

Makrofagien merkitys munasarjasyövässä

Tiia Lahdenmaa

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

6.5.2026

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Koulutusohjelma: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Tiia Lahdenmaa

Otsikko: Makrofagien merkitys munasarjasyövässä

Ohjaaja: FT, Senioritutkija, Heli Jokela

Sivumäärä: 21 sivua

Päivämäärä: 6.5.2026

Munasarjasyöpä on pahanlaatuinen munasarjojen kasvain, jonka yleisin ja aggressiivisin alatyyppejä on seroosi karsinoma. Se aiheuttaa gynekologisista syövästä eniten kuolemia, mikä johtuu esimerkiksi sen uusiutumiskyvystä, heterogeenisyydestä, hoitoresistenssin kehittämistä ja metastasoinnista. Sen toimintaan vaikuttavat monet tekijät, joista yhtenä merkittävimpänä on immuunijärjestelmä. Kasvaimen mikroympäristön (TME) immuunisolut ovat merkittävässä asemassa, sillä ne ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa kasvaimen kanssa. Munasarjasyövässä immuunisoluista esiintyy eniten makrofageja, joten erityisesti ne vaikuttavat syövän kehitykseen ja selviytymiseen.

Makrofagien merkittävimpiin tehtäviin kuuluvat fagosytoosi, pro- tai anti-inflammatoristen sytokiiniinien eritys, kudosten korjaaminen ja antigeenien esittely T-soluille, eli ne osallistuvat monipuolisesti kudosten homeostaasin ylläpitoon, immuunivasteen aktivointiin ja syövän edistämiseen. Makrofagit ovat erittäin heterogeenisiä ja plastisia soluja, sillä niillä on useita alatyyppejä ja niiden välittämät vaikutukset voivat muuttua mikroympäristön ohjaamana. Ne voivat olla peräisin alkioikauden soluista tai verenkierron kulkevista monosyyteistä. Myös alkuperä vaikuttaa huomattavasti makrofagien ominaisuuksiin ja toimintaan.

Munasarjasyövässä monosyytit siirtyvät verenkierron TME:hen, jossa ne muuttuvat kasvainassosioituneiksi makrofageiksi (TAM). Syöpäsolut pyrkivät muokkaamaan ympäristönsä mahdollisimman suotuisan kasvaimelle ohjaamalla TAMien munasarjasyöpää edistävien ominaisuuksien kehittymistä erittämällä sytokiineja (interleukiini-10 ja CSF-1), kasvutekijöitä (TGF- β 1), erilaisia kemokiineja sekä mikro-RNA:ta sisältäviä eksosomeja.

Muiden immuunisolujen kyky hyökätä munasarjasyöpäsoluja vastaan heikentyy TAMien erittämien sytokiiniinien aiheuttaman immunosuppressiivisen tilan seurauksena. Lisäksi TAMit erittävät kasvutekijöitä ja sytokiineja, jotka edistävät kasvaimen hapensaantia ja kasvua aktivoimalla angiogeneesiä. TAMien erittämät soluväliainetta muokkaavat ja epiteelimesenkyymi-siirtymää aktivoivat metalloproteiinaasit edistävät yhdessä angiogeneesin kanssa kasvaimen invaasiota ja metastasointia. TAMit vaikuttavat myös syöpäsolujen metaboliaan. Nämä mekanismit yhdessä edistävät munasarjasyövän selviytymistä ja etenemistä kudoksessa sekä hoitoresistenssin kehittymistä erityisesti platinapohjaisia hoitoja vastaan.

TAMien merkittävän aseman myötä niihin kohdistuvia immunoterapioita munasarjasyövän hoitoon tutkitaan jatkuvasti. Ne voisivat mahdollistaa hoitoresistenssin kehittäneiden munasarjasyöpien tehokkaamman hoidon. Tähän mennessä kehitetyt immunoterapiat kohdistuvat makrofagien kasvaimen siirtymisen ja TAMeiksi koulutautumisen estämiseen sekä makrofagien uudelleen kouluttamiseen kasvaimen vastaisiksi.

Asiasanat: kasvainassosioituneet makrofagit, kasvaimen mikroympäristö, munasarjasyöpä

Lyhenneluettelo

Akt	proteiinikinaasi-B
BRCA	rintasyöpägeeni
CAR	kimeerinen antigeenireseptori
CCL	CC-kemokiiniligandi
CCR	CC-kemokiinireseptori
CD	erilaistumisklusteri
CSF-1	valkosolujen kasvutekijä 1
EGF	epidermaalinen kasvutekijä
EMP	erytromyeloidinen esisolu
EMT	epiteeli-mesenkyymi-siirtymä
ERK1	engl. extracellular signal-regulated kinase 1
HSC	hematopoieettinen kantasolu
IFN- γ	interferoni gamma
IL	interleukiini
JAK	Janus-kinaasi
MEK	engl. mitogen-activated protein kinase
MHC	kudossopivuuskompleksi
MMP	metalloproteinaasi
mTOR	nisäkkään rapamysiini-kohdeproteiini
NF- κ B	engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PD	ohjelmoidun solukuoleman reseptori
PDGF	verihituleiden kasvutekijä
PD-L	ohjelmoidun solukuoleman ligandi
PI3K	fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi
SOCS3	sytokiinisignaloinnin suppressori 3
STAT	engl. signal transducer and activator of transcription
TAM	kasvainassosioitunut makrofagi
TGF- β 1	transformoiva kasvutekijä beta 1
TME	kasvaimen mikroympäristö
TNF- α	tuumorinekroositekijä alfa
VEGF	verisuonten endoteelikasvutekijä

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Makrofagien biologiset ominaisuudet ja toiminnallinen rooli	7
2.1	Makrofagien keskeiset tehtävät	7
2.2	Makrofagien polarisaatio ja toiminnan säätely	9
2.3	Makrofagien alkuperä	11
2.4	Kasvainassosioituneet makrofagit	12
3	TAMien merkitys munasarjasyövän patogeneesissä	14
3.1	TAMien määrä, fenotyyppien jakauma ja erilaistuminen munasarjasyövässä	14
3.2	TAMien rooli immunosuppressiossa ja kasvaimen kasvun edistämisessä	17
3.3	TAMien merkitys munasarjasyövän angiogeneesissä, invaasiossa ja metastasoinnissa	19
3.4	TAMien merkitys munasarjasyövän hoitoresistenssin kehittymisessä	21
4	TAMit mahdollisena terapeuttisena kohteena munasarjasyövän hoidossa	23
5	Yhteenveto ja johtopäätökset	25

1 Johdanto

Munasarjasyöpä on pahanlaatuinen munasarjojen kasvain, joka aiheuttaa gynekologisista syövistä eniten kuolemia¹. Uusia munasarjasyöpätapauksia on ilmennyt globaalisti 2020-luvun alkupuolella vuosittain keskimäärin yli 300 000 ja niihin liittyneitä kuolemia keskimäärin yli 200 000^{2,3}. Suomessa vastaavasti vuosina 2019–2023 munasarjasyövän keskimääräinen tapausmäärä oli 583, joka oli 3,2 % kaikista naisten syövistä ja siitä aiheutuneiden kuolemien määrä 391, joka oli 6,3 % kaikista naisten syöpäkuolemista⁴. Munasarjasyöpään liittyvään suureen kuolleisuusprosenttiin vaikuttavat monet munasarjasyöväälle tyypilliset ominaisuudet, kuten uusiutumiskyky, heterogeenisyys, hoitoresistenssin kehittyminen ja metastaasien muodostuminen^{5,6}. Lisäksi munasarjasyöpä on usein pitkään oireeton tai oireita on vaikea havaita, jolloin syöpä diagnosoidaan vasta myöhäisessä vaiheessa ja ennuste heikkenee^{5,7}.

Munasarjasyöpä voidaan luokitella sen perusteella, mistä munasarjojen tai munanjohtimien solutyypistä patogeneesi alkaa. Näitä eri solutyyppejä ovat epiteelisolut, tukirakenteen solut ja sukuksolut. Epiteelilähtöiset munasarjasyövät kattavat jopa 90 % kaikista munasarjasyöpätapauksista ja ne voidaan jakaa vielä tarkemmin neljään histologiseen alatyyppiin. Yleisin alatyyppejä on seroosi karsinooma. Muita alatyyppejä ovat musinoosi-, endometrioidi- ja kirkassolukarsinooma.⁸ Syöpäkasvaimen koon, käytöksen, geneettisen perustan ja levinneisyyden perusteella munasarjasyöpä voidaan määritellä matala- tai korkea-asteiseksi. Alatyyppeiden ominaisuudet ja käytös eroavat toisistaan, joten myös niille tyypillisimmät asteet eroavat toisistaan. Seroosi karsinooma on yleensä korkea-asteinen ja muut alatyypit ovat matala-asteisia, eli suurin osa munasarjasyövistä on korkea-asteisia.^{5,8} Alatyyppeiden välisistä eroista huolimatta niihin kohdistuvat hoitomenetelmät ovat yleensä samat⁵.

