

# **Haavat jättävät jäljen: ihon epigeneettinen muisti ja syöpäriski**

Biokemia / Bioteknologian laitos

LuK-tutkielma

Sara Mikkonen

13.2.2026

Turku

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

Kandidaatintutkielma

**Koulutusohjelma, oppiaine:** Biokemia

**Tekijä(t):** Sara Mikkonen

**Otsikko:** Haavat jättävät jäljen: ihon epigeneettinen muisti ja syöpäriski

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

**Sivumäärä:** 26 sivua

**Päivämäärä:** 13.2.2026

Haavan paraneminen ja syövän kehittyminen ovat prosesseina samankaltaisia, sillä ne molemmat sisältävät solujen tulehdustilan muodostumisen sekä solujen jakautumista ja migraatiota. Haavan paranemista säätelevät solun sisäiset ja ulkoiset signaalit sekä geneettiset ja epigeneettiset muutokset. Epigeneettisiä muutoksia on satoja erilaisia, mutta ne voivat olla esimerkiksi DNA:n metylaation muutoksia tai histonien asetylaation tai ubikitinaation muutoksia. Haavan syntyessä solut voivat kehittää epigeneettisen muistin, jonka avulla haavojen paranemisprosessi muuttuu nopeammaksi. Epigeneettisellä muistilla on haittapuoli, sillä muutokset johtavat kromatiinialueiden avautumiseen, ja voivat ylläpitää tulehdustilaa, altistaen siten syöväälle. Lisäksi haavan paranemisen kannalta välttämätön solulinjakohtaisen identiteetin menettäminen pitkäaikaisesti voi johtaa kasvaimen muodostumiseen ja syövän metastasoitumiseen. Histoni H4:n K16:en monoasetylaation ja K20:en trimetylaation menetykset yhdessä ovat usein havaittavissa syöpäkasvaimissa, haavan paranemisprosessi vaatii samoja lyhytaikaisia muutoksia. Histoni H2A:n K119:n ubikitinoinnin vähentymistä on havaittu haavan paranemisen aikana, mutta se voi johtaa myös kenttäkarsinogeneesiin. AIM2 ja TGFβ ylläpitävät ihon epigeneettistä muistia, mutta niiden tuottamat yhdisteet ylläpitävät tulehdustilaa.

**Avainsanat:** orvaskeden kantasolut, karvatupen kantasolut, haava, epigeneettinen muisti, kenttäkarsinogeneesi, syöpä

## **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Ihon rakenne ja uusiutuminen</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Epigenetiikan periaatteet</b>	<b>8</b>
<b>3.1</b>	<b>Kromatiinien rakenne vaikuttaa geeniluentaan</b>	<b>8</b>
<b>3.2</b>	<b>Epigeneettiset muutokset johtavat geenien ilmentymisen muutoksiin</b>	<b>9</b>
3.2.1	Histonien rakenteelliset muutokset säätelevät solulinjakohtaista identiteettiä	9
3.2.2	DNA:n metylaatio säätelee solujen erilaistumista ja haavan paranemista	10
<b>4</b>	<b>Ihon epigeneettinen muisti syntyy reaktiona haavaan</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Syövän kehittyminen vaatii muutoksia useiden geenien aktiivisuudessa</b>	<b>15</b>
<b>5.1</b>	<b>Ihon epigeneettinen muisti voi lisätä syöpäriskiä</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>21</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>23</b>

## 1 Johdanto

Ihon tarkoitus on suojata elimistöä ulkoisilta haitoilta, kuten säältä, mikrobeilta, nesteiltä ja fyysiseltä vahingolta. Se koostuu kahdesta pääkerroksesta, orvaskedestä ja verinahasta, jotka kumpikin koostuvat useammista kudoksetuksista. Ylläpitääkseen kudoksen homeostaasia ja paikatakseen vahingoittuneita tai kuolleita soluja ihon on uusiuduttava lähes jatkuvasti. Uusiutuminen on monimutkainen prosessi, jota säätelevät geneettiset, epigeneettiset ja sisäiset sekä ulkoiset ympäristön tekijät. Haavan paraneminen on kolmivaiheinen tarkasti hallittu prosessi, jotka sisältävät solujen jakautumista, migraation haavapaikalle ja haavapaikalla tapahtuvat prosessit (Nascimento-Filho ja muut 2020). Prosessi vaatii muutoksia useiden geenien, kuten Sox9 ja KLF5, aktiivisuudessa, ja johtaa solulinjakohtaisen identiteetin väliaikaiseen mentykseen (Ge ja muut 2017).

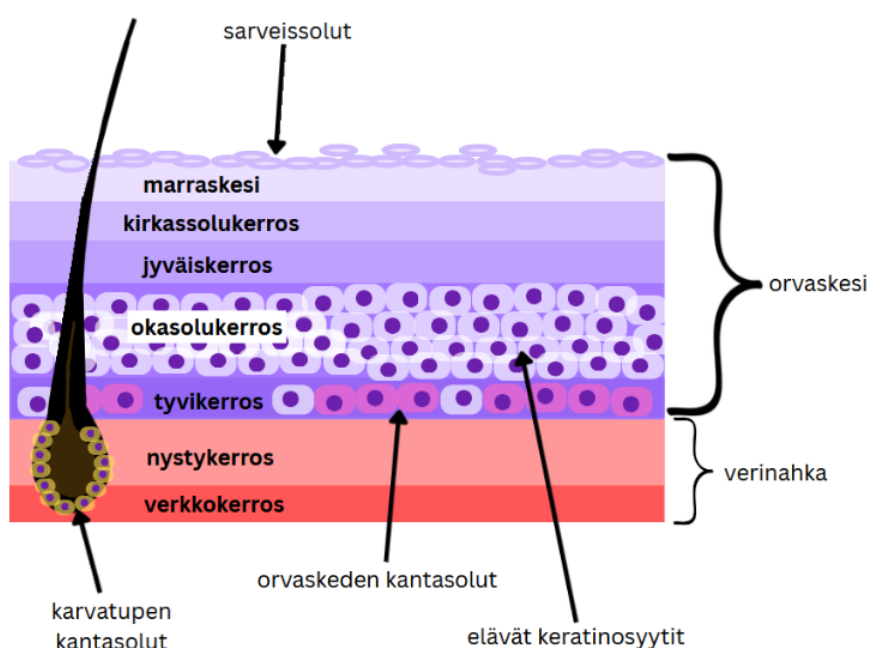
Epigeneettisillä muutoksilla tarkoitetaan kromosomien rakennetta muuttavia DNA:n rakenteellisia muokkauksia, jotka eivät vaikuta emäksiin. Monesti puhutaan geenien niin sanotusta päälle/pois päältä-säätelystä. Kyseiset muutokset ja niiden pitkäaikainen säilyminen eli epigeneettinen muisti ovat osana solun normaalia kehitystä, ärsykkeisiin reagoitua ja muuttuvaan ympäristöön adaptoitumista. Esimerkiksi ihon haavojen paraneminen vaatii epigeneettisiä muutoksia (katsausartikkeli: Skrypek ja muut 2017), ja ihon epigeneettisen muistin avulla paraneminen on tulevaisuudessa nopeampaa (Naik ja muut 2017). Epigeneettisellä muistilla voi olla myös haitallisia seurauksia, sillä se voi johtaa esimerkiksi syövän kehittymistä edistävien aktiivisuuden muutoksiin, hallitsemattomaan jakautumiseen tai kenttäkarsinogeneesi-ilmioon ihoalueilla (Levron ja muut 2023). Haavan paranemisprosessilla ja syövän kehittymisellä onkin useita yhtäläisyyksiä.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan ihon haavojen paranemisen kannalta olennaisia histonien rakenteellisia muutoksia sekä DNA:n metylaation muutoksia sekä ihon epigeneettisen muistin ominaisuuksia. Lisäksi tuodaan esiin epigeneettisen muistin ja ihosyövän yhteisiä tekijöitä.

