallisia yhdisteitä. Angiogeneesin vaikutukset syöpäsolujen aktivaatioon ovat koottuna kuvassa 1.

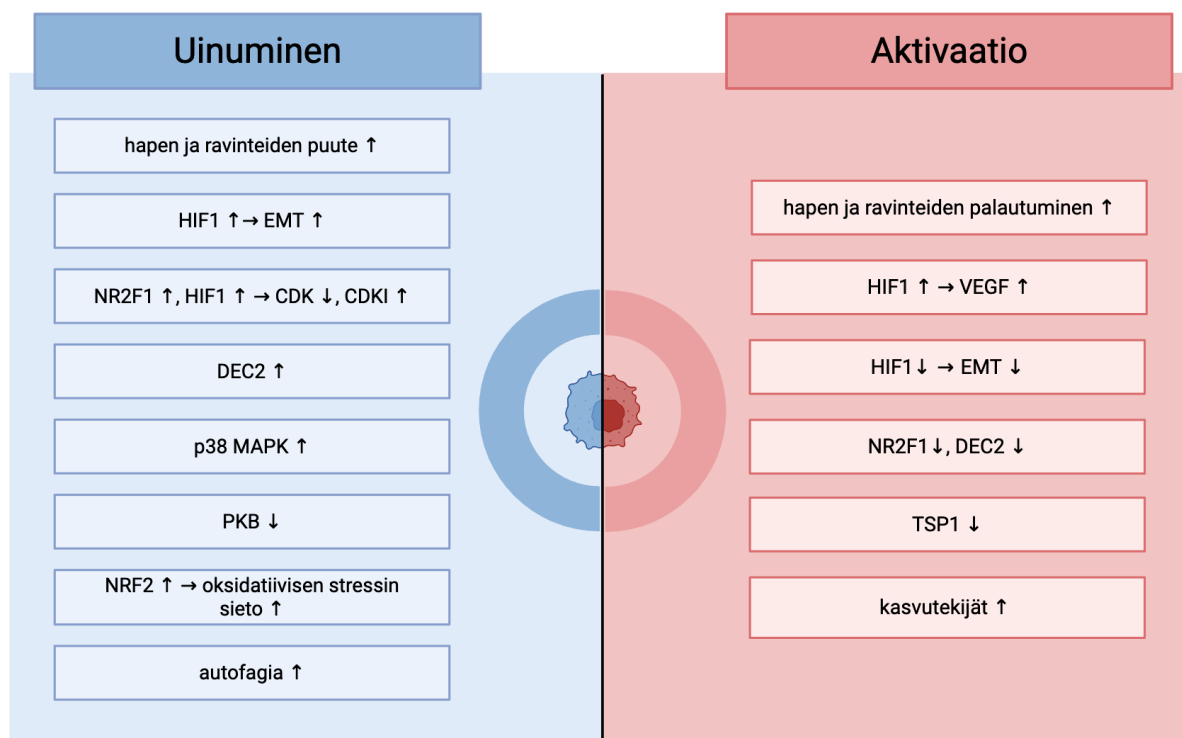
Vaikka hypoksian on mainittu olevan syöpäsolujen uinumista aiheuttava tekijä, se voi myös aiheuttaa uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota. Kuten luvussa 3.1 mainittiin, hypoksia aiheuttaa HIF-1-signalointia, joka aiheuttaa syöpäsolujen uinumista muuttamalla syöpäsolujen metaboliaa ja aiheuttamalla EMT:tä (Todd ja muut 2021). Näiden lisäksi HIF-1-signalointi aiheuttaa verisuonten endoteelin kasvutekijän (engl. *vascular endothelial growth factor, VEGF*) tuottoa syöpäsoluissa. VEGF stimuloi angiogeneesiä, mikä johtaa uinuvien syöpäsolujen aktivaatioon.

HIF-1-signalointi on riippuvainen hapen läsnäolosta, koska hapen läsnäolo aiheuttaa HIF-1 $\alpha$ -alaysikön hajotuksen ja estää HIF-1-kompleksin muodostumisen ja toimimisen transkriptiofaktorina (Todd ja muut 2021). Hapen läsnäolo siis estää HIF-1-signaloinnin. Koska angiogeneesi palauttaa hapen uinuville syöpäsoluille tai ainakin lievittää hypoksiaa, HIF-1-signalointi voi mahdollisesti sammua tai

heikentyä (Hu ja muut 2026). Mahdollinen sammuminen voi johtaa uinuvien syöpäsolujen aktivaatioon, koska tällöin HIF-1-signaali ei enää ylläpidä uinuvaa tilaa edistäviä mekanismeja. On kuitenkin myös mahdollista, että HIF-1-signaali ei sammu, sillä joissain tutkimuksissa on löydetty tekijöitä, jotka ylläpitävät HIF-1-signaalia stabiloimalla HIF-1 $\alpha$ -alaysikköä hapen läsnäolosta riippumatta (Casillas ja muut 2021; Han ja muut 2024).

Hypoksian aiheuttaman solusyklin pysähtymiseen johtavien NR2F1- ja DEC2-geenien ekspresion tutkittiin olevan reversiibeliä (Fluegen ja muut 2017). Sen vuoksi angiogeneesin tuodessa lisää happea syöpäsoluille NR2F1- ja DEC2-geenien ekspressio voi mahdollisesti vähentyä. Tämä voi käynnistää uinuvien syöpäsolujen solusyklin uudestaan, jolloin ne aktivoituvat. DEC2-geenin ilmentymistä erilaisissa happiolosuhteissa on tutkittu pienten sylkirauhasten adenokystisessä karsinoomassa (engl. *salivary adenoid cystic carcinoma, SACC*) (Yang ja muut 2021). SACC:ssä DEC2-geenin aiheuttama uinuva tila kumoutui ja syöpäsolut aktivoituivat, kun hapen pitoisuus nousi normaaliksi. Samoin voi käydä myös rintasyöpäsolujen kohdalla, mutta siitä ei ole täyttä varmuutta tutkimustiedon puuttuessa.

Jo olemassa olevat vakaat verisuonet pysyvät vakaina trombospondiini 1:n (engl. *thrombospondin-1, TSP-1*) ansiosta (Ghajar ja muut 2013). TSP-1 on endoteelin tuottama kasvaimia rajoittava tekijä ja se aiheuttaa syöpäsolujen uinumista. Angiogeneesi aiheuttaa yleensä versoavia uusia verisuonia, jotka eivät ole vakaita niiden aktiivisen kasvun vuoksi. TSP-1:ä ei tuoteta näissä uusissa verisuonissa, jolloin TSP-1:n kasvaimia rajoittava vaikutus katoaa. Tällöin uinuvat syöpäsolut pääsevät aktivoitumaan. Aktivoituneet endoteelisolut ylläpitävät omaa aktivaatiotaan erittämällä kasvutekijöitä ja nämä kasvutekijät voivat vaikuttaa myös uinuviin syöpäsoluihin lisäämällä niiden jakaantumista (Tonini ja muut 2003).



**Kuva 1. Yhteenveto hypoksiaan ja angiogeneesiin liittyvistä syöpäsolujen uinumiseen ja aktivaatioon johtavista tekijöistä.** Vasemmalla on lueteltu uinumiseen johtavat tekijät ja oikealla aktivaatioon johtavat tekijät. Kuva luotu <https://BioRender.com>.