Monet tekijät, kuten geenimutaatiot, hormonaaliset tekijät ja immuunijärjestelmän aktiivisuus, edistävät munasarjasyövän kehittymistä ja vaikuttavat sen ominaisuuksiin⁷. Yleisimpiä geenimutaatioita ovat *BRCA1* ja *BRCA2* (rintasyöpägeeni, engl. breast cancer gene) -geenien mutaatiot, joiden seurauksena solujen DNA-vaurioiden korjaantuminen häiriintyy, ja näin ollen virheellisten solujen proliferaatio lisääntyy⁹. Hormonaalisiin tekijöihin liittyvä lisääntynyt munasarjasyövän riski on naisilla, joilla menopaussi esiintyy normaalia myöhemmin ja jotka eivät ole synnyttäneet, imettäneet tai käyttäneet ehkäisytabletteja⁷. Immuunijärjestelmä voi olla

aktivoitunut munasarjoissa tai niiden lähellä sijaitsevassa kudoksessa esiintyvän inflammaation seurauksena, mikä voi aktivoida munasarjasyövän patogeenin. Immuunijärjestelmä voi aktivoitua myös vasta syövän kehittymisen myötä, sillä kudoksissa ei aina ole inflammaatiota ennen syövän kehittymistä. Immuunisolut ovat joka tapauksessa osa kasvaimen mikroympäristöä (TME, engl. tumor microenvironment), eli kasvaimen välitöntä ympäristöä, joka immuunisolujen lisäksi koostuu verisuonista, muista soluista ja soluväliaineesta. TME ja näin ollen myös immuunisolut ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa syöpäsolujen kanssa, joten niiden toiminta ja ominaisuudet vaikuttavat huomattavasti syövän toimintaan, kuten metastasointiin ja kasvuun, sekä potilaan ennusteeseen. TME:ssä vallitsee immunosuppressiivinen tila, joka on myös tärkeä syövän etenemistä edistävä tekijä.¹⁰

Immuunisoluista eniten munasarjasyövässä esiintyy makrofageja, jotka vaikuttavat syöpään suoraan tunkeutumalla kasvaimeen sekä epäsuorasti TME:n kautta monilla eri mekanismeilla, esimerkiksi vaikuttamalla muihin immuunisoluihin. Makrofagit vaikuttavat merkittävästi munasarjasyövän patogeeniin ja sen takia niihin kohdistuvat immunoterapiat ovat tärkeitä ja ajankohtaisia tutkimuskohteita.¹¹ Munasarjasyöväälle tyypillistä on hoitoresistenssin kehittyminen perinteisiä hoitoja vastaan, erityisesti syövän uusiutumisen jälkeen⁵. Uusilla hoitokeinoilla voitaisiin vähentää tätä ongelmaa, ja näin ollen laskea munasarjasyövän korkeaa kuolleisuusprosenttia. Uudet munasarjasyövän hoitokeinot ovat siis todella kaivattuja ja niiden kehittämiseksi monipuolinen tieto munasarjasyöpää edistävästä mekanismeista on tärkeää. Tämän myötä tämän tutkielman tavoitteena on perehtyä tarkemmin makrofagien toimintaan ja rooliin munasarjasyövässä sekä tarkastella makrofageihin kohdistuvia terapeuttisia mahdollisuuksia munasarjasyövän hoidossa.

2 Makrofagien biologiset ominaisuudet ja toiminnallinen rooli

2.1 Makrofagien keskeiset tehtävät

Makrofagit ovat immuunisoluja, joita esiintyy ympäri elimistöä eri kudoksissa ja joilla on lukuisia erilaisia tehtäviä homeostaasin ylläpidossa sekä immuunipuolustuksessa¹². Niiden tehtävät ja ominaisuudet voivat erota toisistaan eri kudosten välillä, sillä kudoksissa on kudosspesifisiä toimintoja, joihin niitä tarvitaan¹³. Esimerkiksi maksassa on Kupfferin soluja, jotka osallistuvat merkittävästi raudan metaboliaan, ja sydämen makrofagit vaikuttavat sydämen sähköiseen järjestelmään vuorovaikuttamalla sydänlihassolujen kanssa^{14,15}. Toisaalta monet makrofagien keskeisimmistä tehtävistä ovat kuitenkin samoja kudoksesta ja sijainnista riippumatta.

Keskeisin makrofagien tehtävä on fagosytoosi, sillä sitä tapahtuu kudosten suojaamisessa patogeeneiltä ja syövältä sekä kudosten homeostaasin ylläpidossa^{16,17}. Makrofagien pinnalla on erilaisia reseptoreita, jotka tunnistavat patogeenejä, syöpäsoluja, kuolleita ja vaurioituneita soluja sekä muita partikkeleita suoraan tai niihin kiinnittyneiden molekyylien avulla. Reseptorin sitouduttua kohteeseen makrofagi pystyy fagosytoimaan sen.¹⁸ Fagosytoosissa makrofagi ottaa kohteen sisälleen ja yhdistää sen lysosomiin, jolloin muodostuu fagolysosomi ja kohde hajoaa lysosomin entsyymien avulla¹⁶. Homeostaasin ylläpidossa fagosytoosi mahdollistaa tarpeettomien tai kuolleiden solujen poistumisen, eli kudoksen puhdistumisen ja sen myötä kudoksen normaalin toiminnan¹⁷. Puolestaan immuunipuolustuksessa makrofagit pystyvät fagosytoosin avulla poistamaan taudinaiheuttajan tai hajottamaan syöpäsoluja, ja näin ollen lisäämään kudoksen hyvinvointia¹⁶.

Fagosytoosin jälkeen makrofagit pystyvät osallistumaan antigeenien esittelemiseen auttaja-T-soluille, ja näin ollen auttamaan hankitun immuunivasteen muodostumisessa. Esiteltävänä voi olla myös hajonneen syöpäsolun osa, jolloin makrofagit edistävät immuunivasteen muodostumista syöpää vastaan.¹⁹ Antigeeniä esitelläkseen ne sitovat hajotetun taudinaiheuttajan tai syöpäsolun osan kudossopivuuskompleksiin eli MHC II -molekyylisiin (engl. major histocompatibility complex) ja siirtävät muodostuneen kompleksin solukalvonsa pinnalle. Auttaja-T-solut voivat aktivoitua ja tunnistaa molekyylin haitalliseksi vain, kun se on sitoutuneena MHC II -molekyylisiin. Lisäksi aktivoitumiseen vaaditaan toinen signaali, joka voi

tulla makrofagilta tai esimerkiksi toiselta antigeeniä esittelevältä solulta, kuten dendriittisolulta. Tunnistettuaan antigeenin auttaja-T-solut aktivoivat hankitun immuunivasteen ja samalla erittävät makrofageja aktivoivia sytokiineja, eli myös makrofagit hyötyvät antigeenien esittelystä.²⁰

Auttaja-T-solujen ja makrofagien mikroympäristön muiden tekijöiden erittämät sytokiinit aktivoivat makrofagien pro-inflammatorisia vaikutuksia, jolloin esimerkiksi fagosytoosi, pro-inflammatoristen sytokiinien erityys ja muita immuunipuolustuksen soluja aktivoivien kemokiinien erityys voivat tehostua. Näiden tulehdusta edistävien ominaisuuksien seurauksena makrofageja esiintyy usein paljon sekä akuuteilla että kroonisilla tulehdusalueilla.²¹ Lisäksi pro-inflammatoriset makrofagit voivat esiintyä TME:ssä ja edistää kasvaimen kasvua, sillä niiden aiheuttama kudosten krooninen inflammaatio altistaa soluja erilaisille vaurioille²². Tulehduksen edistämisen lisäksi makrofagit kuitenkin osallistuvat myös tulehduksen lievittämiseen. Niiden anti-inflammatorisia vaikutuksia välittävät sytokiinit, jotka vähentävät pro-inflammatoristen sytokiinien eritystä, heikentävät solujen kykyä reagoida pro-inflammatorisiin sytokiineihin ja edistävät kudosten paluuta normaalitilaan.²³ Tärkeitä anti-inflammatorisia sytokiineja ovat esimerkiksi interleukiini-4 ja interleukiini-10 (IL-4 ja IL-10)²⁴.