## 2 Ihon rakenne ja uusiutuminen

Ihon päällimmäinen kerros, orvaskesi, koostuu itsessään viidestä erilaisesta kerroksesta, jotka koostuvat pääosin keratinosyyteistä (katsausartikkeli: Hashimoto 2000). Alimmasta ylimpään ne ovat tyvikerros, okasolukerros, jyväiskerros, kirkassolukerros (vain paksut ihoalueet) ja marraskesi (kuva 1). Keratinosyytit matkaavat ihokudoksessa kohti pintaa niiden ikääntyessä. Päällimmäisenä on kerrostuneina esiintyviä kovettuneita sarveissoluja, ja niitä irtoaa koko ajan. Ihon jatkuvasta uusiutumisesta ja korjaamisesta huolehtivat jakautumiskykyiset kantasolut sijaitsevat tyvikerroksessa (katsausartikkeli: Tang ja muut 2024).

Orvaskeden alla sijaitsee kaksikerroksinen verinahkaksi kutsuttu alue. Sisempää kerrosta kutsutaan verkkokerrokseksi ja ulompaa nystykerrokseksi. Verinahka sisältää paljon hermoja, verisuonia, imusuonia ja sidekudosta. Myös rauhaset ja karvatupet kasvavat verinahkasta. Epiteelisoluiksi kutsutaan yleisesti kaikkia kudoksia suojaavia soluja, jotka suojaavat elimiä.



Kuva 1. Ihon rakenne kaavakuvana. Iho koostuu useista kerroksista, joissa jokaisessa on hieman erilainen yhdistelmä keratinosyyttejä. Päällimmäinen kerros sisältää vain kuolleita keratinosyyttejä eli sarveissoluja. Orvaskeden kantasolut sijaitsevat tyvikerroksessa.

Orvaskeden ja karvatupen kantasolut ovat erilaistuneita keratinosyyttejä, jotka ovat pääasiassa vastuussa uuden ihon muodostamisesta (Ge ja muut 2017). Epigeneettiset muutokset säätelevät solun toimintaa kasvun eri vaiheissa. Erilaistuminen ja kasvu ovat riippuvaisia monimuotoisista solun sisäisistä ja ulkoisista signaaleista, kuten kontaktista muihin soluihin, ravinnosta, sytokiineistä ja kasvutekijöistä (katsausartikkeli: Nurse ja muut 1998). Mitä pidemmälle solu erilaistuu, sitä suurempi osa geeneistä hiljentyy. Esimerkiksi alkionkehityksessä ja haavan paranemisprosessissa aktivoitua reversiibeli epiteeli-mesenkyymi transito (EMT) mahdollistaa epiteelisolujen muuntumisen ja migraation, ja on monenlaisten epigeneettisten muutosten säätelemä tapahtuma (katsausartikkeli: Skrypek ja muut 2017). Histonien asetylaation vähenemisen ja kromatinialueiden sulkeutumisen on huomattu lisääntyvän solun menettäessä potenttisuuttaan (katsausartikkeli: Atlasi ja Stunnenberg 2017).

Monimutkaiset menetelmät säätelevät ihon kantasolujen jakautumista ja erilaistumista uudeksi kudokseksi. Orvaskeden kantasolut reagoivat monien veressä esiintyvien yhdisteiden ja immuunisolujen antamiin signaaleihin (Naik ja muut 2017). Uusiutuessaan orvaskeden kantasolut jakautuvat ja erilaistuvat muodostaen uuden kerroksen vahingoittuneiden tai kuolleiden solujen tilalle. Myös karvatupessa sijaitsevat karvatupen kantasolut voivat osallistua orvaskeden korjaamiseen. Tällöin karvatupen kantasolut muuntuvat orvaskeden kantasoluiksi, mutta muunnos johtaa useiden tehtävän kannalta olennaisten kromatiinialueiden avautumiseen (Gonzales ja muut 2021). Sekä orvaskeden että karvatupen kantasolut ovat osittain erilaistuneet tehtäviinsä, mikä tarkoittaa, että niillä on molemmilla omanlaisensa epigeneettisesti rajoitettu solulinjakohtainen identiteetti (Ge ja muut 2017).

Haavan syntyessä ihon korvautuminen on monimutkainen prosessi, jota säätelevät useat geenit, sytokiinit ja kasvutekijät (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020). Haavan paranemisessa tunnistetaan kolme päävaihetta, jotka käsittävät ihon kantasolujen voimakkaan jakautumisen eli proliferaation, migraation haavapaikalle ja haavapaikalla tapahtuvat prosessit (Nascimento-Filho ja muut 2020). Vaihteita ohjaavat signaalinsiirtoketjujen ja epigeneettisten muutosten aikaansaamat vaihtelut geenien aktiivisuudessa sekä mekanoreseptorien tunnistama kontakti-inhibitio haavan sulkeutuessa. Sekä karvatupen kantasolujen että orvaskeden kantasolujen on

säilytettävä plastisuutensa ja reagoitava muutoksiin nopeasti. Paranemisprosessissa solut menettävät hetkellisesti linjakohtaisen identiteettinsä, ja niille kehittyy neoplastinen fenotyyppi, jolloin ne ilmentävät sekä orvaskeden kantasolujen ja karvatupen kantasolujen fenotyyppiä (Ge ja muut 2017). Lisäksi väliaikaiset muutokset solujen välisessä signaloinnissa, reseptoreissa tai adheesiomolekyyleissä ovat tyypillisiä haavan paranemisen aikana, sillä ne mahdollistavat solujen liikkeen kohti haavaa (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020).

Ge ja muut selvittivät vuonna 2017 julkaistussa tutkimuksessa, että Sox9-geeni säätelee karvatupen kantasolujen linjakohtaista identiteettiä, ja orvaskeden kantasolujen identiteetin säilymistä tukee KLF5-geeni. Tutkimuksessa selvisi, että normaalisti orvaskeden kantasoluissa esiintyvä transkriptiofaktori KLF5 toimii karvatupen kantasoluissa Sox9-geenin aktiivisuutta alentavana antagonistina, ja edistää karvatupen kantasolujen muuntumista orvaskeden kantasouiksi. Muodostuva neoplastinen fenotyyppi mahdollistaa migraation ja nopean jakautumisen. Ihon haavoittuessa vapautuvat stressitekijät aktivoivat tarvittavia transkriptiotekijöitä, kuten ETS2:n, joka säätelee Sox9- ja KLF5-geenien aktiivisuutta. Pääasiassa aktiivisuuden muutoksia aiheuttavat H3K27 asetylaatiot. Lisäksi karvatupen kantasoluille ominaisen Sox9 transkriptiofaktorin havaittiin paranemisprosessin aikana myös orvaskeden kantasoluissa, minkä pääteltiin tarkoittavan, että Sox9-geenin ilmentyminen edesauttaa neoplastisen fenotyypin kehittymistä. Ihossa histonideasetylaasi SIRT1 edistää solumigraatiota ja sytokiini TGF $\beta$ :n (engl. *Transforming growth factor-beta*) signalointia, ohjaten siten epiteelin uusiutumista (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Myös esimerkiksi c-Jun proto-onkogeenin aktiivisuus lisääntyy haavan paranemisen aikana, mikä edistää proliferaatiota (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020).