### 3.3 Soluväliaineen ja sen muutosten vaikutus uinumiseen

Solväliaine on monista erilaisista komponenteista koostuva kolmiulotteinen rakenne, joka toimii soluja ympäröivänä ja suojaavana kehikkona (Kai ja muut 2019). Solväliaineen muodostavia pääkomponentteja ovat säikeiset proteiinit, proteoglykaanit ja proteiinit, joilla on säätelyyn liittyviä rooleja. Säikeisiä proteiineja ovat esimerkiksi kollageenit, fibronectiinit, laminiinit sekä elastiinit. Solväliaine ei toimi pelkästään passiivisena fyysisenä tukena, vaan sen ominaisuuksia ja koostumusta säädellään dynaamisesti ja se osallistuu aktiivisesti solujen toiminnan säätelyyn (Kai ja muut 2019; Mouw ja muut 2014). Koska solväliaine muodostaa suuren osan kasvaimen ja syöpäsolujen mikroympäristöstä ja osallistuu runsaasti kasvaimen syöpäsolujen säätelyyn, sillä on myös suuri merkitys syöpäsolujen uinuvan tilan säätelyssä (Barkan ja muut 2008). Solväliaineen ja sen muutosten vaikutukset syöpäsolujen uinumisen säätelyyn ovat koottuna kuvassa 2.

Solväliaineen lisääntynyt jäykkyys tai tiiviys aiheuttaa syöpäsoluille mekaanista stressiä ja siten johtaa niitä uinuvaan tilaan (Bakhshandeh ja muut 2022; Barnieh ja muut 2025). Solväliaineen kasvanut jäykkyys ja tiiviys voivat johtua esimerkiksi kollageenin lisääntyneestä erityksestä ja hydroksylaatiosta. Uinuvat syöpäsolut tuottavat tyypin 3 kollageenia, jolloin niitä ympäröivä mikroympäristö rikastuu tyypin 3 kollageenilla ja jäykistyy (Di Martino ja muut 2022). Tyypin 3 kollageeni sitoutuu

diskoidiinidomeenireseptori 1:een (engl. *Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 1, DDR1*) ja aiheuttaa STAT1-transkriptiofaktorivälitteisen säätelyn aktivoitumisen. STAT1 on merkittävä uinuvaa tilaa säätelevä transkriptiotekijä. STAT1:n aktivaatio aiheuttaa uinuvaa tilaa ja lisää tyypin 3 kollageenia koodaavan geenin ekspressiota, jolloin tyypin 3 kollageenin tuotto jatkuu. Kollageenin jatkuva tuotto lisää sen ja DDR1-reseptorien vuorovaikutuksia, jolloin STAT1-signaali pysyy aktiivisena. Kollageenin tuotto ja sen vuorovaikutukset DDR1-reseptorien kanssa aiheuttavat siis positiivisen palautesilmukan, joka ylläpitää syöpäsolun uinuvaa tilaa.

Syöpään liittyvät fibroblastit (engl. *cancer-associated fibroblast, CAF*) ovat soluväliaineessa esiintyviä syöpäsoluihin vaikuttavia soluja (Nissen ja muut 2019). Syöpään liittyvät fibroblastit ovat yleensä normaaleja fibroblasteja, jotka ovat siirtyneet syöpäsolujen ympäristöön esimerkiksi TGF $\beta$ :n tai muiden kasvutekijöiden houkuttelemina ja muuttuneet syöpäsolujen ja kasvaimen toimintaa tukeviksi. Syöpään liittyvien fibroblastien yksi tunnusmerkki on lisääntynyt kollageenin erityys, mikä aiheuttaa soluväliaineen jäykkyyttä ja tiiviyyttä sekä syöpäsolujen uinumista. Syöpäsolujen ja syöpään liittyvien fibroblastien lisääntyneen kollageenin erityksen taustalla voi olla hypoksia, mikä osoittaa sen, että eri uinumiseen vaikuttavat tekijät vaikuttavat toisiinsa (Barnieh ja muut 2025).

Solujen kyky tunnistaa soluja ympäröivä soluväliaine vaikuttaa syöpäsolujen uinumiseen ja aktivaatioon. Integriinit ovat solujen pinnan sitoutumismolekyylejä, joiden avulla solut kiinnittyvät soluväliaineeseen ja jotka välittävät solun jakaantumiseen, selviytymiseen ja liikkumiseen liittyviä signaaleja soluväliaineesta soluille (Barnieh ja muut 2025). Integriinit säätelevät syöpäsolujen jakaantumista vaikuttamalla eri signalointireitteihin, jotka säätelevät solujen solusyklin etenemistä G1-vaiheesta S-vaiheeseen (Moreno-Layseca ja Streuli 2014). Lisäksi integriinit ylläpitävät kasvutekijöiden aktivaatiota. Integriinit ovat syöpäsolujen jakaantumisen kannalta niin tärkeitä, että integriinivuorovaikutusten kadotessa syöpäsolujen solusykli pysähtyy ja ne päätyvät uinuvaan tilaan (Moreno-Layseca ja Streuli 2014).

Myös suuri solutiheys aiheuttaa syöpäsolun ympäristön tiiviyyttä tai ahtautta (Gérard ja Goldbeter 2014). Rungas solujen määrä estää syöpäsolua kiinnittymästä soluväliaineeseen, jolloin syöpäsolu ei pysty saamaan sen tarvitsemia signaaleja soluväliaineesta. Syöpäsolu tarvitsee riittävän ankkuroitumisen soluväliaineeseen jakaantuakseen, joten suuri solutiheys pysäyttää solusyklin ja edistää syöpäsolujen uinumista.

Urokinaasireseptori (engl. *urokinase plasminogen activator receptor, uPAR*) on yksi p38 MAPK - ja ERK-signaaloinnin tasapainoon vaikuttava tekijä (Aguirre-Ghiso ja muut 2001; Allgayer ja Aguirre-Ghiso 2008). UPAR:ien runsas ekspressio aiheuttaa syöpäsoluja aktivoivia vuorovaikutuksia  $\alpha 5\beta 1$ -integriinien kanssa, jotka aiheuttavat fibronektiinisäikeiden tuoton. UPAR:ien vuorovaikutukset  $\alpha 5\beta 1$ -

integriinien kanssa aktivoivat ERK-signalointia eli ohjaavat soluja aktiiviseen tilaan. Tuotetut fibronektiinisäikeet puolestaan inhiboivat p38 MAPK -signalointia ja aiheuttavat solujen aktivaatiota. Kun vuorovaikutukset  $\alpha 5\beta 1$ -integriinien kanssa vähenevät, fibronektiinisäikeet poistetaan soluväliaineesta tai niiden muodostaminen estetään, p38 MAPK -signalointi aktivoituu ja syöpäsolut menevät uinuvaan tilaan. Myös uPAR:ien ekspresion vähentäminen aiheuttaa uinumista, sillä se vähentää ERK-signalointia ja fibronektiinisäikeiden tuottoa. Uinuvissa syöpäsoluissa, joissa ERK/p38 MAPK -suhde on matala ja uPAR:ien ekspresio on vähäistä, muodostetaan fibronektiiniä normaalisti, mutta siitä ei muodostu säikeitä, vaikka  $\alpha 5\beta 1$ -integriinien määrä on sama.

Transformoiva kasvutekijä  $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta*, *TGF $\beta$* ) on yleinen kasvaimen mikroympäristössä esiintyvä kasvutekijä, jolla on monenlaisia vaikutuksia syöpäsolujen toimintaan (M. Pickup ja muut 2013). *TGF $\beta$*  voi toimia kasvainten edistäjänä sekä estäjänä. *TGF $\beta$*  aiheuttaa sytostaattisuutta eli uinuvaa tilaa mm. heikentämällä solusykliä edistävien MYC:n ja sykliiniriippuvaisen kinaasi 4:n ekspressiota sekä indusoimalla sykliiniriippuvaisten kinaasien inhibiittorin p21:n ekspressiota (NCBI 2026; M. Pickup ja muut 2013). Syöpäsolujen erittämä *TGF $\beta$*  aiheuttaa myös fibronektiinisäikeiden tuottoa, jonka on todettu aiheuttavan uinuvaa tilaa (Barney ja muut 2020). Kuten aikaisemmin mainittiin, *TGF $\beta$*  aiheuttaa fibroblastien muuntumista syöpään liittyviksi fibroblasteiksi, jotka aiheuttavat syöpäsolujen uinumista (Nissen ja muut 2019; M. Pickup ja muut 2013). Myös syöpään liittyvät fibroblastit tuottavat *TGF $\beta$* :aa (Tomecka ja muut 2024).