Etenkin anti-inflammatoriset makrofagit pystyvät osallistumaan vaurioituneiden kudosten korjaamiseen ja parantamiseen erittämällä erilaisia kasvutekijöitä, kuten verihiutaleiden kasvutekijä PDGF:ää (engl. platelet-derived growth factor), transformoivaa kasvutekijä TGF- β 1:tä (engl. transforming growth factor-beta 1) ja verisuonten endoteelikasvutekijä VEGF:ää (engl. vascular endothelial growth factor). PDGF ja TGF- β 1 houkuttelevat paikalle fibroblasteja ja epiteelisoluja, jotka pystyvät korjaamaan kudosta.^{23,25} VEGF puolestaan osallistuu kudoksen korjaamiseen lisäämällä angiogeneesiä²⁵. Lisäksi makrofagit pystyvät tuottamaan molekyylejä, jotka muokkaavat ja lisäävät kudoksen soluväliainetta sekä lisäävät soluproliferaatiota. Kudosten korjautuminen on tärkeää niiden normaalille toiminnalle, mutta toisaalta nämä makrofagien mekanismit voivat myös edistää kasvainten kasvua.²³ Sekä pro-että anti-inflammatoristen makrofagien ja koko immuunijärjestelmän toiminta on siis erittäin vahvasti yhteydessä syöpien kehittymiseen.

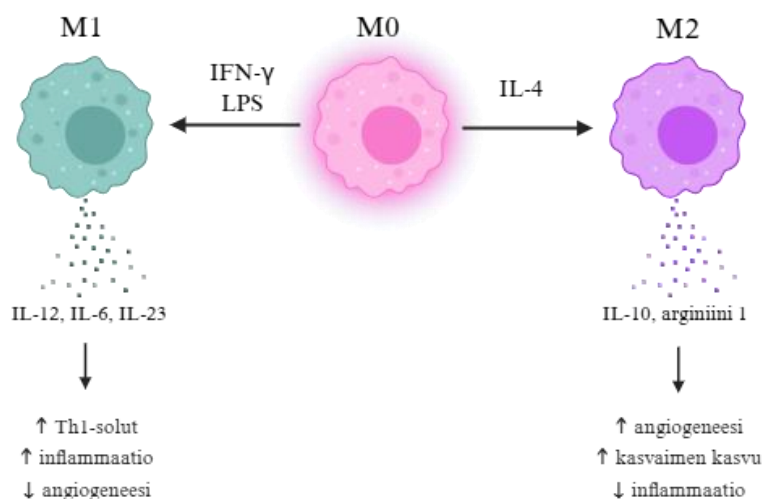
2.2 Makrofagien polarisaatio ja toiminnan säätely

Makrofagit pystyvät aktivoituessaan polarisoitumaan M1- tai M2-suuntaan (kuva 1) erilaisten mikroympäristön molekyylien stimuloimana. Polarisaatio on jatkumo, jossa nämä kaksi suuntaa ovat vastakkaisia ääripäitä.²⁶ Makrofageilla on useita alatyyppejä, joiden ilmentämät fenotyypit voivat sijoittua mihin tahansa näiden ääripäiden välillä ja sen myötä välittää monenlaisia vaikutuksia. Usein makrofagien toiminta on kuitenkin painottunut toiseen suuntaan.²² Toisaalta niiden mikroympäristö voi muuttua molekyylikannaltaan esimerkiksi inflammaation, kudoksen paranemisen tai oksidatiivisen stressin seurauksena, jolloin makrofagien stimulaatio muuttuu ja ne voivat polarisoitua uudelleen erityyppisiksi soluiksi^{26,27}. Ne ovat siis erittäin plastisia soluja, ja niiden toiminta riippuu paljon ympäristössä esiintyvistä tekijöistä²². Eri suuntiin kehittyneiden makrofagien aktivoitumismekanismit, toiminta ja metabolia eroavat paljon toisistaan²⁶.

M1-suuntaan polarisoitumisen ajatellaan olevan makrofagien klassinen reitti²⁷. Tärkeimpiin sitä aktivoiviin tekijöihin kuuluvat interferoni gamma (IFN- γ) ja lipopolysakkaridi, jotka aktivoivat makrofageissa useita metabolisia tapahtumia, kuten glykolyysin ja rasvahappojen synteesin tehostumisen. Lisäksi nämä tekijät lisäävät erilaisten pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa ja erityistä, joten M1-suunnan makrofagien välittämät vaikutukset ovat pääosin pro-inflammatorisia.²⁶ Yksi M1-suunnan makrofagien merkittävimmistä mekanismeista on IFN- γ :n aktivoiman JAK/STAT (engl. Janus kinase / signal transducer and activator of transcription) -signalointireitin toiminta, joka aktivoi tärkeiden sytokiinien, kuten IL-12:n, IL-6:n ja IL-23:n, tuotannon. IL-12 ja IL-23 edistävät inflammaatiota edistämällä T-solujen erilaistumista tyypin 1 auttaja-T-soluiksi, jotka myös erittävät sytokiineja, ja lisäämällä IFN- γ :n tuotantoa, mikä vahvistaa edelleen M1-suunnan makrofagien aktivaatiota.^{22,27} IFN- γ vaikuttaa sytokiinien tuotantoon myös epäsuorasti tekemällä makrofageista herkempiä vastaanottamaan ympäristön signaaleja²². Erilaisten pro-inflammatoristen vaikutusten lisäksi M1-suunnan makrofagit pyrkivät estämään angiogeneesiä ja kasvainten kasvua²⁶.

M2-suunnan makrofagit polarisoituvat niin kutsutun vaihtoehdoisen reitin kautta²⁷. Niiden vaikutukset ovat yleensä lähes päinvastaisia M1-suunnan makrofageihin verrattuna, eli vaikutukset ovat anti-inflammatorisia sekä angiogeneesiä ja kasvaimen muodostumista edistäviä^{24,27}. Myös M2-suunnan polarisaatiossa makrofagien metabolia muuttuu monilla tavoin, sillä esimerkiksi oksidatiivinen fosforylaatio ja rasvahappojen oksidaatio tehostuvat²⁶.

M2-polarisaation merkittävin aktivaattori on IL-4, joka saa aikaan monien signalointireittien aktivoitumisen sekä anti-inflammatoristen sytokiinien, kuten IL-10:n, ja muiden tekijöiden, kuten arginiini 1:n, lisääntyneen erityksen ja ilmentymisen^{24,26}. IL-4 aktivoi MEK/ERK1 (engl. mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase 1) -signalointireitin sekä JAK1/STAT6-reitin, jotka yhdessä indusoivat peroksisomien proliferaattoriaktivoitua gammareseptori transkriptiotekijää (PPAR γ , engl. peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Tästä seuraa retinoiinihapon signalointi, mikä edistää makrofagien polarisaatiota M2-suuntaan. Tutkimuksissa on havaittu, että MEK/ERK1-reitin estämisestä seuraa M2-polarisaation estyminen, eli tämä reitti on polarisaatiossa erityisen merkittävässä asemassa.²⁶



Kuva 1 Makrofagien polarisaatio M1- ja M2-suuntaan sekä niiden välittämät vaikutukset. Erilaistumattomien makrofagien (M0) aktivaatiota pro-inflammatorisiksi makrofageiksi (M1) aktivoivat interferoni gamma (IFN- γ) ja lipopolysakkaridi (LPS), jolloin makrofagit erittävät sytokiineja, kuten interleukiini-12:ta, -6:tta ja -23:a (IL-12, IL-6 ja IL-23), ja siten lisäävät tyypin 1 auttaja-T-solujen (Th1-solut) aktivaatiota ja inflammaatiota sekä vähentävät angiogeneesiä. Anti-inflammatorisiksi makrofageiksi (M2) erilaistumattomia makrofageja aktivoi IL-4, jolloin ne erittävät IL-10:tä ja arginiini 1:tä ja siten lisäävät angiogeneesiä ja kasvaimen kasvua sekä lievittävät inflammaatiota. Kuva on tehty BioRenderillä.