Sekä orvaskeden että karvatupen kantasolut siirtyvät linjakohtaisen identiteettinsä menetettyä EMT:hen. EMT:n aikana solut ovat hybridimuodossa, jossa ne ilmentävät sekä epiteelisolujen, että mesenkyymisolujen geenejä (Jain ja muut 2023). EMT:tä säätelevät esimerkiksi SNAIL-geeni ja ZEB-ryhmän transkriptiofaktorit. Mesenkyymisolut ovat muodoltaan tähtimäisiä, ja liikkuvat kudoksissa esimerkiksi aktiinin ja integriinien avulla vuorovaikuttaen samalla soluväliaineen kanssa (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020).

### 3 Epigenetiikan periaatteet

Epigenettisten mekanismien ymmärtämisen kannalta on tärkeää hahmottaa kromatiinien fyysisen rakenteen erityispiirteitä ja DNA:ta pakkaavien histoni-proteiinien toimintaa.

#### 3.1 Kromatiinien rakenne vaikuttaa geeniluentaan

Solussa, joka ei ole jakautumassa, geneettinen materiaali on järjestäytynyt DNA:n, histoniproteiinien ja ei-histoniproteiinien muodostamiksi pakkautumattomiksi komplekseiksi eli kromatiineiksi (katsausartikkeli: Minami ja muut 2025). Kromatiinit muodostuvat nukleosomeista, jotka ovat halkaisijaltaan noin 110 Å:n kokoisista rakenneyksiköistä. Yhdessä nukleosomissa 145–147 emäsparia DNA:ta on kääriytynyt kiekkomaisen histoniproteiikompleksin ympärille (katsausartikkeli: Kurumizaka ja muut 2021). Proteiinikompleksi muodostuu kahdesta kappaleesta kutakin ydinhistonia H2A, H2B, H3, and H4, jotka muodostavat kiekkomaisen oktameerin. Kytkeytyvät DNA ja H1-histonit yhdistävät nukleosomeja toisiinsa, mistä muodostuu niin sanottu helminauharakenne ("*beads-on-a-string*") (katsausartikkeli: Kurumizaka ja muut 2021, katsausartikkeli: Minami ja muut 2025).

Kromatiinien rakenteelliset ja dynaamiset ominaisuudet vaikuttavat geenien transkriptioon ja solun toimintaan säätelyyn muun muassa solusyklin ja haavan paranemisen eri vaiheissa. Yleisesti ajatellaan, että kromatiineissa on tiukemmin ja löysemmin proteiinien ympärille pakkautuneita alueita, joita kutsutaan vastaavasti heterokromatiineiksi ja eukromatiineiksi. Heterokromatiinien olomuoto ja liike on geelin kaltaista, kun taas eukromatiineilla nesteen kaltaista (katsausartikkeli: Minami ja muut 2025). Nestemäisempi rakenne lisää nukleosomien liikettä ja geenien ilmentymisessä mukana olevien proteiinien sitoutumista DNA:han. Tämä tarkoittaa käytännössä, että geeniluenta tapahtuu eukromatiinialueilla. Nukleosomien rakenteen ja liikkeen lisäksi geenien luettavuuteen vaikuttavat histonien rakenteelliset yksityiskodot ja määrä (katsausartikkeli: Aziz ja muut 2023, Gossett ja Lieb 2012). Histonien rakenteelliset muutokset ja kyseisen proteiinin eri muodot voivat vaikuttaa myös nukleosomien vakauteen (Gossett ja Lieb 2012).

## 3.2 Epigeneettiset muutokset johtavat geenien ilmentymisen muutoksiin

Epigeneettisiä muutoksia tapahtuu soluissa vastauksena sisäisiin signaaleihin, erikoistumisen ja kasvun tapauksissa, sekä monenlaisiin ulkoisiin ärsykkeisiin. Esimerkiksi haavan syntyessä ihoon alueelle vapautuu tulehduksesta viestiviä molekyylejä, kuten sytokiinejä ja immuunisoluja, jotka edesauttavat paranemiseen tarvittavien geenien aktivoitumista. Muutokset mahdollistavat tai estävät transkriptiotekijöiden ja muiden proteiinin sitoutumista, sillä ne sijoittuvat usein promootori- tai tehostaja-alueille (Naik ja muut 2017, Jain ja muut 2023). Epigeneettiset muutokset ovat reversiibeilejä. Tunnetuimpia muutoksia ovat DNA:n metylaatio, kemialliset muutokset histoneissa ja RNA:n aiheuttama häirintä. Zhaon ja muiden (2020) koostamassa katsausartikkelissa mekanismeja todetaan olevan ainakin 17 DNA:han kohdistuvaa ja 160 RNA:han kohdistuvaa. Tässä tutkielmassa tarkastellaan pääasiassa DNA:n metylaatiota sekä histonien asetylaatiota ja ubikitinaatiota.

### 3.2.1 Histonien rakenteelliset muutokset säätelevät solulinjakohtaista identiteettiä

Histoneihin, kuten useimpiin proteiineihin, kohdistuu translaation jälkeisiä muutoksia (katsausartikkeli: Kurumizaka ja muut 2021). Histonit sisältävät joitakin spesifisiä happamia alueita, joihin useat proteiinit sitoutuvat. Kyseiset proteiinit voivat toteuttaa histonien kemiallisia muutoksia tai vaikuttaa muilla tavoin kromatiinien rakenteeseen. Muutokset kohdistuvat yleensä N- ja C-terminaalien arginiineihin tai lysiineihin. On todennäköistä, että näillä translaation jälkeisillä muutoksilla on stabiloiva tai säätelevä vaikutus kromatiinien rakenteeseen ja geenien ilmentymiseen. Muutokset voivat olla metylaatioita, asetylaatioita, fosforylaatioita tai ubikitinaatioita (Nascimento-Filho ja muut 2020).

Histonien asetylaation mittavia muutoksia voidaan havaita haavan paranemisen aikana (Ge ja muut 2017). Asetylaatiota katalysoi histoni-asetyyylitransferaasit (HAT) ja deasetylaatiota histoni-deasetylaasit (HDAC) (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Asetylaatio kohdistuu useimmiten histonihäntien lysiineihin ja aiheuttaa lysiinien

positiivisen varauksen neutralisoitumisen, minkä vuoksi DNA:n ja histonin välinen vuorovaikutus heikkenee ja kromatiinialue avautuu. Myös ubikitinaatio kohdistuu usein lysyiineihin, ja aktivoidun ubikitiinin liittämistä histonien lysyiiniin katalysoi ubikitiiniligaasi (katsausartikkeli: Osley 2006). Kun tarkoituksena on säädellä geenien ilmentymistä histonit ovat vain monoubikitinoituneita. Histoneista on olemassa useita variantteja, jotka osaltaan myös vaikuttavat geenien ilmentymiseen (katsausartikkeli: Kurumizaka ja muut 2021). PRC1-proteiinikompleksi (engl. *Polycomb repressive complex 1*) säätelee geenien aktiivisuutta, ja linjakohtaista identiteettiä ubikitinoimalla histoneja (katsausartikkeli: Skrypek ja muut 2017). Se katalysoi esimerkiksi solulinjan säilyttämisen kannalta tärkeää histonivariantti H2A:n lysyiinin 119:n monoubikitinaatiota, mikä johtaa kromatiinialueen sulkeutumiseen. Haavan paranemisen aikana tämä ubikitinaatio menetetään (Levron ja muut 2023).