*TGF $\beta$* -signalointi aiheuttaa myös EMT:tä (M. Pickup ja muut 2013). *TGF $\beta$*  aiheuttaa EMT:n vähentämällä epiteelisten markkereiden ekspressiota inhiboimalla ID1:tä (engl. *inhibitor of DNA binding 1*) ja lisäämällä EMT:tä aiheuttavien transkriptiofaktoreiden (esimerkiksi SNAIL, SLUG, ZEB1, ZEB2 ja LEF1) ekspressiota. SNAIL- ja ZEB-transkriptiofaktoreiden ekspresion lisääntymisen taustalla on esimerkiksi SMAD-signaloinnin aktivaatio (Lamouille ja muut 2014; Tomecka ja muut 2024). *TGF $\beta$* :n lisäksi on muitakin mikroympäristön signaaleja, jotka indusoivat EMT:tä (Akhmetkaliyev ja muut 2023). Tällaisia signaaleja ovat esimerkiksi, HIPPO, WNT, NOTCH ja RTK-ligandit (engl. *receptor tyrosine kinase*).

EMT:n indusoimisen lisäksi EMT-transkriptiofaktorit heikentävät solusyklin etenemistä ja siten solujen jakaantumista erilaisilla mekanismeilla ainakin joillakin karsinoomilla (Akhmetkaliyev ja muut 2023). SNAIL ja ZEB2 aiheuttavat sykliini D1:ä koodaavien CCND2- ja CCND1-geenien transkription vähenemistä (Akhmetkaliyev ja muut 2023). SNAIL aiheuttaa myös sykliiniriippuvaisen kinaasin inhibiittorin p21:n ekspressiota aktivoimalla CDKN1A-geenin transkriptiota.

### 3.4 Soluväliaineen ja sen muutosten vaikutus aktivaatioon

Soluväliaineen komponentit aiheuttavat suorien aktivoivien vaikutusten lisäksi myös angiogeneesiä, jonka todettiin aiheuttavan uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota kappaleessa 3.2. Soluväliaineessa ja syöpäsolujen mikroympäristössä esiintyy kasvutekijöitä ja sytokiinejä, joilla on angiogeneesiä edistävä ja siten uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota aiheuttava vaikutus (Tonini ja muut 2003). Tällaisia kasvutekijöitä ja sytokiinejä ovat esimerkiksi verihitalekasvutekijä (engl. *platelet-derived growth factor*, *PDGF*), epidermaalinen kasvutekijä (engl. *epidermal growth factor*, *EGF*), tuumorinekroositekijä  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , *TNF $\alpha$* ), TGF $\beta$  ja interleukiini 1 eli IL1. Kasvutekijät ja sytokiinit aiheuttavat angiogeneesiä lisäämällä VEGF:n ekspressiota. Vaikka TGF $\beta$ :lla on uinumista edistävä vaikutus, kuten luvussa 3.3 on kerrottu, sillä on myös tuumorigeenisiä eli syöpäsoluja aktivoivia vaikutuksia (Derynck ja muut 2001; Yu ja muut 2002).

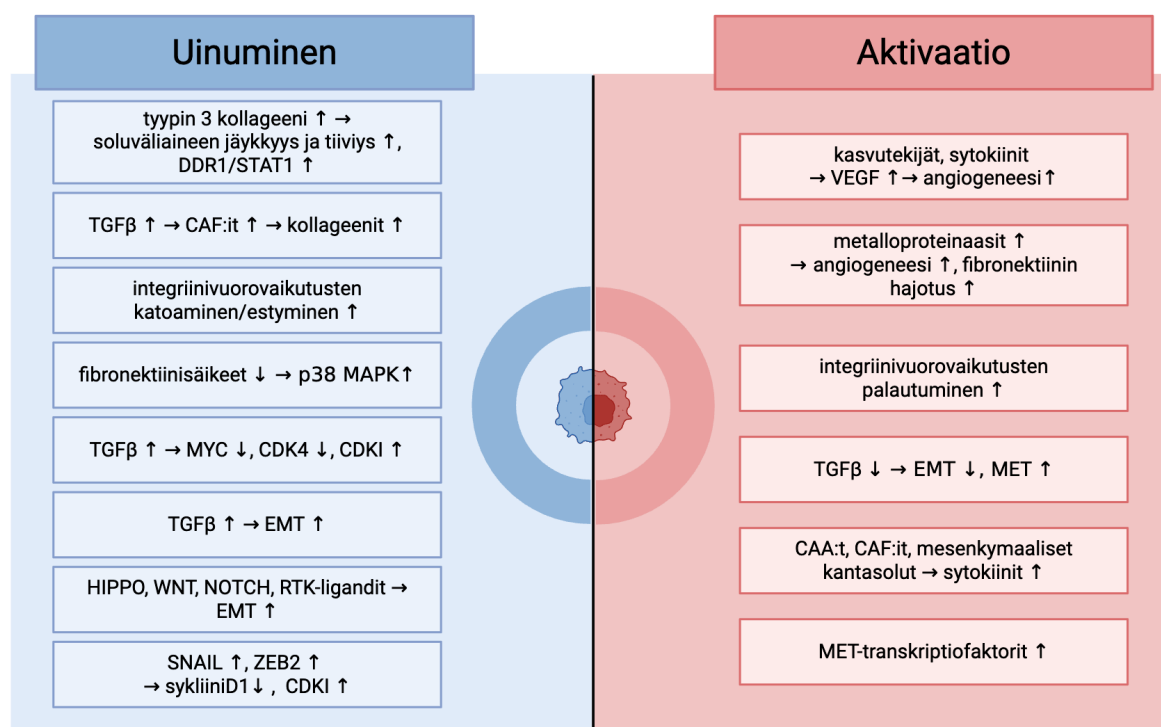
Soluväliaineen metalloproteiinaasit (engl. *matrix metalloproteinase*, *MMP*) ovat yksi merkittävä syöpäsolujen aktivaatiota aiheuttava tekijä. Metalloproteiinaasit muokkaavat soluväliainetta ja vaikuttavat uinuvien syöpäsolujen mikroympäristöön. Metalloproteiinaasit edistävät angiogeneesiä hajottamalla soluväliainetta ja auttavat siten muodostuvien verisuonten endoteelisolujen asettumista (García-Caballero ja muut 2016). Soluväliaineen hajottaminen vapauttaa myös siihen sitoutuneita angiogeneesiä edistäviä tekijöitä. Soluväliaineen syöpään liittyvät fibroblastit erittävät metalloproteiinaaseja ja osallistuvat siten myös uinuvien syöpäsolujen aktivaatioon (Nissen ja muut 2019). Syöpäsolujen vuorovaikutukset fibronektiinin kanssa  $\alpha\beta$ 1- ja  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-integriinien välityksellä aiheuttavat syöpäsoluissa uinuvaa tilaa (Barney ja muut 2020). Metalloproteiinaasit hajottavat fibronektiiniä, jolloin uinuvaa tilaa aiheuttavia vuorovaikutuksia ei synny ja siten uinuvat syöpäsolut aktivoituvat.

Soluväliaineen rakenneproteiinien ja solujen väliset integriinivuorovaikutukset todettiin luvussa 3.3 solujen jakaantumisen kannalta merkittäviksi. Niiden puute aiheutti syöpäsoluissa uinuvaa tilaa, koska silloin syöpäsolujen solusykliä edistävät signaalintireitit eivät aktivoitu (Moreno-Layseca ja Streuli 2014). Näiden integriinivuorovaikutusten palautuminen aktivoi syöpäsoluja aktivoimalla signaalintireittejä, jotka lisäävät esimerkiksi solusykliä edistävän sykliini D:n ekspressiota (Gérard ja Goldbeter 2014).