2.3 Makrofagien alkuperä

Makrofagien alkuperää on tutkittu paljon, sillä myös se vaikuttaa makrofagien ominaisuuksiin ja toimintaan. Tutkimuksia on tehty erityisesti hiirimalleilla ja niiden ansiosta on havaittu erilaisia makrofagien kehityskaaria sekä selvitetty makrofagien olevan ensimmäiset alkiossa kehittyvät immuunisolut.²⁸ Tutkimusten perusteella suurin osa kudostmakrofageista on alkuperältään sikiökauden ruskuaispussin erytromyeloidisista esisoluista (EMP, engl. erythromyeloid progenitor), jotka alkavat kehittyä aalloittain makrofageiksi suunnilleen alkion kahdeksannen kehityspäivän aikana²⁹. Tämän jälkeen ne tunkeutuvat eri kudoksiin, jatkavat kehitystään kudosspesifiseksi makrofageiksi ja säilyvät kudoksissa aikuisuuteen asti uusiutuen itsenäisesti²⁸. Puolestaan osa kudostmakrofageista on peräisin alkion maksassa kehittyvistä monosyyteistä, joiden kehitys alkaa keskimäärin kaksi päivää myöhemmin kuin EMP-peräisten makrofagien kehitys³⁰. Lisäksi pieni osa makrofageista on peräisin hematopoeettisista kantasoluista (HSC, engl. haematopoietic stem cell), sillä aikuisella uusia makrofageja kehittyi verenkierrossa kulkevista monosyyteistä, jotka ovat peräisin HSC:stä. Alkiokaudella makrofagien kehitys ei ole yhteydessä HSC:hen, vaikka aikaisempien tutkimusten perusteella uskottiin niin.²⁹ Suurin osa makrofagien alkuperän ja kehityksen tutkimuksesta on tehty hiirimalleilla, sillä ihmisellä tehtävä tutkimus on hankalampaa suorittaa. Näin ollen on vielä epävarmaa, vastaavatko ihmisen makrofagien kehitysmekanismit täysin hiirimalleilla selvitettyjä mekanismeja.²⁸

Makrofagien alkuperä vaikuttaa niiden geenien ilmentymiseen, epigeneettisiin muutoksiin ja tapoihin reagoida mikroympäristön signaaleihin^{13,30}. Kaikissa kudoksissa on havaittu yleensä esiintyvän jonkin verran kaikista alkuperistä kehittyneitä makrofageja, jotka voivat kuitenkin toimia keskenään eri tavoin. Tämä todistaa sen, että alkuperä vaikuttaa makrofagien toimintaan ja ominaisuuksiin, mutta ei kuitenkaan suoraan määrittele niiden tehtäviä ja mikroympäristöä, jossa ne esiintyvät.³¹ Kudosspesifisten toimintojen seurauksena eri alkuperää olevien makrofagien osuudet vaihtelevat eri kudoksissa²⁹. Esimerkiksi suolistossa makrofageja korvautuu jatkuvasti verenkierron monosyyteillä, jolloin suolistossa on huomattavasti muita kudoksia vähemmän alkioperäisiä makrofageja^{12,31}.

Alkiokaudelta peräisin olevat kudostmakrofagit ovat erittäin pitkäikäisiä ja toimivat sekä homeostaasin ylläpidossa että immuunipuolustuksessa. Homeostaasin ylläpidossa niiltä vaaditaan kudoksia korjaavia ja puhtautta ylläpitäviä toimintoja, ja näin ollen alkiokauden

kudosmakrofageille on tyypillisempää polarisoitua anti-inflammatoriseen M2-suuntaan.¹² Monosyyteistä kehittyvät makrofagit ovat huomattavasti lyhytikäisempiä, sillä niitä kehittyä aikuisella yleensä vain silloin, kun niitä tarvitaan esimerkiksi tulehdusreaktiossa tai TME:ssä. Näin ollen niille on tyypillistä polarisoitua ensin pro-inflammatorisiksi M1-suunnan makrofageiksi ja kudoksen paranemisprosessin edetessä M2-suunnan makrofageiksi.³² Toisaalta kuitenkin TME:hen siirtyvistä monosyyteistä suurin osa polarisoituu välittömästi M2-suuntaan³³. Toisin sanoen EMP:stä ja alkion maksan monosyyteistä peräisin olevien makrofagien polarisaatio painottuu usein M2-suuntaan ja HSC:stä peräisin olevat makrofagit polarisoituvat kumpaankin suuntaan³². Samaan suuntaan polarisoituneet eri alkuperien makrofagit välittävät kuitenkin usein erilaisia vaikutuksia. Tämän myötä alkuperä vaikuttaa epäsuorasti makrofagien ominaisuuksiin ja tehtäviin.^{13,34}

2.4 Kasvainassosioituneet makrofagit

Kasvainassosioituneilla makrofageilla (TAM, engl. tumor associated macrophage) tarkoitetaan TME:n makrofageja³⁵. Suurin osa niistä kehittyy monosyyteistä, jotka kulkeutuvat kasvaimen kehittyessä verenkierrosta TME:hen³⁶. Lisäksi osa TAMEista on kasvaimen kehityksen myötä muuntuneita kudosmakrofageja³⁷. Kasvaimen vuorovaikutus TAMien kanssa on vastavuoroista, sillä syöpäsolut ovat tärkein niiden toimintaa säätelevä tekijä ja toisaalta TAMit vaikuttavat samalla kasvaimen ominaisuuksiin ja toimintaan³⁶. TAMien vaikutukset voivat kohdistua esimerkiksi TME:n rakenteeseen, kuten soluväliaineen koostumukseen, muiden TME:n solujen toimintaan, syöpäsolujen metaboliaan tai kasvaimen kasvulle tärkeisiin toimintoihin, kuten kudoksen hapensaantiin^{35,36,38}. Syöpäsolut vaikuttavat TAMien syöpää edistävien ominaisuuksien kehittymiseen ja monosyyttien TME:hen kulkeutumiseen esimerkiksi erittämällä kemokiineja, sytokiineja ja kasvutekijöitä³⁹. Lisäksi TAMien toimintaan vaikuttaa se, missä kudoksessa kasvain on, sillä TME:n ja syöpäsolujen toiminta on erilaista eri kudosten kasvaimissa³⁸.

Muiden makrofagien tapaan TAMit pystyvät polarisoitumaan M1- tai M2-suuntaan riippuen TME:n signaloinnista⁴⁰. Polarisaatio on laaja jatkumo, joten erilaisia alatyyppejä ääripäiden väliltä on paljon³⁸. Tutkimuksissa on selvitetty alatyyppejä tarkastelemalla TAMien ryhmittymistä niiden ilmentämien geenien ja välittämien vaikutusten perusteella^{38,39}. Niiden väliset toiminnalliset erot ilmenevät esimerkiksi erilaisten signaalintireittien ja solujen

aktivoitumisena ³⁸. Syövän vaikeusaste, alatyypit ja esiintymisalue vaikuttavat TAMien määrään ja alatyypien esiintymiseen. Kuitenkin myös tutkimuksiin asetetut erilaiset rajaukset ja sen myötä saadut vaihtelevat tulokset vaikuttavat siihen, millaisia alatyyppejä eri syöissä havaitaan. Näin ollen TAMien erilaisille alatyypeille ei ole tiettyä määrää eikä niille ole selkeää yhtenäistä luokittelua. ³⁹ Esimerkiksi rintasyövässä havaittiin eräässä tutkimuksessa 7 alatyyppeä ja toisessa tutkimuksessa 11 ^{38,39}. Myös maksasyövässä ja keuhkojen adenokarsinoomassa havaittiin eräässä tutkimuksessa 11 alatyyppeä ³⁸. Ryhmitysten ja muiden tutkimusten perusteella kuitenkin tiedetään, että suurin osa TAMEista polarisoituu M2-suuntaan, koska kasvain pyrkii tekemään ympäristöstään mahdollisimman suotuisan itselleen ^{39,40}.

3 TAMien merkitys munasarjasyövän patogeneesissä

3.1 TAMien määrä, fenotyyppien jakauma ja erilaistuminen munasarjasyövässä

Munasarjasyövässä TME:ssä esiintyvistä immuunisoluista jopa 39-50 % eli suurin osa on TAMEja^{41,42}. Niiden on havaittu esiintyvän sekä kasvaimen hypoksisilla että hyvin verisuonittuneilla alueilla, mutta niiden siirtymistä näille alueille ohjaavat osittain erilaiset mekanismit, sillä hypoksisilla alueilla TAMEja tarvitaan erityisen paljon⁴³. Toiseksi yleisimpiä ovat erilaiset T-solut, jotka kattavat noin 30 % eli huomattavasti pienemmän osuuden TME:n immuunisoluista⁴². TAMien määrä vaikuttaa syövän toimintaan ja ennusteeseen, mutta toisaalta sitäkin merkittävämpää on, mitkä fenotyypit ilmentyvät syövässä eniten^{44,45}.