### 3.2.2 DNA:n metylaatio säätelee solujen erilaistumista ja haavan paranemista

DNA:n metylaatio ja demetylaatio vaikuttavat geenien aktiivisuuteen erilaistumisen ja haavan paranemisen aikana (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). DNA:n metylaatiota katalysoivat DNA:n metyyli transferaasit (DNMT) ja nisäkkäillä metyyli ryhmä liittyy yleensä sytosiiniin 5'-kohtaan GC-dinukleotidin kohdalla. Metylaatiolla on yleensä geeniluentaa ja transkriptiota vähentävä vaikutus. Demetylaatio on vaiheittain etenevä reversiibeli muutos, jota katalysoivat TET-entsyymit (engl. *Ten-eleven translocation oxidase*) (katsausartikkeli: Skrypek ja muut 2017). Demetylaatiossa ensimmäinen välituote on 5-hydroksimetyylisytosiini (Boudra ja muut 2021). TET-entsyymejä koodaa ainakin kolme geeniä. Normaalit metylaatiotasot ovat välttämättömiä kromosomien vakaudelle (Eden ja muut 2003).

DNMT entsyymejä on erilaisia, ja niitä erotellaan toisistaan numeroilla ja kirjainlisillä (katsausartikkeli: Pastar ja muut 2021). Tavallisesti DNMT:t katalysoivat DNA:n kopioimiseen liittyvää vastinjuosteeseen perustuvaa metylaatiota, mutta DNMT3A ja DNMT3B katalysoivat pääasiassa uusien alueiden metylaatioita, mikä on haavan paranemisen kannalta olennaista. DNMT1:n tiedetään säätelevän transkriptiotekijöiden

sitoutumista DNA:han (Levron ja muut 2024b), ja DNA:n metylaation on tutkittu muuttuvan EMT:n aikana (katsausartikkeli: Skrypek ja muut).

## 4 Ihon epigeneettinen muisti syntyy reaktiona haavaan

Epigeneettisellä muistilla viitataan mitoottisesti tai meioottisesti periytyviin epigeneettisiin muutoksiin (katsausartikkeli: D'Urso ja Brickner 2014). Muistin muodostumisen mekanismit ovat osittain tuntemattomia, mutta sen kehittyminen vaatii usein DNA:n metylaatiota, histonien muutoksia tai histonivariantin vaihtumista. Muistia on kolmenlaista: solutason muisti, transkriptiotason muisti ja sukupolvelta seuraavalle periytyvä muisti. Haavojen seurauksena syntyvä epigeneettinen muisti on solu- ja transkriptiotasoista.

Sukupolvelta seuraavalle periytyvä muisti viittaa elinympäristön aiheuttamien epigeneettisten muutosten periytymiseen jälkikasvulle (katsausartikkeli: D'Urso ja Brickner 2014). Sillä voidaan tarkoittaa myös vanhemman käytöksen aikaansaamia muutoksia jälkeläisessä. Kyseisen muistin avulla jälkikasvu selviää paremmin pitkäänkin jatkuvissa vaikeissa olosuhteissa. Solutason muistilla taas tarkoitetaan solun elinkaaren kannalta olennaisia epigeneettisiä ominaisuuksia, jotka ohjaavat kehitystä ja erilaistumista. Transkriptiotason muista puhutaan, kun solussa tapahtuvat muutokset syntyvät ärsykkeen seurauksena. Transkriptiotason muisti edistää solun selviämistä muuttuneessa ympäristössä, ja mahdollistaa tulevaisuudessa nopeamman vasteen ärsykkeeseen. Ihossa muisti syntyy esimerkiksi haavoittumisen seurauksena, jolloin haavoittuneella alueella olevat orvaskeden kantasolujen ja karvatupen kantasolujen kromatiineihin kohdistuu epigeneettisiä muutoksia (Levron ja muut 2023, Naik ja muut 2017). Muutokset säilyvät soluissa, vaikka geeni ei ole transkriptionaalisesti aktiivinen, mikä mahdollistaa geenien nopean aktivaation seuraavilla kerroilla. Tämä johtaa siihen, että myös haavan paraneminen alueella on tulevaisuudessa nopeampaa.

Naik ja muut tutkivat vuonna 2017 haavan paranemisprosessia hiirillä. Tutkimuksessa todettiin, että ihon kertaalleen haavoittuneen alueen seuraavat vammat paranivat jopa 2,5 kertaa nopeammin kuin ensimmäisellä kerralla. Nopeamman paranemisen taustalta löydettiin uusia avoimia kromatiinialueita useiden geenien kohdalta. Näitä olivat esimerkiksi monet transkription aloitussekvenssit ja CCCTC-sitoutumistekijän toimintaa säätelevät alueet. Nopeamman paranemisen osoitettiin johtuvan AIM2-geenin (engl. *Absent in melanoma 2*) tuottaman transkriptiotuotteen säilymisestä soluissa jopa 180

päivää ihovauriosta. AIM2 tuottaa stressitekijää, joka saa aikaan toimivan inflammasomin muodostumisen. Kaspaasi 1 aktivoituu, jonka seurauksena vapautuu tulehduksesta viestiviä sytokiineja IL18 ja IL1 $\beta$ . IL1 $\beta$ :aa tunnistavan reseptoriproteiini IL1R1:n havaittiin merkittävin positiivinen vaikutus solujen migraation ja haavan sulkeutumisen nopeuteen.

Vaikka avoimien alueiden huomattiin vähenevän ajan kanssa, nopeampi paraneminen oli havaittavissa vielä 180 päivää ensimmäisen haavoittumisen jälkeen (Naik ja muut 2017). Tulokset viittaavat kromosomimuutosten pysyvyyteen eli pitkäkestoiseen epigeneettiseen muistiin. Muistin todettiin olevan paikallista, eikä se kyennyt siirtymään veren tai imunesteen mukana. Eri-laistumisestaan huolimatta solut kykenevät säilyttämään tarvittaessa aktivoituvan epigeneettisen muistin aiemmista kokemuksistaan (Gonzales ja muut 2021). Muistin kesto vaihtelee kudostyyppin mukaan, mutta ihossa muistia kantavia soluja löydettiin jopa 40 viikkoa haavoittumisen jälkeen (Levron ja muut 2023).

Jain ja muut (2023) indusoivat epiteeli-mesenkyyymi transition epiteelisoluissa eri tavoin, ja tutkivat epiteelisoluille tyypillisten geenien aktiivisuuden palautumista normaalille tasolle. Sytokiini TGF $\beta$  säätelee kromatiinialueiden avautumista solun edetessä EMT:hen. Tutkimustulokset osoittivat, että TGF $\beta$ :lle kauemmin altistuneet solut palasivat hitaammin epiteelisolun fenotyyppiin. Transitiotilan pidempi kesto johti hitaampaan siirtymään hybridifenotyypin ja epiteelifenotyypin välillä. Geenien ilmentymisen palautumisen viivästyminen kertoo solujen epigeneettisestä muistista.