Soluväliaineessa esiintyvillä soluilla on myös uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota lisäävä vaikutus. Ne lisäävät syöpäsolujen jakaantumista erittämällä sytokiinejä (M. Pickup ja muut 2013; Tomecka ja muut 2024; Zhao ja muut 2023). Tällaisia uinuvia syöpäsoluja aktivoivia soluja ovat esimerkiksi syöpään liittyvät adiposyytit (engl. *cancer-associated adipocytes*, *CAA*), syöpään liittyvät fibroblastit ja mesenkymaaliset kantasolut.

TGF $\beta$ -signaaloinnin puute voi aiheuttaa uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota vähentämällä EMT:tä ja indusoimalla MET:iä (Tiwari ja muut 2013). TGF $\beta$ -signaaloinnin puute mahdollistaa esimerkiksi MET-transkriptiofaktori klf4:n ekspression, mikä aiheuttaa MET:iä. Klf4 inaktivoi SNAIL EMT-transkriptiofaktoria ja siten aiheuttaa ja/tai ylläpitää epiteelistä ja aktiivista fenotyyppiä. Klf4:n on myös todettu tukevan solujen jakaantumista.

Klf4:n lisäksi mutkin MET-transkriptiofaktorit aktivoivat uinuvia syöpäsoluja. OVOL- ja GRHL-transkriptiofaktorit aiheuttavat MET:iä repressoimalla EMT:tä edistävän ZEB1-transkriptiofaktorin ekspressiota (Cieply ja muut 2012; Roca ja muut 2013). ELF3 vähentää EMT:tä edistävien ZEB1- ja ZEB2-transkriptiofaktoreiden ekspressiota (Subbalakshmi ja muut 2023). ELF5 puolestaan vähentää EMT:tä aiheuttavan SLUG-transkriptiofaktorin ekspressiota (Chakrabarti ja muut 2012).



**Kuva 2. Yhteenveto soluväliaineeseen ja sen muutoksiin liittyvistä syöpäsolujen uinumiseen ja aktivaatioon johtavista tekijöistä.** Vasemmalla on lueteltu uinumiseen johtavat tekijät ja oikealla aktivaatioon johtavat tekijät. Kuva tehty <https://BioRender.com>.

### 3.5 Immuunijärjestelmän vaikutus uinumiseen

Immuunijärjestelmä on monisoluisen eliön puolustuskeino erilaisia eliön terveyttä uhkaavia tekijöitä vastaan (Owen ja muut 2013). Immuunijärjestelmä aiheuttaa syöpäsolujen uinumista, koska syöpäsolujen tulee paeta immuunisoluilta selviytyäkseen ja ne tekevät sen menemällä uinuvaan tilaan

(Barnieh ja muut 2025). Immuunijärjestelmä koostuu useista erilaisista soluista ja molekyyleistä, jotka muodostavat erilaisia signalointireittejä (Owen ja muut 2013). Immuunijärjestelmä tunnistaa elimistöön päätyneen vieraan rakenteen ja tunnistus käynnistää vasteet, joilla eliö pyrkii puolustautumaan ja tuhomaan vieraan rakenteen. Immuunijärjestelmän vasteet jaetaan synnynnäiseen ja hankittuun immunitettiin. Immuunijärjestelmän vaikutukset syöpäsolujen uinumisen säätelyyn ovat koottuna kuvassa 3.

NK-solut eli luonnolliset tappajasolut ja T-solut valvovat niiden ympäristöä. Ne tunnistavat aktivoivia yhdisteitä tai haitallisia ja/tai vieraita rakenteita erilaisten reseptorien avulla. Reseptorivuorovaikutusten aktivoimina nämä solut tuhoavat vieraat ja/tai haitalliset kohteet. Immunogeenisyys tarkoittaa antigeenin kykyä aiheuttaa immuunivaste (Gonzalez ja muut 2018). Mitä enemmän ja mitä immunogeenisempiä antigeenejä syöpäsolut ekspressoivat, sitä paremmin NK- ja T-solut voivat tuhota ne. NK- ja T-solujen valvonta aiheuttaa syöpäsoluille valintapainetta, joka pakottaa syöpäsolut kehittämään selviytymiskeinoja. Yksi syöpäsolujen selviytymiskeino on paeta NK- ja T-solujen valvontaa menemällä uinuvaan tilaan, jossa ne ekspressoivat vähemmän NK- ja T-solujen tunnistamia kasvainantigeenejä (Barnieh ja muut 2025). NK- ja T-solujen valvonta siis aiheuttaa syöpäsoluissa uinuvaa tilaa.

NK- ja T-solujen lisäksi makrofagit vaikuttavat syöpäsolujen uinumiseen. Makrofagit voivat muuttua aktivoituessaan M1- tai M2-tyyppiseksi makrofagiksi (Gonzalez ja muut 2018). M1-makrofagit voivat estää kasvaimien muodostumista. Ne lisäävät NK-solujen siirtymistä metastasoitumisalueelle ja eliminoivat siten immunogeenisiä syöpäsoluja, mikä aiheuttaa syöpäsoluille selviytymispainetta ja siten uinuvaa tilaa. Tämän lisäksi on tutkittu keuhkoissa esiintyviä alveolaarisia makrofageja ja niiden on todettu edistävän EMT:tä (Dalla ja muut 2024). Alveolaariset makrofagit aiheuttavat TGF $\beta$ -signalointia syöpäsolujen TGF $\beta$ RIII-reseptorin välityksellä ja tämä signalointi aiheuttaa ZEB1 ja TWIST1 EMT-transkriptiofaktoreiden ekspressiota, mikä aiheuttaa syöpäsoluissa mesenkymaalisen uinuvan fenotyypin.

Tulehdussytokiinit ovat solujen erittämiä signalointimolekyyliä (J.-M. Zhang ja An 2007). Niitä tuottavat erityisesti immuunijärjestelmän solut. Tulehdussytokiineilla on todettu olevan uinumista indusoivia vaikutuksia (Pereira ja muut 2025). Keuhkojen mikroympäristössä sytotoksisten CD8+-T-solujen tuottaman interferoni gamman eli IFN $\gamma$ :n ja TNF $\alpha$ :n on todettu aiheuttavan syöpäsolujen uinumista. CD4+-auttaja-T-solut ovat myös välttämättömiä CD8+-T-solujen aiheuttamassa uinumisen induktiossa, sillä ne aktivoivat CD8+-T-soluja tuottamaan edellä mainittuja tulehdussytokiineja. Lisäksi CD4+-auttaja-T-solut ovat myös mahdollisesti IFN $\gamma$ :n lähde.

### 3.6 Immuunijärjestelmän vaikutus aktivaatioon

Syöpäsolut voivat aktivoitua, kun immuunijärjestelmän valvonnan aiheuttama paine katoaa (Derynck ja muut 2001). Syöpäsolujen tuottama TGF $\beta$  häiritsee useiden immuunisolujen toimintaa. TGF $\beta$  inhiboi T-lymfosyyttien ja NK solujen lisääntymistä, erilaistumista ja aktivaatiota. Lisäksi se häiritsee neutrofiilien toimintaa. Se tekee syöpäsoluista myös vähemmän immunogeenisiä vähentämällä syöpäsolujen MHC II ekspressiota. Tällöin immuunisolujen on vaikeampi havaita syöpäsolut, jolloin ne pystyvät välttämään immuunisolujen vaikutukset ja lisääntymään rauhassa. Tämä johtaa immunosuppressioon eli tilaan, jossa immuunijärjestelmä ei pysty valvomaan ympäristöönsä taistelemaan sitä uhkaavia tekijöitä vastaan (NCI 2011).