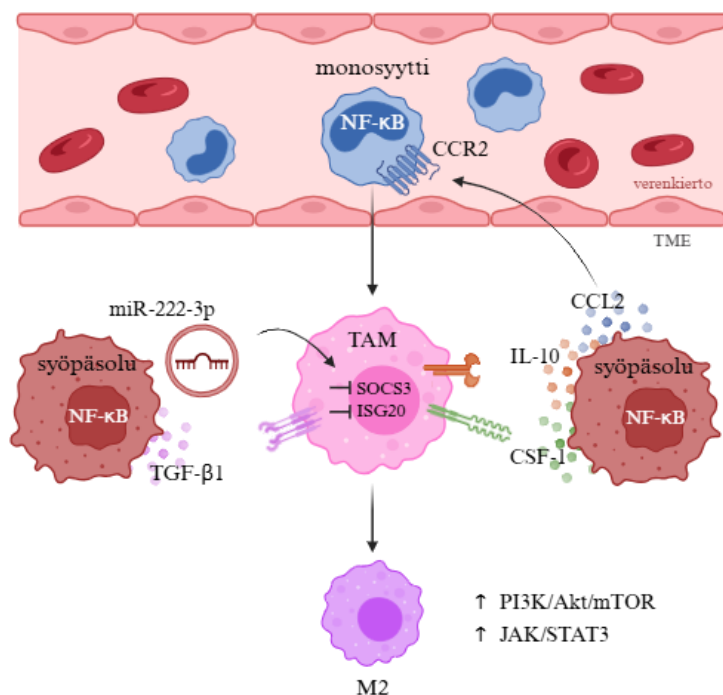
Fenotyyppien ja niiden toiminnan erojen selvittämiseksi munasarjasyövän TAMien ryhmittymistä ja toimintaa on tutkittu esimerkiksi yksisolu-RNA-sekvensoinnin avulla. Useiden muiden syöpien tapaan munasarjasyövässä yleisimmät TAMien alatyypit ovat kehittyneet polarisaation ääripäistä enemmän M2-suuntaan, jolloin suurin osa TAM-populaatiosta välittää anti-inflammatorisia ja kasvaimen kasvua edistäviä vaikutuksia.⁴⁶ Tämän fenotyypin esiintymisen on havaittu olevan yhteydessä munasarjasyövän huonoon ennusteeseen^{47,48}.

M2-suunnan fenotyypin kehittymiseen ja monosyyttien siirtymiseen verenkierrosta TME:hen vaikuttavat merkittävästi munasarjasyöpäsolut (kuva 2). Ne ohjaavat TAMien toimintaa erittämällä erilaisia molekyyliä, jotka aktivoivat monia erilaisia signalointireittejä.⁴⁹ Molekyylit voidaan jakaa kemokiineihin, sytokiineihin ja kasvutekijöihin, joiden lisäksi syöpäsolut erittävät eksosomeja ja vaikuttavat muilla mekanismeilla^{49,50}. Sekä munasarjasyöpäsolujen että muiden TME:n solujen on havaittu yli-ilmentävän kemokiineista eniten CCL2:ta (CC-kemokiiniligandi). Monosyytit ilmentävät pinnallaan sen reseptoria CCR2:ta (CC-kemokiinireseptori), ja näin ollen siihen sitoutumalla CCL2 aktivoi monosyyttien siirtymisen TME:hen.⁴⁹ CCL2 on yksi NF- κ B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) transkriptiotekijästä riippuvaisista kemokiineista, eli monista tekijöistä esimerkiksi NF- κ B:n ilmentyminen lisää sen eritystä. NF- κ B:n ilmentymistä aktivoi munasarjasyöpäsolujen ja TME:n erittämä periostiini, mutta toisaalta myös CCL2, jolloin

tapahtuu positiivista palautesäätelystä.^{49,51} Tämän vastavuoroisen vaikutuksen myötä CCL2:n vaikutus TAMien kehittymiseen on erittäin voimakas⁴⁹.

NF- κ B:n on havaittu aktivoivan munasarjasyöpäsoluissa ja TME:ssä myös sytokiiniinien eritystä, joista etenkin IL-10 ja valkosolujen kasvutekijä CSF-1 (engl. colony-stimulating factor 1) yli-ilmentyvät ja vaikuttavat TAMien kehitykseen^{52,53}. Sytokiinit sitoutuvat kemokiiniinien tavoin TAMien pinnalla ilmentyviin reseptoreihin, jolloin ne vaikuttavat fosfatidyliinositoli-3-kinaasin ja proteiinikinaasi-B:n (PI3K/Akt, engl. phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B) kautta ja aktivoivat muita M2-suunnan polarisaatiolle tärkeitä signalointireittejä, kuten JAK/STAT3-reittiä^{53,54}. Syöpäsolujen erittämät eksosomit aktivoivat osittain samoja signalointireittejä, jotka vaikuttavat TAMien geenien ilmentymiseen, proteiinisynteesiin ja niiden välittämiin vaikutuksiin. Eksosomit yli-ilmentävät erilaisia mikro-RNA-pätkiä, joita ne pystyvät kuljettamaan TAMEihin. Esimerkiksi miR-222-3p:n kulkeutuessa TAMEihin se inhiboi kohdegeeninsä *SOCS3*:n (sytokiinisignaloinnin suppressori) ilmentymistä, mistä seuraa JAK/STAT3-signalointireitin aktivoituminen.⁵⁵ Puolestaan kasvutekijöistä etenkin TGF- β 1 tehostaa TAMien M2-suunnan polarisaatiota vähentämällä interferonin stimuloiman geeni-20:n ilmentymistä ja aktivoimalla PI3K / nisäkkään rapamysiini-kohdeproteiini (PI3K/mTOR) -signalointireittiä, joka on osa PI3K/Akt-reittiä⁵⁶. Erilaiset munasarjasyöpäsolujen erittämät molekyylit siis vaikuttavat TAMEihin osittain samankaltaisten toimintamekanismien kautta.

Muihin vaikutusmekanismeihin liittyvät munasarjasyöpäsolujen metaboliset tekijät. Syöpäsolut hyödyntävät metaboliassaan runsaasti glutamiinia, mistä seuraa lisääntynyt N-asetyyliaspartaatin erityks. Tämän on havaittu vaikuttavan yhdessä IL-10:n kanssa TAMien M2-suuntaan kehittymiseen ja erityisesti M1-suunnan TAMien uudelleenmuovautumiseen M2-suuntaan.⁵⁷ Munasarjojen kasvaimissa on havaittu esiintyvän hypoksisia alueita, joissa syöpäsolujen metabolia on erilaista, sillä happi on tärkeä osa niiden normaalia metaboliaa. Esimerkiksi 5-lipoksigenaasin on havaittu olevan aktiivisempi näillä alueilla, jolloin sen metaboliittien, kuten metalloproteiinaasien (MMP), määrä kasvaa. Niistä erityisen paljon esiintyy MMP-7:ää, jonka on havaittu lisäävän merkittävästi monosyyttien siirtymistä TME:hen.⁴³



Kuva 2 Monosyyttien siirtyminen kasvaimen mikroympäristöön (TME) ja M2-suunnan TAMEiksi erilaistuminen syöpäsolujen ohjaamana. Syöpäsoluissa aktivoituu transkriptiotekijä NF- κ B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), jolloin ne erittävät CC-kemokiiniligandi 2:ta (CCL2), joka sitoutuu monosyytin pinnan CC-kemokiinireseptori 2:een (CCR2) ja aktivoi myös monosyyteissä NF- κ B transkriptiotekijän. Syöpäsolujen erittämät sytokiinit interleukiini-10 ja valkosolujen kasvutekijä 1 (IL-10 ja CSF-1) sekä transformoiva kasvutekijä TGF- β 1 sitoutuvat TAMien pinnan reseptoreihin ja aktivoivat PI3K/Akt/mTOR (fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi / proteiinikinaasi-B / nisäkkään rapamysiini-kohdeproteiini) ja JAK/STAT3 (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription) -signalointireittejä. Lisäksi TGF- β 1 inhiboi TAMEissa interferonin stimuloimaa geeni-20:tä (*ISG20*) ja syöpäsolut erittävät miR-222-3p:tä (mikro-RNA) sisältäviä eksosomeja, jotka inhiboivat sytokiinisignaloinnin suppressorigeeni-3:a (*SOCS3*). Kuva on tehty BioRenderillä.