Nascimento-Filho ja muut (2020) tutkivat haavoittumisen vaikutusta ihon epiteelisten kantasolujen H4:n asetylaatioon lysiineissä 5, 8, 12 ja 16. H4K12:en todettiin deasetyloituvan merkittävästi haavoittumisen alkuvaiheessa, mutta hyperasetyloituvan voimakkaasti solumigraation aikana ja haavan paranemisen jälkeen. H4K16:ssa tavattiin deasetylaatiota haavoittumisen alussa sekä migraatiovaiheessa, mutta jonkin verran hyperasetylaatiota haavan parannuttua. K8:ssa havaittiin pientä deasetylaatiota kaikissa paranemisen vaiheissa, kun taas K5:ssä ei havaittu merkittäviä muutoksia. Sekä liikkuneissa soluissa, että haavan lähellä olleissa soluissa K12:n ja K16:n asetylaation muutokset olivat merkittävimpiä.

Sen ja muut 2010 selvittivät, että DNMT1-entsyymin toiminta on aktiivisinta ihon tyvikerroksessa, ja estää orvaskeden kantasolujen liian aikaista erilaistumista metyloimalla transkriptiotekijöitä koodaavia geenialueita. Useiden tutkimusten mukaan haavan paranemisprosessin aikana DNMT1:n aktiivisuus vähenee, mikä mahdollistaa geenien aktiivisuuden lisääntymistä (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Lisäksi haavan paranemisen aikana joidenkin geenien promoottorialueiden luenta vaikeutuu, mikä johtuu DNMT3A-entsyymin aktiivisuuden lisääntymisestä ihovaurion syntyessä.

Kokonaisuudessaan ihon epigeneettisen muistin syntymisen kannalta on olennaista, että haavan paranemisen aikana kromatiineihin kohdistuu epigeneettisiä muutoksia. Haavan paranemisen aikana avautuvat kromatiinialueet olivat seurausta H3K27 asetylaation lisääntymisestä. Näistä muutoksista etenkin AIM2:n ja TGF $\beta$ :n aktiivisuuden muutoksen ovat merkittäviä. AIM2:n tuottaman transkriptiotuotteen säilyminen soluissa on olennaista nopeamman paranemisen kannalta. TGF $\beta$  altistuksen kesto vaikuttaa solulinjakohtaisen identiteetin palautumisnopeuteen. Ihon epigeneettinen muisti voi säilyä jopa 40 viikkoa, ja ulottua jopa 7 millimetrin päähän haavan reunasta.

Epigeneettisen muistin syntyminen vaatii väliaikaisen solulinjakohtaisen identiteetin menettämisen, ja muistin syntymisen todennäköisyys riippuu kyseisen hybrididentiteetin ilmentymisen kestosta (Jain ja muut 2023). Samoin kuten hybridifenotyypin ilmentymisen kesto riippuu epigeneettisestä muistista. Epigeneettinen muisti siis mahdollistaa pidemmän epiteeli-mesenkyymifenotyypin ilmentymisen, ja sen ilmenemisen kesto samanaikaisesti vaikuttaa epigeneettisen muistin syntymiseen.

## **5 Syövän kehittyminen vaatii muutoksia useiden geenien aktiivisuudessa**

Syöpä on nimitys taudeille, joita yhdistää solujen hallitsematon jakautuminen, joka johtaa haitallisen kasvaimen muodostumiseen. Monissa syöpäsolujen geeneissä havaitaan terveistä soluista poikkeavaa aktiivisuutta (katsausartikkeli: Ren ja muut 2023). Syövän kehittymiseen yhteisvaikuttavat monet tekijät, kuten geneettiset ja epigeneettiset tekijät sekä ympäristön vaikutukset. Hallitsemattomasti jakautuva solumassa vie elintilaa ja ravinteita normaaleilta soluilta. Yleisimmät ihosyövän muodot ovat tyvisolusyöpä ja keratinosyytilähtöinen okasolusyöpä (katsausartikkeli: Sang ja Deng 2019). Okasolusyöpä voi kehittyä sekä orvaskeden, että karvatupen kantasoluista (Ge ja muut 2017). Kenttäkarsinogeneesiksi kutsutaan ilmiötä, jossa solu tai pieni solupopulaatio saa geneettisiä muutoksia (mutaatioita tai epigeneettisiä muutoksia), joiden ansiosta mutanttisolut menestyvät ympäristössään villityyppejä paremmin (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Vaikka näkyviä muutoksia ei ole, on näillä mutanttisoluilla suurempi todennäköisyys kehittyä syöpää aiheuttaviksi soluiksi, koska syöpä on yleensä monien solumuutosten seuraus.

Erilaistuneet solut ovat solusyklin G0-vaiheessa, kun taas jakautuvat solut G1-vaiheessa. G1-vaiheessa solut kasvavat ja valmistautuvat mitooseen syntetisoimalla organelleja ja DNA:n kopioinnin kannalta tärkeitä entsyymejä. Solusykli sisältää useita tarkastuspisteitä, joista vain normaalit solut pääsevät etenemään seuraavaan vaiheeseen. Syklin etenemistä säätelevät sykliiniproteiinit, jotka vuorovaikuttavat sykliinistä riippuvaisten kinaasien kanssa.

Kehittyäkseen syöväksi, solusykliä reguloivien geenien ilmentymiseen on tullut epätavallisia tai haitallisia muutoksia (Ge ja muut 2017). Usein geeneissä tapahtuu mutaatioita, joiden kohteina ovat kasvurajoitegeenit ja proto-onkogeenit. Mutaatioiden seurauksena solu ei vastaa toimintaa sääteleviin signaaleihin normaalisti. Syöpäsoluille on tavallista, että mitoosia ohjaavien mitogeenien toiminta on normaalista poikkeavaa, jolloin solusyklin tarkastuspisteet saatetaan ohittaa, ja solujen jakautuminen on hallitsematonta (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020). On myös mahdollista, että ärsyke, kuten haava, saa aikaan muutoksia edellä mainittujen geenien

ilmentymiseen epigeneettisten muutosten kautta. Tässä tapauksessa ihon epigeneettisestä muistista voi olla haittaa, sillä se voi suoraan johtaa syövän tai kenttäkarsinogeneesin kehittymiseen (Naik ja muut 2017, Levron ja muut 2023).

Erityisen haitalliseksi syöpä kehittyi silloin, kun solussa tapahtuu migraatiota edistävä mutaatio, jolloin syöpäsolut kulkeutuvat verenkierron tai imusuoniston kautta toisiin kudoksiin (katsausartikkeli: Friedl & Wolf 2003). Näin muodostuu sekundaarisia kasvaimia, joita kutsutaan myös etäpesäkkeiksi. Metastaasivaiheeseen edenneen syövän hoito onnistuu vain harvoin. Solut voivat liikkua yksin tai ryhmänä. Migraation aikaansaaminen vaatii monien tekijöiden yhteistyötä, mukaan lukien aktiineja, integriinejä ja vuorovaikutusta solujen kesken sekä soluväliaineen kanssa.

### **5.1 Ihon epigeneettinen muisti voi lisätä syöpäriskiä**

Haavan paranemisprosessin ja syövän kehittymisen mekanismeissa on monia yhtäläisyyksiä, kuten proliferaatio, migraatio, solukuoleman ja immuunipuolustuksen vastustaminen, angiogeneesi (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020) sekä solulinjakohtaisen identiteetin muutokset (Ge ja muut 2017). Yhdistäviä tekijöitä on koottu alla olevaan taulukkoon (taulukko 1).