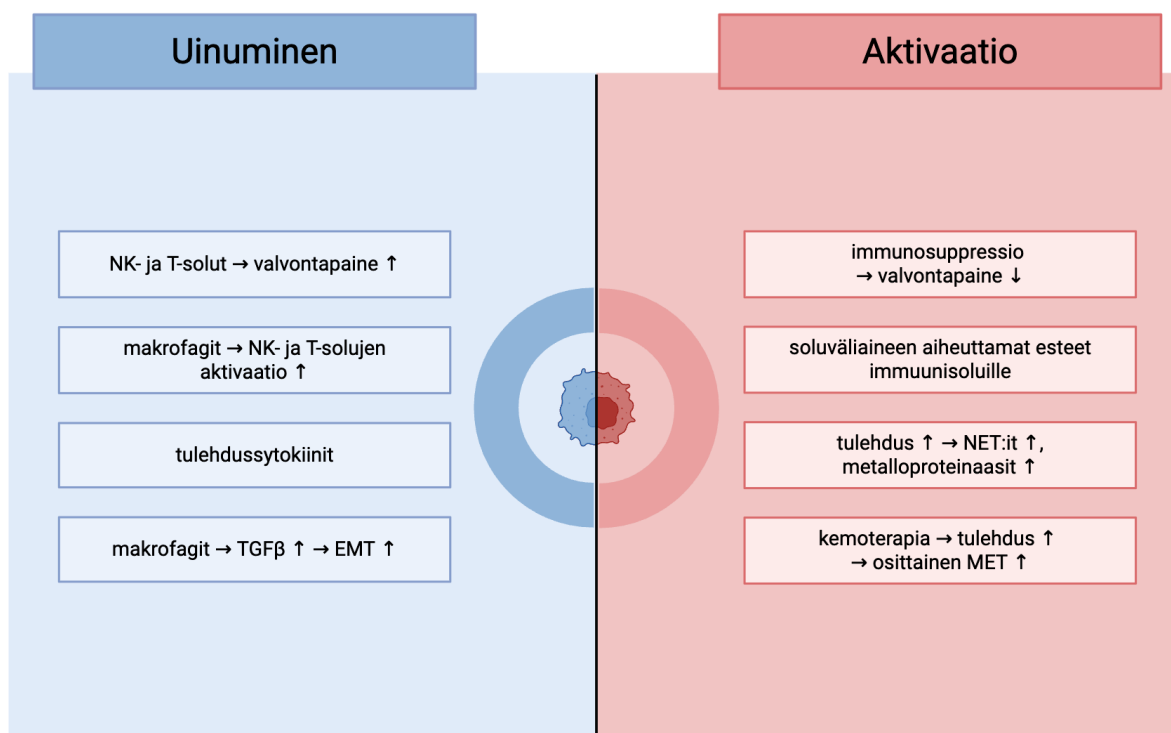
Myös soluväliaine vaikuttaa uinuvien syöpäsolujen aktivaatioon häiritsemällä immuunijärjestelmän toimintaa. Soluväliaineen lisääntynyt jäykkyys voi häiritä T-solujen aktivaatiota, jolloin niiden valvonta ei enää toimi (M. W. Pickup ja muut 2014). Soluväliaineen jäykkyys uinuvan syöpäsolun ympärillä voi myös aiheuttaa esteen, jolloin immuunisolut eivät pääse käsiksi syöpäsoluun ja se voi aktivoitua (Mai ja muut 2024).

Kuten kappaleessa 3.5 mainittiin, myös alveolaariset makrofagit aiheuttavat uinumista TGF $\beta$ :n ja TGF $\beta$ RIII-reseptorin vuorovaikutuksen välityksellä (Dalla ja muut 2024). Jos alveolaariset makrofagit poistetaan tai jos syöpäsolujen TGF $\beta$ RIII-reseptorien ekspressio vähenee, myös alveolaaristen makrofagien TGF $\beta$  välityksellä aiheuttama mesenkymaalinen uinuva tila väistyy ja syöpäsolut aktivoituvat.

Keuhkoissa uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota aiheuttavat neutrofiilien solunulkoiset ansat eli NET:it (engl. *neutrophil extracellular trap*, NET) (Albregues ja muut 2018; D. He ja muut 2025). NET:it ovat neutrofiilien kromatiinista muodostuneita verkkoja, joissa on sytotoksisia entsyymejä sekä proteaaseja. Niiden tarkoituksena on kaapata ja tappaa patogeenejä. Esimerkiksi Lipopolysakkaridi eli LPS tai tupakan savu voivat aiheuttaa keuhkoissa tulehdusta, joka johtaa NET:ien muodostumiseen. Lisäksi näiden tekijöiden aiheuttama tulehdus johtaa metalloproteiinaasien aiheuttamaan soluväliaineen muokkaamiseen, mikä myös aktivoi uinuvia syöpäsoluja. Tässä tapauksessa metalloproteiinaasit hajottavat yhdessä neutrofiilielastaasin kanssa soluväliaineen laminiineja, mikä paljastaa laminiiniinifragmenteista syöpäsoluja aktivoivan epitoopin. Syöpäsolut havaitsevat tämän epitoopin  $\alpha\beta 1$ -integriinin avulla ja solusykli käynnistyy uudelleen. Myös kemoterapia aiheuttaa tulehdusta, joka aiheuttaa syöpäsolujen aktivaatiota NET:ien välityksellä (D. He ja muut 2025).

Tulehdus voi aiheuttaa uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota myös indusoimalla osittaisen MET:in, jolloin syöpäsolu päätyy lähes mesenkymaaliseen fenotyyppiin (J. Zhang ja muut 2025). Lähes

mesenkymaalisen fenotyypin mainittiin kappaleessa 2.3 olevan tehokas syöpäsolujen metastasoitumisen kannalta, sillä syöpäsolu säilyttää liikkumiskykynsä, mutta pystyy myös jakaantumaan tehokkaasti. Tällaista MET:iä indusoivaa tulehdusta aiheuttaa esimerkiksi kemoterapiassa käytetty lääke, bleomysiini. Bleomysiini aktivoi keuhkoissa M2-makrofageja, jotka erittävät EGFR-reseptorin ligandeja. Nämä ligandit sitoutuvat uinuvien eli mesenkymaalisten syöpäsolujen EGFR-reseptoreihin, jotka aktivoituvat ja indusoivat osittaisen MET:in.



**Kuva 3. Yhteenveto immuunijärjestelmään liittyvistä syöpäsolujen uinumiseen ja aktivaatioon johtavista tekijöistä.** Vasemmalla on lueteltu uinumiseen johtavat tekijät ja oikealla aktivaatioon johtavat tekijät. Kuva tehty <https://BioRender.com>.

## 4 Uinuvien syöpäsolujen ja syövän uusiutumisen kontrollointi

### 4.1 Kontrolloinnin merkitys

Koska syövän metastasoituminen on pääasiallinen syöpäkuolemiin johtava syy, uinuvien syöpäsolujen kontrollointi tai niistä eroon pääseminen on tärkeää metastasoitumisen estämiseksi (Attieh ja muut 2025). Uinuvien syöpäsolujen havaitseminen on haastavaa, mikä vaikeuttaa hoitojen aloittamista ja syöpäsolujen poistamista ajoissa. Hoitojen aloitus mahdollisimman aikaisessa vaiheessa on tärkeää potilaan selviytymisen kannalta. Uinuvista syöpäsoluista eroon pääseminen on myös haastavaa, koska perinteiset syöpähoidot, kuten kemoterapia, eivät tehoa niihin. Uinuvat syöpäsolut muun muassa muuttavat signaalintireittejä siten, että lääkähoidot eivät tehoa niihin, jolloin niistä tulee resistenttejä lääkehoidoille (Khan ja muut 2025).