Munasarjasyövässä esiintyy myös syövän vastaisesti toimivia M1-suuntaan erilaistuneita TAMEja, mutta niiden määrä on huomattavasti pienempi ja määrän on havaittu vaihtelevan syövän vaikeusasteesta riippuen⁵⁸. Niiden määrän TME:ssä on havaittu olevan korkein munasarjasyövän lievässä alkuvaiheessa ja matala-asteisissa munasarjasyövän alatyypeissä, jolloin syöpäsolujen aktiivisuus ja erityisesti immunosuppressiivisten sytokiinien erityys on vähäisempää kuin syövän edetessä aggressiivisemmaksi^{45,58,59}. Tällöin M1-suunnan TAMEihin kohdistuu esimerkiksi geneettisiä muutoksia, jolloin niiden määrä vähenee ja toisaalta samalla M2-suunnan TAMien määrä kasvaa⁵⁸. M1-suunnan TAMien suuren määrän on havaittu olevan yhteydessä munasarjasyövän parempaan ennusteeseen, sillä tällöin immuunijärjestelmä on reaktiivisempi syöpää vastaan^{47,60}.

Kaikilla munasarjasyövän TAMeilla ei ole selkeästi ainoastaan M1- tai M2-suunnan polarisaatiolle tyypillisiä ominaisuuksia vaan useiden alatyypien on havaittu ilmentävän monipuolisesti erilaisia geenejä. Tällöin TAMeilla voi olla samanaikaisesti kasvaimen kasvua edistäviä sekä estäviä toimintoja, eli ne ovat erittäin heterogeenisiä. Esimerkiksi eräässä tutkimuksessa munasarjasyövän TME:ssä havaittiin viisi tällaista alatyyppeä. Niistä kolmen esiintymisellä havaittiin olevan yhteys huonoon ennusteeseen, joten ne todennäköisesti välittivät enemmän kasvainta edistäviä vaikutuksia.³³

3.2 TAMien rooli immunosuppressiossa ja kasvaimen kasvun edistämässä

Munasarjasyövän TME:ssä vallitsee immunosuppressiivinen tila, jolloin immuunijärjestelmän kyky hyökätä syöpäsoluja vastaan on heikentynyt ja toisaalta syöpäsolujen kyky vältellä immuunijärjestelmää on tehostunut⁶¹. Syöpäsolut pystyvät esimerkiksi välttymään TAMien fagocytoosilta ilmentämällä CD47 (erilaistumisklusteri 47, engl. cluster of differentiation 47) - pintaproteiinia, joka sitoutuu TAMien pinnalla ilmentyvään signaalisäätely- α -proteiiniin^{62,63}. Näin ollen immunosuppressio edistää kasvaimen selviytymistä ja kasvua kudoksessa sekä mahdollistaa sen invaasion ja metastasoinnin⁶⁴. TAMit ohjaavat merkittävästi tämän tilan kehittymistä erittämällä lukuisia immunosuppressiivisia sytokiineja, kemokiineja ja muita molekyyliä sekä ilmentämällä erilaisia pintaproteiineja^{61,64}.

Merkittävin TAMien immunosuppressiivinen toimintamekanismi on muiden immuunisolujen toiminnan estäminen⁶⁵. Nämä vaikutukset kohdistuvat etenkin CD8⁺ T-soluihin ja luonnollisiin tappajasoluihin, sillä erityisesti ne osallistuvat immuunivasteen muodostamiseen ja syöpäsolujen tappamiseen^{65,66}. TAMit ohjaavat CD8⁺ T-solujen toiminnan heikentymistä, eli uupumista, useiden vaikutusmekanismien avulla. Ne esimerkiksi yli-ilmentävät ohjelmoidun solukuoleman ligandi PD-L1:tä (engl. programmed cell death ligand), joka sitoutuu CD8⁺ T-solujen pinnan yli-ilmentyneeseen ohjelmoidun solukuoleman reseptori PD-1:een, mistä seuraa CD8⁺ T-solujen proliferaation ja sytotoksisten vaikutusten väheneminen.⁶⁵ TAMit lisäävät PD-L1:n ilmentymistä myös syöpäsolujen pinnalla erittämällä erilaisia sytokiineja, kuten tuumorinekroositekijä alfaa (TNF- α , engl. tumor necrosis factor alpha), jolloin ne pystyvät välttelemään CD8⁺ T-solujen hyökkäystä⁶⁷. PD-L1:tä ilmentävien TAMien on havaittu erittävän myös eksosomeja, jotka inhiboivat CD8⁺ T-solujen IFN- γ :n tuotantoa ja aktivoivat transkriptiotekijä PPAR α :aa, jolloin CD8⁺ T-solujen lipidimetabolia muuttuu ja reaktiivisten

happiradikaalien tuotanto tehostuu ^{46,65}. Nämä vaikutukset yhdessä lisäävät CD8⁺ T-solujen toimintahäiriöitä ja apoptoosia ⁶⁵. Puolestaan luonnollisten tappajasolujen toimintaan vaikuttaa etenkin TAMien erittämä TGF- β 1, joka vähentää niiden proliferaatiota ja aiheuttaa muita toimintahäiriöitä ⁶⁶.

TAMit vaikuttavat syöpää vastaan hyökkäävien T-solujen toimintaan myös lisäämällä Treg-solujen siirtymistä TME:hen ja aktivoimalla niiden immunosuppressiivisia vaikutuksia. Tämä tapahtuu esimerkiksi TAMien erittämien kemokiinien, erityisesti CCL22:n, välityksellä. CCL22 sitoutuu Treg-solujen pinnan CCR4-reseptoreihin. ⁶⁸ Tällöin Treg-solut erittävät immunosuppressiivisia sytokiineja ja ilmentävät esimerkiksi sytotoksisiin T-soluihin liittyvää pintaproteiini 4:ää, jolloin muiden T-solujen sytotoksiset vaikutukset estyvät ⁶⁹. Treg-soluja aktivoivat myös TAMien eksosomit, joiden sisältämät mikro-RNA:t inhiboivat CD8⁺ T-soluissa STAT3-reittiä ja siten saavat aikaan Treg-solujen määrän kasvun. Lisäksi eksosomien mikro-RNA:t aktivoivat Treg-solujen immunosuppressiivisten sytokiinien, kuten TGF- β 1:n ja IL-10:n, erityksen ⁷⁰. Myös TAMit erittävät IL-10:tä ja muita immunosuppressiivisia sytokiineja, jotka vaikuttavat sekä CD8⁺ T-solujen että Treg-solujen toimintaan ^{70,71}.

TAMien aiheuttaman immunosuppression lisäksi myös muut niiden välittämät vaikutukset munasarjasyövässä edistävät kasvaimen kasvua. Ne esimerkiksi erittävät useita eri kasvutekijöitä, joista etenkin epidermaalinen kasvutekijä (EGF, engl. epidermal growth factor) on merkittävä. Se aktivoi syöpäsoluissa EGF-reseptori/ERK-signaalintireittiä, minkä seurauksena syöpäsolujen proliferaatio lisääntyy huomattavasti ja ne selviytyvät helpommin kasvaimessa. ⁷² Myös immunosuppressioon osallistuva TNF- α edistää munasarjasyövän kasvua ja etenemistä aktivoimalla muiden sytokiinien ja kasvutekijöiden, kuten IL-6:n ja VEGF:n, eritystä ⁷³. Näiden mekanismien lisäksi TAMit vaikuttavat syöpäsolujen metaboliaan esimerkiksi tehostamalla niiden glykolyysiä, mikä on erityisen tärkeää kasvaimen nopealle kasvuille ^{74,75}. Lisääntyneen glykolyysin myötä syöpäsolut tuottavat enemmän laktaattia, joka tehostaa TAMien polarisaatiota M2-suuntaan ja siten vahvistaa niiden välittämiä vaikutuksia ⁷⁵.