On selvää, että haavoittumisen aiheuttamien kromosomialueiden avautuminen ja niistä seuraava epigeneettinen muutos voivat johtaa syövän kehittymistä edistäviin geneettisiin vaikutuksiin monin tavoin (Naik ja muut 2017, Levron ja muut 2023). Näiden haitallisten epigeneettisten muutosten tarkkoja mekanismeja tai laajuutta ei kuitenkaan täysin tunneta (Levron ja muut 2023). Olennaista vaikuttaa olevan haavan paranemisprosessin keskeytyminen (katsausartikkeli: Deyell ja muut), paranemisen aikana aktivoituvien geenien aktiivisena pysyminen, stressitekijöiden kanssa vuorovaikuttaminen (Ge ja muut 2017) sekä syöpäkasvainten poikkeava signaalointi ja puutteellinen säätelysignaaleihin reagointi (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020). Histonien ubikitinaation (Levron ja muut 2023), asetylaation ja metylaation muutoksilla sekä epänormaalilla DNA:n metylaatiolla on todettu tietyissä tapauksissa olevan yhteys syövän kehittymiseen (katsausartikkeli: Sang ja Deng 2019).

Taulukko 1. Haavan paranemisen ja syövän kehittymisen yhteisiä tekijöitä ja niiden toimintaa.

Proteiini / epigeneettinen muutos	Haavassa	Syövässä
KLF5-transkriptiofaktori	Orvaskeden kantasolujen fenotyypin säilyminen	Ylläpitää hybridifenotyyppiä
Sox9-transkriptiofaktori	Karvatupen kantasolujen fenotyypin säilyminen	Ylläpitää hybridifenotyyppiä
SIRT1-histonideasetylaasi	Tukee solumigraatiota	Adaptoituminen
TGFβ-sytokiini	Edistää EMT:tä, epigeneettinen muisti	Linjakohtaisen identiteetin pysyvä menettäminen
H2AK119ub ↓	Epigeneettinen muisti	Kenttäkarsinogeneesi
E-kadheriini	Mahdollistaa EMT:n	Migraatio

Haavan paranemisen aikana tietyt geenialueet aktivoituvat reaktiona haavassa vapautuviin stressitekijöihin, mikä johtaa neoplastisen fenotyypin ilmentymiseen, ja solulinjakohtaisen identiteetin hetkelliseen menettämiseen (Ge ja muut 2017). Nämä tekijät edesauttavat keratinosyyttien proliferaatiota ja migraatiota. Okasolusyövälle tyypillistä on, että eri solulinjojen fenotyyppien yhtäaikainen ilmentyminen ei pääty, mikä johtaa siihen, että solu menettävät linjakohtaisen identiteettinsä lopullisesti. Lisäksi haavan paranemisprosessin päätyttyä solut tavallisesti palaavat solulinjakohtaiseen fenotyyppiinsä signaalien, kuten kontakti-inhibition seurauksena ja ihon tasapainotila palautuu (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020). Syöpäsoluissa proliferaation mahdollistavat geenialueet voivat pysyä aktiivisina, sillä solut eivät reagoi normaalisti solutiheyden muutoksiin tai adheesiomolekyyleihin.

Ge ja muut tarkastelivat vuonna 2017 toteutetussa tutkimuksessaan ihon haavan paranemisprosessin ja syövän aikana avautuvia kromatiinialueita, ja selvittivät, että haavan paranemisvaiheessa hetkellisesti avautuvat alueet ovat syöpäsoluissa pysyvästi auenneena. Kromatiinialueiden avautumisia aiheuttivat H3-histonien lysiini 27:n asetylaatiot. Kuten aiemmin mainittu, orvaskeden kantasoluissa ilmentyvä KLF5-geeni toimii haavan paranemisprosessin aikana karvatupen kantasoluissa Sox9-geenin aktiivisuutta alentavana antagonistina, ja edistää karvatupen kantasolujen muuntumista

orvaskeden kantasoluiksi. Lisäksi karvatupen kantasoluille ominaisen Sox9:n ilmentymistä havaittiin paranemisprosessin aikana myös orvaskeden kantasoluissa. Haavan paranemisen aikana sekä orvaskeden, että karvatupen kantasolut reagoivat haavan aiheuttamaan stressiin, ja ilmentävät hetkellisesti molempien solulinjojen fenotyyppisiä.

Solut reagoivat haavan syntyessä stressitekijöihin, joka edesauttaa paranemiseen tarvittavien vasteiden syntymistä. Syöpäkasvain tuottaa stressitekijöitä jatkuvasti, ja tutkimuksessa osoitettiin stressitekijöiden ja linjakohtaisen identiteetin menettämisen yhteisvaikutuksen johtavan Sox9- ja KLF5-geenien pysyvämpään aktiivisuuteen. Syöpäsolut pystyvät siis hyödyntämään ihon kantasolujen geenejä edistääkseen omaa kasvuaan ja migraatiotaan. Esimerkiksi solumigraatiota orvaskeden kantasoluissa stimuloivan SIRT1-geenin on huomattu edistävän syövän adaptoitumista (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Okasolusyöpäsoluissa on havaittu normaalia enemmän AIM2:n transkriptiotuotteita (Farshchian ja muut 2017). Koska ihon epigeneettisessä muistissa AIM2:n transkriptiotuotteet säilyvät soluissa kauan haavan paranemisen jälkeen (Naik ja muut 2017), on mahdollista, että ne ylläpitävät stressitilaa, ja siten altistavat syövälle.

Jain ja muut (2003) indusoivat tutkimuksessaan TGF $\beta$ :n avulla rintarauhasen epiteelisolujen EMT:n. Tutkimuksessa havaittiin TGF $\beta$  altistuksen keston hidastavan epiteelisolujen poistumista EMT:n aikana kehittyvästä hybridifenotyypistä, mikä osoittaa epigeneettisen muistin syntymistä EMT:n aikana. Tulokset viittaavat myös siihen, että TGF $\beta$  ylläpitää lievää tulehdustilaa soluissa. Tulehdustila ja pitkä siirtymäaika hybridimuodosta linjakohtaiseen identiteettiin voivat lisätä syövän kehittymisen riskiä (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b, Ge ja muut 2017).

Haavan paranemisprosessissa ja syövässä H4-histoniin kohdistuu samankaltaisia muutoksia. Histoni H4K16 monodeasetyylaatiota yhdessä trimetyloituneen H4K12:n vähenemisen kanssa oli havaittavissa jo aikaisessa syövän kehitysvaiheessa (Fraga ja muut 2005). Deasetyylaatio lisääntyi tuumorigeneesin edetessä. Tämä voi tarkoittaa, että myös orvaskeden kantasolujen haavoittumisessa tapahtuvan H4K16:en deasetyylaatio

(Nascimento-Filho ja muut 2020) voi altistaa ihosyövälle, jos haavan aikaansaama epigeneettinen muisti vaikuttaa kyseisiin lysiineihin.

Levron ja muut (2023) avasivat vuonna julkaistussa tutkimusartikkelissaan orvaskeden kantasolujen epigeneettisen muistin tapoja ja ulottuvuutta. Soluissa, jotka saivat epigeneettisen muiston haavasta huomattiin H2AK119:n ubikitinaation vähenemistä. Ubikitinoituneen muodon väheneminen johti kromosomin alueelliseen avautumiseen. Kyseisen alueen avautumisen todettiin suoraan altistavan kenttäkarsinogeesille ja syövän kehittymiselle, ja solujen epigeneettisen muistin huomattiin ylettyvän jopa 7 mm:n päähän haavan reunasta. Kuten aiemmin mainittu, PRC1 H2A:n lysiiniin 119:n monoubikitinaatiota, mikä johtaa solulinjan säilyttämisen kannalta olennaisen kromatiinialueen sulkeutumiseen (katsausartikkeli: Skrypek ja muut 2017). Haavan paranemisen aikana tapahtuvat ubikitinaation muutokset histoneissa edesauttavat siis paitsi paranemisen kannalta välttämätöntä solulinjakohtaisen identiteetin väliaikaista menetystä, mutta voivat myös altistaa syövälle.