Uinumisen ja aktivaation mekanismit ovat erittäin monimutkaisia ja moninaisia, minkä vuoksi hoitomenetelmien kehittäminen metastasoitumisen estämiseksi on hyvin haastavaa (Attieh ja muut 2025). Uinuviin syöpäsoluihin tehoavien hoitojen kehittämiseksi syöpäsolujen uinumisen taustalla olevia mekanismeja tulee ymmärtää perinpohjaisesti (Khan ja muut 2025). Uinuviin syöpäsoluihin kohdistuvilla hoidoilla voi olla erittäin haitallisia seurauksia, jos ne epäonnistuvat. Tällä hetkellä tutkittavat uinuvien syöpäsolujen kontrollointimenetelmät voidaan jakaa kolmeen lähestymistapaan, joissa uinuvat syöpäsolut joko tuhotaan uinuvina, pidetään pysyvästi uinuvina tai tuhotaan aktivaation kautta (Attieh ja muut 2025; Khan ja muut 2025).

### 4.2 Uinuvien syöpäsolujen tuhoaminen

Uinuvat syöpäsolut tuhoavissa menetelmissä tavoitteena on eliminoida uinuvat syöpäsolut pitäen ne uinuvina (Attieh ja muut 2025). Eliminaation seurauksena uinuvien syöpäsolujen aktivaatio ja syövän uusiutuminen ei ole enää mahdollista, koska uinuvia syöpäsoluja ei enää ole. Tämä menetelmä on syövän uusiutumisen kannalta turvallisin ja tehokkain. Tuhoamismenetelmässä on kuitenkin haittapuolensa (Attieh ja muut 2025). Uinuvien syöpäsolujen tuhoaminen vaatii aggressiivisia hoitoja, jotka johtavat DNA:n vaurioihin sekä tulehdukseen, jotka voivat kiihdyttää syöpäsolujen aktivaatiota ja johtaa metastasoitumiseen. On myös mahdollista, että kaikki syöpäsolut eivät reagoi hoitoon ja tuhoudu, jolloin niitä jää jäljelle ja ne voivat aktivoitua myöhemmin (Recasens ja Munoz 2019).

Rintasyövän tapauksessa hydroksiklorokiiniä ja bafilomysiiniä on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa (Attieh ja muut 2025). Niiden on todettu aiheuttavan uinuvissa rintasyöpäsoluissa autofagian inhibitiota ja apoptoosia. Rintasyöpäsoluilla on tutkittu myös eräiden geenien ekspression inhibitiota, mikä aiheuttaa apoptoosia.

Myös immunoterapiaa on tutkittu uinuvien syöpäsolujen tuhoamiseksi (Attieh ja muut 2025). Tätä varten tulisi kiertää uinuvien syöpäsolujen kyky paeta immuunisoluilta, jotta immuunisolut pääsisivät tuhoamaan niitä. Metaboliaan kohdistuvat keinot ovat myös mahdollisia uinuvien syöpäsolujen tuhoamiseksi. Näiden tavoitteena on vaikuttaa uinuvien syöpäsolujen selviytymisen kannalta välttämättömiin mekanismeihin.

### 4.3 Uinuvien syöpäsolujen pitäminen uinuvina

Toinen tapa kontrolloida syövän uusiutumista on pitää uinuvat syöpäsolut uinuvassa tilassa pysyvästi (Attieh ja muut 2025). Vaikka näiden menetelmien avulla uinuvat syöpäsolut pyritään pitämään uinuvina, riski niiden aktivoitumiseen on kuitenkin aina läsnä. Menetelmä ei välttämättä tehoa kaikkiin syöpäsoluihin, jolloin kaikki syöpäsolut eivät pysy uinuvina (Khan ja muut 2025). Lisäksi näiden menetelmien hoidot ovat yleensä pitkiä ja hyvin kalliita uinumisen ylläpitämisen vuoksi (Attieh ja muut 2025; Khan ja muut 2025). Hoidoilla saattaa olla myös haittavaikutuksia, joita potilas joutuu kestämään pitkien hoitojen ajan.

Tamoksifeeni on yksi tämän lähestymistavan hoitomuoto (Attieh ja muut 2025). Tamoksifeeni kilpailee estrogeenin kanssa syöpäsolujen reseptoreihin sitoutumisesta ja estää estrogeenin syöpäsoluja aktivoivia signaaleja (Jordan ja Brodie 2007). Tamoksifeenin lisäksi muita lähestymistapoja ovat sykliniriippuvaisten kinaasien inhibiittorit esimerkiksi palboksilibi (Attieh ja muut 2025). CDK-inhibiittorit estävät uinuvien syöpäsolujen aktivaatiota estämällä solusyklin etenemisen G0/G1-vaiheesta S-vaiheeseen. Uinuvaa tilaa aiheuttavan NR2F1-geenin aktivaatiota on myös tutkittu mahdollisena hoitojen kohteena.

Myös tulehduksen säätely on yksi mahdollinen lähestymistapa, sillä tulehdus on merkittävä uinuvia syöpäsoluja aktivoiva tekijä (Attieh ja muut 2025). Tulehdusta voidaan säädellä anti-inflammatorisilla yhdisteillä. Kuten aikaisemmin mainittiin, NET:ien aiheuttama laminiinin hajotus aiheutti syöpäsoluja aktivoivia integriinivuorovaikutuksia. Tämän aktivaatiomekanismin estämiseksi on tutkittu vastaainetta, joka estää aktivoivat integriinivuorovaikutukset laminiinin kanssa. Toinen tämän lähestymistavan tulehdusta vähentävistä keinoista on elintapoihin perustuvat hoitokeinot. Esimerkki tällaisesta on paastoamista muistuttava ruokavalio, joka vähentää elimistön tulehdusta. Myös TGF $\beta$ :n aiheuttaman SMAD-signaaloinnin ylläpito on yksi mahdollinen lähestymistapa.

#### 4.4 Uinuvien syöpäsolujen aktivoiminen ja tuhoaminen

Uinuvat syöpäsolut aktivoivien menetelmien tavoitteena on saada uinuvat syöpäsolut aktivoitua, minkä jälkeen ne voidaan eliminoida antiproliferatiivisilla lääkkeillä (Attieh ja muut 2025). Tässä menetelmässä riskinä on, että aktivoituneet syöpäsolut eivät vastaakaan antiproliferatiivisiin lääkkeisiin ja menetelmä johtaakin vain syövän uusiutumiseen. Riskinä on myös se, että kaikki uinuvat syöpäsolut eivät aktivoitu hoidon seurauksena, jolloin uinuvia syöpäsoluja jää jäljelle ja riski syövän uusiutumiseen säilyy (Recasens ja Munoz 2019).

Tämän menetelmän toteuttamista voidaan lähestyä monella tapaa, sillä syöpäsoluja aktivoivia signalointireittejä on useita (Attieh ja muut 2025). Yksi näistä on esimerkiksi ERK- ja p38 MAPK -signalointien tasapainon muuttaminen ERK-signalointia suosivaksi. Tulehduksen säätely on myös tässä menetelmässä mahdollinen keino. Toisin kuin uinumista ylläpitävässä lähestymistavassa, tässä menetelmässä hoidoissa pyrittäisiin aktivoimaan uinuvia syöpäsoluja lisäämällä tulehdusta. Aktivaation kautta syöpäsolujen tuhoamista on kuitenkin tutkittu vasta vähän ja sen menetelmien toiminnasta ei ole vielä varmoja tuloksia (Attieh ja muut 2025).

## 5 Yhteenveto

Uinuvat syöpäsolut ja niiden aktivaatio ovat merkittävässä roolissa syövän uusiutumisen ja metastasoitumisen taustalla. Uinuvat syöpäsolut ovat yleensä huomaamattomia ja oireettomia, koska ne eivät jakaannu aktiivisesti ja niiden metabolia on vähentynyt. Syöpäsolujen uinumiseen ja aktivaatioon vaikuttavat monet niin solunsisäiset kuin solunulkoisetkin tekijät ja mekanismit. Nämä tekijät ja mekanismit ovat hyvin monimutkaisia ja kaikkien toiminnasta ei ole vielä täyttä varmuutta, minkä vuoksi niiden tutkimusta tarvitaan.