3.3 TAMien merkitys munasarjasyövän angiogeneesissä, invaasiossa ja metastasoinnissa

Munasarjasyövän edetessä ja kasvaimen kasvun ollessa angiogeneesiä nopeampaa kasvaimen muodostuu hypoksia alueita ⁷⁶. Tällöin TME:ssä aktivoituu hypoksian indusoimia transkriptiotekijöitä, jotka aktivoivat angiogeneesiä aktivoivia mekanismeja useissa TME:n soluissa ^{76,77}. Näiden mekanismien aktivoituminen vaikuttaa merkittävästi kasvaimen kasvuun, invaasioon ja metastasointiin, sillä angiogeneesi mahdollistaa kasvaimelle tarvittavan hapen ja ravinteiden saannin ^{78,79}. Uusien verisuonien muodostamiseksi kasvaimessa olevien endoteelisolujen täytyy proliferoitua, liikkua ja yhdistyä toisiinsa. Angiogeneesiä lisäävät mekanismit vaikuttavat suoraan näihin endoteelisolujen toimintoihin sekä soluväliaineen koostumukseen, mikä helpottaa solujen liikkumista kasvaimessa ⁸⁰. Tutkimuksissa on havaittu endoteelisolujen muodostavan uusia verisuonia enemmän silloin, kun syöpäkudoksessa on TAMEja, joten niillä on merkittävä vaikutus angiogeneesiin ⁸¹.

TAMien angiogeneesiä aktivoivat mekanismit perustuvat erilaisten sytokiinien ja kasvutekijöiden eritykseen, jolloin vaikutukset kohdistuvat suoraan endoteelisoluihin ja soluväliaineeseen, mutta myös munasarjasyöpäsoluihin, jotka lisäävät angiogeneesiä aktivoivien tekijöiden eritystä oltuaan vuorovaikutuksessa TAMien kanssa. TAMit vaikuttavat erityisesti syöpäsolujen NF- κ B transkriptiotekijän aktivoitumiseen, minkä on havaittu olevan yksi syöpäsolujen IL-8:n eritystä aktivoivista tekijöistä. ⁸¹ Lisäksi TAMit itse erittävät IL-8:aa ⁸². IL-8 lisää angiogeneesiä sitoutumalla endoteelisolujen pinnalla oleviin reseptoreihin, jolloin niissä aktivoituu esimerkiksi PI3K/Akt-signaalintireitti. Tämän seurauksena niiden proliferaatio ja liikkuminen tehostuvat, mikä johtaa uusien verisuonien muodostumiseen. ^{80,83} Toisaalta IL-8 lisää angiogeneesiä myös epäsuorasti aktivoimalla VEGF:n eritystä muista soluista, kuten TAMEista ⁸³.

TAMit erittävät useita kasvutekijöitä, kuten VEGF:ää, TGF- β :aa ja PDGF:ää ⁸⁴. Niistä merkittävin angiogeneesiä aktivoiva tekijä on VEGF, joka sitoutuu endoteelisolujen pinnalla oleviin VEGF-reseptoreihin ja siten lisää IL-8:n tapaan endoteelisolujen proliferaatiota, liikkumista ja selviytymistä kasvaimessa ^{79,85}. Kuitenkin tämän lisäksi VEGF heikentää endoteelisolujen välisiä vyöliitoksia ⁸⁶. Näin ollen VEGF:n vaikutusten seurauksena muodostuvat uudet verisuonet ovat yleensä epämuodostuneita ja tavallista läpäisevämpiä, minkä seurauksena syöpäsolut pystyvät siirtymään helpommin verenkiertoon ja sitä kautta

invasioimaan syvemmälle ympäröivään kudokseen sekä metastasoimaan^{85,87}. Munasarjasyöpä metastasoii usein ensin vatsakalvoon, sillä verisuonten lisääntyneen läpäisevyyden myötä niistä voi vuotaa vatsaonteloon askitesta, eli syöpäsoluja sekä muita TME:n soluja ja molekyylejä sisältävää nestettä. Askites kertyy vatsaonteloon, mikä mahdollistaa syöpäsolujen selviytymisen ja kasvun alueella.⁸⁶ Näin ollen VEGF vaikuttaa merkittävästi angiogeneesiin lisäksi munasarjasyövän invaasioon ja metastasointiin.

TAMien erittämistä kasvutekijöistä myös PDGF osallistuu merkittävästi munasarjasyövän angiogeneesiin, invaasion ja metastasoinnin aktivoitumiseen, mutta sen vaikutusmekanismit kohdistuvat ensisijaisesti kasvaimen sidekudokseen, eikä suoraan endoteelisoluihin. PDGF välittää vaikutuksiaan sitoutumalla etenkin sidekudoksen solujen pinnoilla ilmeneviin reseptoreihin. Yksi sen merkittävimmistä tehtävistä on angiogeneesiin tukeminen, jotta kasvaimen muodostuvat uudet verisuonet olisivat vahvoja. Tämän vaikutuksen PDGF saa aikaan aktivoimalla syöpään liittyvien fibroblastien siirtymistä TME:hen, johon myös TGF- β osallistuu. Lisäksi PDGF jäykistää fibroblastien tuottaman kollageenin avulla kasvaimen sidekudosta, muokkaa soluväliainetta ja aktivoi syöpäsolujen proliferaatiota lisääviä signalointireittejä, jolloin syöpäsolujen liikkuminen, invaasio ja metastasointi helpottuvat.⁸⁸

Kasvutekijöiden ja sytokiinien lisäksi TAMit erittävät metalloproteinaaseja, joista etenkin MMP-9:n on havaittu olevan yhteydessä lisääntyneeseen angiogeneesiin. Ne ovat kasvaimen soluväliainetta hajottavia entsyymejä, joten niiden vaikutusten myötä endoteelisolujen liikkuminen helpottuu ja kasvainkudoksesta vapautuu siihen varastoituneita angiogeneesiä aktivoivia molekyylejä. Sen lisäksi, että nämä mekanismit ovat merkittäviä angiogeneesiin aktivoitumisessa ja angiogeneesi puolestaan tarjoaa invaasioon ja metastasointiin vaadittuja energianlähteitä munasarjasyöpäsoluille, soluväliaineen muokkaaminen ja hajottaminen ovat itsessäänkin merkittäviä invaasiota ja metastasointia edistäviä tapahtumia.⁸⁴ MMP-9 hajottaa soluväliaineessa fibronektiinia, elastiinia ja etenkin kollageenia, jolloin soluväliaine on löyhempää ja sen myötä syöpäsolujen irtoaminen ja liikkuminen helpottuu⁸⁹. MMP-9 hajottaa kollageenia myös verisuonten tyvikalvoissa, minkä seurauksena syöpäsolut pääsevät tunkeutumaan verisuonten seinämien läpi ja invasioimaan syvemmälle kudokseen helpommin⁸⁴. Lisäksi TAMit osallistuvat soluväliaineen kollageenin hajottamiseen ilmentämällä pinnallaan mannoosireseptoreita, jotka sitovat ja fagosytoivat irronneita ja hajonneita kollageenisäikeitä⁹⁰.

Soluväliaineen muuttuminen ja kasvutekijöiden, kuten EGF:n, erityis voivat käynnistää kasvaimessa epiteeli-mesenkyyymi-siirtymän eli EMT:n (engl. epithelial to mesenchymal transition), jonka aikana syöpäsolujen ominaisuudet muuttuvat mesenkymaaliksi^{72,89}. Tällöin munasarjasyöpäsolut pystyvät irtoamaan toisistaan ja ympäristöstään, joten niiden liikkuminen ympäröiviin kudoksiin ja metastasointi muille alueille helpottuvat. Lisäksi syöpäsoluille kehitty EMT:n aikana ominaisuuksia, joiden avulla ne pystyvät tunkeutumaan muihin soluihin ja kudoksiin eli invasoimaan.⁹¹ Soluväliaineen muuttumisen lisäksi sen aktivoitumiseen osallistuvat monet muut tekijät⁹². Esimerkiksi TAMien erittämän IL-8:n on havaittu aktivoivan EMT:tä vaikuttamalla metalloproteiinaasien eritykseen sekä syöpäsolujen signalointireitteihin^{80,92}. Näin ollen IL-8 aktivoi angiogeneesiä lisäksi myös munasarjasyövän invaasiota ja metastasointia⁹². Koska angiogeneesi ylipäättään mahdollistaa kasvaimen kasvun, invaasion ja metastasoinnin, lähes kaikki angiogeneesiä lisäävät mekanismit aktivoivat myös niitä⁷⁹.