Myös DNA:n metylaation muutokset ovat tyypillisiä haavan paraneemisprosessissa, mutta voivat myös edistää syövän kehittymistä. Erilaisten syöpätyyppien soluista on löydetty DNMT1:n katalysoimaa CpG-alueiden hypermetylaatiota E-kadheriinia koodaavan kasvunrajoitegeeni CDH1:n promootterialueella (katsausartikkeli: Skrypek ja muut 2017). Tapahtuman kannalta olennaista on DNMT1:n vuorovaikutus EMT-transkriptiotekijöiden kanssa.

Myös DNA:ta metyloivien ja demetyloivien entsyymien toiminnan häiriöt voivat olla haitallisia. Boudra ja muut (2021) havaitsivat ihmisen okasolusyövästä eristetyissä soluissa merkittävästi vähemmän metyloidun systeiniin 5-hydroksimetyylisysteiniin muotoa, kuin terveissä keratinosyyteissä. Lisäksi TET2-entsyymien huomattiin toimivan kasvunrajoittajana. Tutkimuksessa todettiin, että TET2-entsyymien poistamisen orvaskeden soluista johtaa 5-hydroksimetyylisysteiniin vähenemiseen. Yhteydessä toisen kasvunrajoitegeenin mutaatioon se johti aggressiivisen okasolusyövän kehittymiseen. Lisäksi useista kasvaimista on löydetty DNMT3A:n mutanttimuotoa (katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Eden ja muut (2003) tutkivat Nf1 ja p53 kasvunrajoitegeenien suhteen heterotsygoottisia mutanttihiiriä. Tutkimus selvitti, että

hypometyloituneiden kromosomien sentromeerit ja perisentromeerinen alue olivat epävakaampia. Epävakaas johti noin 30 % todennäköisemmin heterotsygoottisuuden menetykseen.

Yllä esiteltyjen tekijöiden lisäksi haavan paranemisprosessin vaatimat väliaikaiset muutokset adheesiomolekyyleissä ja toisia soluja aistivissa reseptoreissa ovat mahdollisesti merkittäviä syövän kehittymisen kannalta, sillä syöpäsoluissa säätelymekanismeihin, kuten kontakti-inhibitioon, reagoiminen on puutteellista (katsausartikkeli: MacCarthy-Morrogh ja Martin 2020). Solujen on mahdollista ylläpitää geenien ilmentymistä haitallisen kauan. Useimpien epigeneettisten muutosten taustalla on kuitenkin yhteinen tekijä, eli solulinjakohtaisen identiteetin väliaikainen menetys. Pitkittyessään, kuten epigeneettisen muistin takia tai muuttuessaan pysyväksi linjakotaisen identiteetin menetys edistää syövän kehittymistä.

## 6 Yhteenveto

Kaiken kaikkiaan ihon epigeneettisen muistin ja syöpäriskin yhteys on paitsi merkittävä, myös erittäin monitahoinen. Ihon epigeneettinen muisti syntyy ihon haavoittuessa kromatiineihin kohdistuvien epigeneettisten muutosten seurauksena. AIM2-geenin on osoitettu olevan muistin pitkäaikaisen säilymisen kannalta merkittävä tekijä, jonka transkriptiotuotteen säilyminen soluissa mahdollistaa haavan nopeamman paranemisen. Muistin on todettu ulottuvan jopa 7 millimetrin päähän haavan reunasta, ja kestävän jopa 40 viikkoa.

Se miten epigeneettinen muisti johtaa syöpään, vaikuttaa johtuvan pääasiassa kroonisesti esiintyvien stressitekijöiden aiheuttamasta solulinjakohtaisen identiteetin pysyvistä menetyksestä, ja siitä seuraavasta tuumorigeneesiä edistävästä geenien liiallisesta aktiivisuudesta. Useisiin geeneihin, kuten Sox9, KLF5, c-Jun ja AIM2, kohdistuu epigeneettisiä muutoksia haavan paranemisen aikana.

Ihon haavoittuessa syntyvän epigeneettisen muistin säilymisen ymmärretään johtuvan pääasiassa AIM2 transkriptiotuotteen säilymisestä sekä TGF $\beta$ -sytokiinin aikaansaamasta pitkäkestoisesta epiteeli-mesenkyyymi hybridifenotyypistä. Merkittävää on etenkin nopeampaan paranemiseen yhteydessä oleva AIM2:n transkriptiotuotteen säilyminen soluissa pitkään haavan paranemisen jälkeen. Erityisesti proliferaatiota ja migraatiota mahdollistava orvaskeden ja karvatupen kantasolujen fenotyyppejä yhtä aikaa ilmentävät solut voivat kehittyä okasolusyöväksi, mikäli haavan paraneminen ei etene loppuun tai solut eivät reagoi normaalisti adheesiomolekyyleihin tai solutiheyden muutoksiin. H4-histonin lysiineihin kohdistuvat asetylaation muutoksia on havaittavissa sekä haavojen paranemisessa, että syöpäsoluissa. Myös poikkeavilla DNA:n metylaatiotasolla on havaittu joitakin syöväälle altistavia vaikutuksia. Etenkin TET2:n, DNMT3A:n ja DNMT1:n toiminnan poikkeavuudet ovat tyypillisiä syöpäsoluille. Metylaatio on tärkeä kromosomin rakenteen vakauden kannalta.

Koska useiden haavan paranemiseen osallistuvien geenien rooli on edelleen epäselvä, olisi tulevaisuudessa tarpeen tutkia millaisia vaikutuksia haavan paranemisen aikana esiintyvät epigeneettiset muutokset saavat aikaan, ja mitä kunkin kromatiinialueen muutokset saavat aikaan. Lisäksi olisi aiheellista tarkastella mitkä muistia ylläpitävät ja

nopeampaa paranemista mahdollistavat tekijät muuttavat syöpäriskiä tai johtavat syövän kehittymiseen. Mitä transkriptiotuotteita haavasta muistin saanut solu säilyttää ja kuinka kauan? Olennaista olisi myös tutkia, kuinka ihon epigeneettisen muistin kesto vaikuttaa syövän kehittymisen todennäköisyyteen.

Toimivat syöpähoidot vaativat kasvaimen fenotyypin ymmärtämistä sekä useiden hoitomuotojen tai lääkkeiden yhdistämistä resistenssin kehittymisen välttämiseksi. Kasvaimen genomin ja epigenomin perusteella voidaan antaa parempia arvioita taudin etenemisestä, valita tehokkaimmat lääkkeet tai kehittää uusia (Jain ja muut 2023, katsausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Epigenomin tuntemus auttaisi erityisesti kohdennettujen lääkkeiden kehityksessä. Lisäksi erilaisten syöpätyyppien epigeneettisiä ominaisuuksia havainnoimalla olisi mahdollista saada tarkempi käsitys taudin epigeneettisistä ominaisuuksista, jolloin sen tunnistaminen saattaisi helpottaa (katasausartikkeli: Levron ja muut 2024b). Syöpähoitojen kannalta epigeneettinen muisti on kuitenkin haastava kohde, koska se ei ole ominainen sairaille soluille. Muisti olisi hyvä ottaa huomioon etenkin, kun haavan paraneminen on hidastunut tai mekanismit heikentyneitä. Tällöin haavan paranemiseen vaikuttavat geenit saattavat olla luettavissa haitallisen pitkiä aikoja, jolloin syöpäriski oletettavasti kasvaa.