Uinuvien syöpäsolujen havaitseminen on hyvin haastavaa ja perinteiset syövän hoitomenetelmät eivät tehoa niihin, ja siksi niiden hoitaminen tai niistä eroon pääseminen on edelleen ongelmallista. Uinuvien syöpäsolujen hoidolle aiheuttamien haasteiden ratkaisemiseksi on kehitetty jo erilaisia lähestymistapoja, mutta toimivien ratkaisujen kehittäminen vaatii vielä tutkimusta ja työtä. Tutkimuksesta tärkeää tekee se, että uinuvien syöpäsolujen aktivaatio ja syövän metastasoituminen ovat suurin syöpäkuolemia aiheuttava tekijä. Uinumisen ja aktivaation taustalla olevien tekijöiden ja mekanismien ymmärtäminen on siis hyvin tärkeää toimivien ratkaisujen kehittämiseksi ja potilaiden selviytymisen sekä elämänlaadun parantamiseksi.

## Lähdeluettelo

- Aguirre-Ghiso, J. A. (2007) Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* **7**:834–846.
- Aguirre-Ghiso, J. A., Liu, D., Mignatti, A., Kovalski, K. & Ossowski, L. (2001) Urokinase Receptor and Fibronectin Regulate the ERKMAPK to p38MAPK Activity Ratios That Determine Carcinoma Cell Proliferation or Dormancy In Vivo. *Mol Biol Cell* **12**:863–879.
- Akhmetkaliyev, A., Alibrahim, N., Shafiee, D. & Tulchinsky, E. (2023) EMT/MET plasticity in cancer and Go-or-Grow decisions in quiescence: The two sides of the same coin? *Mol Cancer* **22**:90.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2002) An Overview of the Cell Cycle. Teoksessa *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. Garland Science. Noudettu osoitteesta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26869/>
- Albregues, J., Shields, M., Ng, D., Park, C. G., Ambrico, A., Poindexter, M., ... Egeblad, M. (2018) Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science* **361**:eaao4227.
- Allgayer, H. & Aguirre-Ghiso, J. A. (2008) The urokinase receptor (u-PAR)—A link between tumor cell dormancy and minimal residual disease in bone marrow? *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* **116**:602.
- Attieh, F., Al Khatib, R., Boutros, M., Mouawad, A. & Kourie, H. R. (2025) Enter sandman: How to tackle dormant breast cancer cells. *Med Oncol* **42**:271.
- Bakhshandeh, S., Werner, C., Fratzl, P. & Cipitria, A. (2022) Microenvironment-mediated cancer dormancy: Insights from metastability theory. *Proc Natl Acad Sci* **119**:e2111046118.
- Barkan, D., Kleinman, H., Simmons, J. L., Asmussen, H., Kamaraju, A. K., Hoenorhoff, M. J., ... Green, J. E. (2008) Inhibition of Metastatic Outgrowth from Single Dormant Tumor Cells by Targeting the Cytoskeleton. *Cancer Res* **68**:6241–6250.

- Barney, L. E., Hall, C. L., Schwartz, A. D., Parks, A. N., Sparages, C., Galarza, S., ... Peyton, S. R. (2020) Tumor cell–organized fibronectin maintenance of a dormant breast cancer population. *Sci Adv* **6**:eaaz4157.
- Barnieh, F. M., Morton, J., Olanrewaju, O. & El-Khamisy, S. F. (2025) Decoding the adaptive survival mechanisms of breast cancer dormancy. *Oncogene* **44**:3759–3773.
- Carceneri de Prati, A., Butturini, E., Rigo, A., Oppici, E., Rossin, M., Boriero, D. & Mariotto, S. (2017) Metastatic Breast Cancer Cells Enter Into Dormant State and Express Cancer Stem Cells Phenotype Under Chronic Hypoxia. *J Cell Biochem* **118**:3237–3248.
- Casillas, A. L., Chauhan, S. S., Toth, R. K., Sainz, A. G., Clements, A. N., Jensen, C. C., ... Warfel, N. A. (2021) Direct phosphorylation and stabilization of HIF-1 $\alpha$  by PIM1 kinase drives angiogenesis in solid tumors. *Oncogene* **40**:5142–5152.
- Chakrabarti, R., Hwang, J., Andres Blanco, M., Wei, Y., Lukačičin, M., Romano, R.-A., ... Kang, Y. (2012) Elf5 inhibits the epithelial–mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2. *Nat Cell Biol* **14**:1212–1222.
- Cieply, B., Riley, P., IV, Pifer, P. M., Widmeyer, J., Addison, J. B., Ivanov, A. V., ... Frisch, S. M. (2012) Suppression of the Epithelial–Mesenchymal Transition by Grainyhead-like-2. *Cancer Res* **72**:2440–2453.
- Dalla, E., Papanicolaou, M., Park, M. D., Barth, N., Hou, R., Segura-Villalobos, D., ... Aguirre-Ghiso, J. A. (2024) Lung-resident alveolar macrophages regulate the timing of breast cancer metastasis. *Cell* **187**:6631-6648.e20.
- Derynck, R., Akhurst, R. J. & Balmain, A. (2001) TGF- $\beta$  signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* **29**:117–129.
- Di Martino, J. S., Nobre, A. R., Mondal, C., Taha, I., Farias, E. F., Fertig, E. J., ... Bravo-Cordero, J. J. (2022) A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy. *Nat Cancer* **3**:90–107.
- Endo, H., Okuyama, H., Ohue, M. & Inoue, M. (2014) Dormancy of Cancer Cells with Suppression of AKT Activity Contributes to Survival in Chronic Hypoxia. *PLoS ONE* **9**:e98858.

- Fidler, I. J. (2003) The pathogenesis of cancer metastasis: The "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* **3**:453–458.
- Fluegen, G., Avivar-Valderas, A., Wang, Y., Padgen, M. R., Williams, J. K., Nobre, A. R., ... Aguirre-Ghiso, J. A. (2017) Phenotypic heterogeneity of disseminated tumour cells is preset by primary tumour hypoxic microenvironments. *Nat Cell Biol* **19**:120–132.
- García-Caballero, M., Martínez Poveda, B., Medina, M. Á. & Rodríguez Quesada, A. (2016) Targeting Tumor Angiogenesis for Cancer Prevention. Teoksessa M. Chatterjee (Toim.), *Molecular Targets and Strategies in Cancer Prevention* (s. 117–149). Cham: Springer International Publishing.
- Gérard, C. & Goldbeter, A. (2014) The balance between cell cycle arrest and cell proliferation: Control by the extracellular matrix and by contact inhibition. *Interface Focus* **4**:20130075.
- Ghajar, C. M., Peinado, H., Mori, H., Matei, I. R., Evason, K. J., Brazier, H., ... Bissell, M. J. (2013) The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol* **15**:807–817.
- Golson, M. L. & Kaestner, K. H. (2016) Fox transcription factors: From development to disease. *Dev Camb Engl* **143**:4558–4570.
- Gonzalez, H., Hagerling, C. & Werb, Z. (2018) Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev* **32**:1267–1284.
- Han, D., Li, Z., Luo, L. & Jiang, H. (2024) Targeting Hypoxia and HIF1 $\alpha$  in Triple-Negative Breast Cancer: New Insights from Gene Expression Profiling and Implications for Therapy. *Biology* **13**:577.
- He, C. & Klionsky, D. J. (2009) Regulation Mechanisms and Signaling Pathways of Autophagy. *Annu Rev Genet* **43**:67–93.
- He, D., Wu, Q., Tian, P., Liu, Y., Jia, Z., Li, Z., ... Hu, G. (2025) Chemotherapy awakens dormant cancer cells in lung by inducing neutrophil extracellular traps. *Cancer Cell* **43**:1622-1636.e7.
- Hu, J., Zhou, W., Zhao, Y., Li, P., Zhao, Z., Wang, W., ... Wang, Y. (2026) Cancer Cell Dormancy and Chemotherapy Resistance. *J Cancer* **17**:59–73.
- Jain, K., Parandhi, K. S., Sridharan, S. & Basu, A. (2013) Autophagy in breast cancer and its implications for therapy. *Am J Cancer Res* **3**:251–265.

- Jordan, V. C. & Brodie, A. M. H. (2007) Development and Evolution of Therapies Targeted to the Estrogen Receptor for the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *Steroids* **72**:7–25.
- Kai, F., Drain, A. P. & Weaver, V. M. (2019) The extracellular matrix modulates the metastatic journey. *Dev Cell* **49**:332–346.
- Khan, B. D., Nhi, N. T. Y., Nhan, T. N. T. & Khuong, P. D. (2025) Cancer cell dormancy: An update to 2025. *Biomed Res Ther* **12**:7559–7575.
- Lamouille, S., Xu, J. & Derynck, R. (2014) Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* **15**:178–196.
- Lim, S. & Kaldis, P. (2013) Cdks, cyclins and CKIs: Roles beyond cell cycle regulation. *Development* **140**:3079–3093.
- Lüönd, F., Sugiyama, N., Bill, R., Bornes, L., Hager, C., Tang, F., ... Christofori, G. (2021) Distinct contributions of partial and full EMT to breast cancer malignancy. *Dev Cell* **56**:3203–3221.e11.
- Mai, Z., Lin, Y., Lin, P., Zhao, X. & Cui, L. (2024) Modulating extracellular matrix stiffness: A strategic approach to boost cancer immunotherapy. *Cell Death Dis* **15**:307.
- Manning, B. D. & Toker, A. (2017) AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell* **169**:381–405.
- Matthews, H. K., Bertoli, C. & de Bruin, R. A. M. (2022) Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* **23**:74–88.
- Moreno-Layseca, P. & Streuli, C. H. (2014) Signalling pathways linking integrins with cell cycle progression. *Matrix Biol* **34**:144–153.
- Mouw, J. K., Ou, G. & Weaver, V. M. (2014) Extracellular matrix assembly: A multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* **15**:771–785.
- NCBI (2026, tammikuuta 22) MYC MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4609> (Luettu 22.1.2026)
- NCI (2011, helmikuuta 2) Definition of immunosuppression—NCI Dictionary of Cancer Terms—NCI [nciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immunosuppression> (Luettu 1.2.2026)
- Nieto, M. A., Huang, R. Y.-J., Jackson, R. A. & Thiery, J. P. (2016) EMT: 2016. *Cell* **166**:21–45.

- Nissen, N. I., Karsdal, M. & Willumsen, N. (2019) Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology. *J Exp Clin Cancer Res* **38**:115.
- Owen, J., Punt, J., Stanford, S. & Jones, P. (2013) *Owen Kuby Immunology 7th Ed. (2013)*. New York: W. H. Freeman and Company. Noudettu osoitteesta <http://archive.org/details/OwenKubyImmunology7thEd.2013>
- Pereira, P., Panier, J., Nater, M., Herbst, M., Calvanese, A. L., Köksal, H., ... van den Broek, M. (2025) Inflammatory cytokines mediate the induction of and awakening from metastatic dormancy. *Cell Rep* **44**:115388.
- Pickup, M., Novitskiy, S. & Moses, H. L. (2013) The roles of TGF $\beta$  in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* **13**:788–799.
- Pickup, M. W., Mouw, J. K. & Weaver, V. M. (2014) The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* **15**:1243–1253.
- Recasens, A. & Munoz, L. (2019) Targeting Cancer Cell Dormancy. *Trends Pharmacol Sci* **40**:128–141.
- Roca, H., Hernandez, J., Weidner, S., McEachin, R. C., Fuller, D., Sud, S., ... Pienta, K. J. (2013) Transcription Factors OVOL1 and OVOL2 Induce the Mesenchymal to Epithelial Transition in Human Cancer. *PLoS ONE* **8**:e76773.
- Sarkar, A. & Hochedlinger, K. (2013) The Sox Family of Transcription Factors: Versatile Regulators of Stem and Progenitor Cell Fate. *Cell Stem Cell* **12**:15–30.
- Subbalakshmi, A. R., Sahoo, S., Manjunatha, P., Goyal, S., Kasiviswanathan, V. A., Mahesh, Y., ... Jolly, M. K. (2023) The ELF3 transcription factor is associated with an epithelial phenotype and represses epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Eng* **17**:17.
- Syöpäjärjestöt (2026, tammikuuta 7) Syöpäsanasto. <https://kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopasanasto/> (Luettu 7.1.2026)
- Tam, S. Y., Wu, V. W. C. & Law, H. K. W. (2020) Hypoxia-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancers: HIF-1 $\alpha$  and Beyond. *Front Oncol* **10**:486.
- Thiery, J. P., Acloque, H., Huang, R. Y. J. & Nieto, M. A. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell* **139**:871–890.

- Tiwari, N., Meyer-Schaller, N., Arnold, P., Antoniadis, H., Pachkov, M., Nimwegen, E. van & Christofori, G. (2013) Klf4 Is a Transcriptional Regulator of Genes Critical for EMT, Including Jnk1 (Mapk8). *PLOS ONE* **8**:e57329.
- Todd, V. M., Vecchi, L. A., Clements, M. E., Snow, K. P., Ontko, C. D., Himmel, L., ... Johnson, R. W. (2021) Hypoxia inducible factor signaling in breast tumors controls spontaneous tumor dissemination in a site-specific manner. *Commun Biol* **4**:1122.
- Tomecka, P., Kunachowicz, D., Górczyńska, J., Gebuza, M., Kuźnicki, J., Skinderowicz, K. & Choromańska, A. (2024) Factors Determining Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Progression. *Int J Mol Sci* **25**:8972.
- Tonini, T., Rossi, F. & Claudio, P. P. (2003) Molecular basis of angiogenesis and cancer. *Oncogene* **22**:6549–6556.
- Vaupel, P., Mayer, A. & Höckel, M. (2004) Tumor Hypoxia and Malignant Progression. Teoksessa *Methods in Enzymology* (Vol. 381, s. 335–354). Academic Press.
- World Health Organization (2025) Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Luettu 9.12.2025)
- World Health Organization (2026, tammikuuta 5) Breast cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (Luettu 5.1.2026)
- Yadav, A. S., Pandey, P. R., Butti, R., Radharani, N. N. V., Roy, S., Bhalara, S. R., ... Kumar, D. (2018) The Biology and Therapeutic Implications of Tumor Dormancy and Reactivation. *Front Oncol* **8**.
- Yang, X., Wu, J., Li, M., Zhang, W., Gao, X., Wang, H., ... Tang, Y. (2021) Inhibition of DEC2 is necessary for exiting cell dormancy in salivary adenoid cystic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res CR* **40**:169.
- Yu, L., Hébert, M. C. & Zhang, Y. E. (2002) TGF- $\beta$  receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF- $\beta$  responses. *EMBO J* **21**:3749–3759.
- Zhang, J., Zhang, J., Han, L., Wu, S., Li, J., Eaton, E. N., ... Weinberg, R. A. (2025) Inflammation awakens dormant cancer cells by modulating the epithelial–mesenchymal phenotypic state. *Proc Natl Acad Sci* **122**:e2515009122.

- Zhang, J.-M. & An, J. (2007) Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin* **45**:27–37.
- Zhang, Y., Zhang, H., Wang, M., Schmid, T., Xin, Z., Kozhuharova, L., ... Biskup, E. (2021) Hypoxia in Breast Cancer—Scientific Translation to Therapeutic and Diagnostic Clinical Applications. *Front Oncol* **11**.
- Zhao, Y., Shen, M., Wu, L., Yang, H., Yao, Y., Yang, Q., ... Bai, Y. (2023) Stromal cells in the tumor microenvironment: Accomplices of tumor progression? *Cell Death Dis* **14**:587.