## Lähteet

Atlasi, Y. & Stunnenberg, H. G. (2017) The interplay of epigenetic marks during stem cell differentiation and development. *Nat Rev Genet* 18:643–658.

Aziz, N., Hong, Y.H., Kim, H.G., Kim, J. H. & Cho, J. Y. (2023) Tumor-suppressive functions of protein lysine methyltransferases. *Exp Mol Med* 55:2475–2497.

Biterge, B. & Schneider, R. (2014) Histone variants: key players of chromatin. *Cell Tissue Res* 356:457–466.

Boudra, R., Woappi, Y., Wang, D., Xu, S., Wells, M., Schmults, C. D., Lian, C. G. & Ramsey, M. R. (2021) Regulation of 5-Hydroxymethylcytosine by TET2 contributes to squamous cell carcinoma tumorigenesis. *J Invest Dermatol* 142:1270-1279.

D’Urso, A. & Brickner, J. H. (2014) Mechanisms of epigenetic memory. *Trends in Genetics* 30:230–236.

Deyell, M., Garris, C.S. & Laughney, A.M. (2021) Cancer metastasis as a non-healing wound. *Br J Cancer* 124:1491–1502.

Eden, A., Gaudet, F., Waghmare, A. & Jaenisch, R. (2003) Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science* 300:455.

Farshchian, M., Nissinen, L., Siljamäki, E., Riihilä, P., Piipponen, M., Kivisaari, A., Kallajoki, M., Grénman, R., Peltonen, J., Peltonen, S., Quint, K. D., Bavinck, J. N. B. & Kähäri, V. (2017) Tumor cell-specific AIM2 regulates growth and invasion of cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 8:45825–45836.

Fraga, M. F., Ballestar, E., Villar-Garea, A., Boix-Chornet, M., Espada, J., Schotta, G., Bonaldi, T., Haydon, C., Ropero, S., Petrie, K., Iyer, N. G., Pérez-Rosado, A., Calvo, E., Lopez, J. A., Cano, A., Calasanz, M. J., Colomer, D., Piris, M. Á., Ahn, N., Imhof, A., Caldas, C., Jenuwein, T. & Esteller, M. (2005) Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 37:391–400.

Ge, Y., Gomez, N. C., Adam, R. C., Nikolova, M., Yang, H., Verma, A., Lu, C. P., Polak, L., Yuan, S., Elemento, O. & Fuchs, E. (2017) Stem cell lineage infidelity drives wound repair and cancer. *Cell* 169:636–650.

Gonzales, K. U., Polak, L., Matos, I., Tierney, M. T., Gola, A., Wong, E., Infrinato, N. R., Nikolova, M., Luo, S., Liu, S., Novak, J. S. S., Lay, K., Pasolli, H. A. & Fuchs, E. (2021) Stem cells expand potency and alter tissue fitness by accumulating diverse epigenetic memories. *Science* 374:eabh2444.

Gossett, A. J. & Lieb, J. D. (2012) In Vivo Effects of Histone H3 Depletion on Nucleosome Occupancy and Position in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS Genetics* 8:e1002771.

Hashimoto, K. (2000) Regulation of keratinocyte function by growth factors. *J Dermatol Sci* **24**:S46–S50.

Jain, P., Corbo, S., Mohammad, K., Sahoo, S., Ranganathan, S., George, J. T., Levine, H., Taube, J., Toneff, M. & Jolly, M. K. (2023) Epigenetic memory acquired during long-term EMT induction governs the recovery to the epithelial state. *J R Soc Interface* **20**:20220627.

Kurumizaka, H., Kujirai, T. & Takizawa, Y. (2021) Contributions of Histone Variants in Nucleosome Structure and Function. *J Mol Biol* **433**:166678.

Levron, C. L., Elettrico, L., Duval, C., Piacenti, G., Proserpio, V. & Donati, G. (2024b) Bridging tissue repair and epithelial carcinogenesis: epigenetic memory and field cancerization. *Cell Death Differ* **32**:78–89.

Levron, C. L., Watanabe, M., Proserpio, V., Piacenti, G., Lauria, A., Kaltenbach, S., Tamburrini, A., Nohara, T., Anselmi, F., Duval, C., Elettrico, L., Donna, D., Conti, L., Baev, D., Natsuga, K., Hagai, T., Oliviero, S. & Donati, G. (2023) Tissue memory relies on stem cell priming in distal undamaged areas. *Nat Cell Biol* **25**:740–753.

MacCarthy-Morrogh, L. & Martin, P. (2020) The hallmarks of cancer are also the hallmarks of wound healing. *Sci Signal* **13**:eaay8690

Minami, K., Semeigazin, A., Nakazato, K. & Maeshima, K. (2025) Euchromatin and Heterochromatin: Implications for DNA Accessibility and Transcription. *J Mol Biol* **438**:169270.

Naik, S., Larsen, S. B., Gomez, N. C., Alaverdyan, K., Sendoel, A., Yuan, S., Polak, L., Kulukian, A., Chai, S. & Fuchs, E. (2017) Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage. *Nature* **550**:475–480.

Nascimento-Filho, C., H., V., Silveira, E., J., D. & Goloni-Bertollo, E., M. (2020) Skin wound healing triggers epigenetic modifications of histone H4. *J Transl Med* **18**:138

Nurse, P., Masui, Y. & Hartwell, L. (1998) Understanding the cell cycle. *Nat Med* **4**:1103–1106.

Osley, M. A. (2006) Regulation of histone H2A and H2B ubiquitylation. *Brief Funct Genomic Proteomic* **5**:179–189.

Pastar, I., Marjanovic, J., Stone, R. C., Chen, V., Burgess, J. L., Mervis, J. S. & Tomic-Canic, M. (2021) Epigenetic regulation of cellular functions in wound healing. *Exp Dermatol* **30**:1073–1089.

Ren, L., Yang, Y., Li, W., Yang, H., Zhang, Y., Ge, B., Zhang, S., Du, G. & Wang, J. (2023) Recent advances in epigenetic anticancer therapeutics and future perspectives. *Front Genet* **13**:1085391.

Sang, Y. & Deng, Y. (2019) Current insights into the epigenetic mechanisms of skin cancer. *Dermatol Ther* **32**:e12964.

Sen, G. L., Reuter, J. A., Webster, D. E., Zhu, L., & Khavari, P. A. (2010) DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. *Nature* **463**:563–567.

Skrypek, N., Goossens, S., De Smedt, E., Vandamme, N. & Berx, G. (2017) Epithelial-to-Mesenchymal transition: Epigenetic reprogramming driving cellular plasticity. *Trends in Genetics*, *33*(12), 943–959.

Tang, X., Wang, J., Chen, J., Liu, W., Qiao, P., Quan, H., Li, Z., Dang, E., Wang, G. & Shao, S. (2024) Epidermal stem cells: skin surveillance and clinical perspective. *J Transl Med* **22**:779.

Zhao, L. Y., Song, J., Liu, Y., Song, C. X. & Yi, C. (2020) Mapping the epigenetic modifications of DNA and RNA. *Protein Cell* **11**:792–808.