Munasarjasyövän vatsakalvon metastaasissa vatsaonteloon muodostuva askites sisältää sekä yksittäisiä syöpäsoluja että syöpäsoluryhmittymiä eli sferoideja⁹³. Metastaasin alueella kehitty jatkuvasti uusia TAMEja, minkä lisäksi niitä kertyy alueelle etenkin sferoidien mukana. Tämän seurauksena tutkimuksissa on havaittu askiteksessa olevan jopa enemmän TAMEja kuin ensisijaisessa munasarjan kasvaimessa. TAMit pystyvät hyödyntämään vatsaontelon metastaasissa samoja vaikutusmekanismeja kuin ensisijaisissa kasvaimissa, eli ne esimerkiksi aktivoivat angiogeneesiä ja muokkaavat soluväliainetta, jolloin TAMit edistävät syöpäsolujen selviytymistä vatsaontelossa sekä niiden implantaatiota ja invaasiota vatsakalvoon. Näin ollen TAMit ovat merkittävässä asemassa sekä metastasoinnin alussa että etenemisessä ja siten heikentävät munasarjasyövän ennustetta.⁹⁴

3.4 TAMien merkitys munasarjasyövän hoitoresistenssin kehittymisessä

Munasarjasyövän yleisin hoitomuoto on leikkauksen ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistäminen, joiden lisäksi hoitoon voidaan yhdistää esimerkiksi erilaisia immunoterapioita⁹⁵. Kuitenkin hyvin usein munasarjasyöpä kehittää hoitoresistenssin platinapohjaisia hoitoja vastaan muuttamalla syöpäsolujen toimintaa, mikä heikentää syövän ennustetta huomattavasti. Lisäksi resistenssi voi kehittyä immunoterapioita vastaan.^{45,96} Hoitoresistenssin seurauksena munasarjasyöpä uusiutuu helposti ja toisaalta uusiutunut syöpä on alttiimpi hoitoresistenssin muodostumiselle. TAMien suuren määrän, heterogeenisyyden ja monipuolisten vaikutusten

myötä ne osallistuvat merkittävästi hoitoresistenssin muodostumiseen. Niiden kokonaismäärän sekä erityisesti M2-suunnan TAMien määrän on havaittu kasvavan platinapohjaisen kemoterapian aikana, mikä selittää jatkuvasti tapahtuvia muutoksia syöpäsolujen toiminnassa hoidon edetessä.⁴⁵ Näin ollen TAMeilla on ennustetta heikentävä vaikutus myös hoitoresistenssin edistämisen myötä⁹⁶.

Monet TAMien kasvaimen kasvua ja selviytymistä edistävästä toimintamekanismeista vaikuttavat myös suoraan hoitoresistenssin kehittymiseen, sillä nämä mekanismit lisäävät syöpäsolujen proliferaatiota ja liikkumista, muuttavat niiden ympäristöä ja auttavat niitä välttymään apoptoosilta jopa syövän hoidon aikana^{96,97}. Nämä jatkuvat muutokset syöpäsolujen ominaisuuksissa ja toiminnassa mahdollistavat siis niiden kyvyn vältellä kemoterapian vaikutuksia⁹⁷. Yksi merkittävimmistä TAMien välittämistä vaikutuksista on munasarjasyöpäsolujen PI3K/Akt-signaalintireitin aktivoiminen erittämällä esimerkiksi mikro-RNA-223:a sisältäviä eksosomeja. Tämän signaalintireitin aktivoituminen vaikuttaa monin tavoin hoitoresistenssin kehittymiseen, sillä se saa syöpäsolut välttämään apoptoosia, lisää niiden proliferaatiota ja edistää niiden selviytymistä.⁹⁸ Apoptoosin välttelyssä syöpäsolut kehittyvät myös esimerkiksi TAMien ilmentämien IL-10:n ja PD-L1:n aiheuttaman immunosuppression avulla⁹⁷. Puolestaan TAMien aiheuttama EMT saa aikaan syöpäsolujen merkittäviä metabolisia muutoksia, joiden avulla ne pystyvät muodostamaan hoitoresistenssin⁹⁶. Myös VEGF muokkaa syöpäsolujen metaboliaa hoitoresistenssin vaatimaan suuntaan edistämällä uusien epämuodostuneiden verisuonten muodostumista ja siten kroonisen hypoksian kehittymistä kasvaimeen⁴⁵.

4 TAMit mahdollisena terapeuttisena kohteena munasarjasyövän hoidossa

Koska TAMit vaikuttavat merkittävästi munasarjasyövän etenemiseen, hoitoresistenssin kehittymiseen, ja näin ollen heikkoon ennusteeseen, niitä pidetään mahdollisena terapeuttisena kohteena munasarjasyövän hoidossa. Tutkimusten avulla on kehitetty useita etenkin M2-suunnan TAMEihin kohdistuvia immunoterapioita, sillä erityisesti niillä on munasarjasyöpää edistäviä vaikutuksia. Spesifisti TAMEihin kohdistuvia immunoterapioita ei ole kuitenkaan vielä kliinisessä käytössä munasarjasyövän hoidossa, mutta ne ovat jatkuvan tutkimuksen kohteena.⁹⁹

Yksi tähän mennessä kehitetyistä immunoterapioista kohdistuu TAMien uudelleen kouluttamiseen M2-suunnasta M1-suuntaan, sillä tutkimuksissa on havaittu ennusteen olevan parempi M1-suunnan TAMien määrän kasvaessa TME:ssä^{47,100}. Koska TAMien polarisaatioon vaikuttavat useat ympäristön signaalit, myös uudelleen koulutuksessa voidaan hyödyntää useita signalointireittejä ja mekanismeja. Kuitenkin yksi tärkeimmistä M1-suunnan polarisaatiota aktivoivista tekijöistä on NF- κ B:n aktivoituminen, minkä seurauksena monet TAMien polarisaatioon vaikuttavat immunoterapiat pyrkivät aktivoimaan sitä. Munasarjasyövän hoitoon on kehitetty esimerkiksi NF- κ B:tä aktivoivia nanorokotteita.¹⁰⁰ Lisäksi tutkimuksissa on havaittu esimerkiksi TAMien pinnan haaskareseptori Clever-1:n estämisen vasta-aineiden avulla aktivoivan NF- κ B:tä ja siten M1-suunnan polarisaatiota, jolloin TAMit alkavat erittämään enemmän pro-inflammatorisia tekijöitä, kuten TNF- α :aa¹⁰¹.

M1-suunnan TAMEille tyypillisiä ominaisuuksia pyritään aktivoimaan myös muilla immunoterapioilla. Munasarjasyövässä M1-suunnan TAMien merkittävä syövän etenemistä estävä toimintamekanismi, eli kyky fagosytoida syöpäsoluja, on heikentynyt esimerkiksi syöpäsolujen CD47-pintaproteiinin ilmentymisen seurauksena. Tutkimuksissa on havaittu tämän heikentävän munasarjasyövän ennustetta ja sen myötä on tutkittu, olisiko mahdollista kehittää TAMien fagosytoosia aktivoiva immunoterapia. Esimerkiksi yksi tämän perusteella kehitetyistä immunoterapioista on menetelmä, jossa makrofageja yhdistetään kimeerisiin antigeenireseptoreihin (CAR, engl. chimeric antigen receptor). Tällöin muodostuvat kompleksit eli CAR-makrofagit voidaan ohjelmoida eri antigeenejä sitovien domeenien avulla tunnistamaan eri kohteita riippuen siitä, mihin solutyypin vaikutus halutaan kohdistaa. Munasarjasyövän tutkimuksissa CAR-makrofageja on kohdistettu etenkin esimerkiksi CD47-

pintaproteiiniin, sillä tällöin fagosytoosi kohdistuu suoraan syöpäsoluihin. Tällaisten CAR-makrofagiin on havaittu myös osallistuvan antigeenien esittelyyn ja sen myötä aktivoivan CD8⁺ T-soluja, eli ne aktivoivat myös muita immuunijärjestelmän toimintoja.¹⁰² Fagosytoosia voidaan lisätä myös inhiboimalla CD47-pintaproteiinia esimerkiksi monoklonaalisten vasta-aineiden tai nanorokotteiden avulla¹⁰⁰.

Osa TAMEihin kohdistuvista immunoterapioista pyrkii vähentämään M2-suunnan TAMien munasarjasyöpää edistäviä vaikutuksia vähentämällä niiden määrää TME:ssä ja estämällä niiden toimintaa. CCL2 ohjaa merkittävästi monosyyttien TME:hen siirtymistä ja erilaistumista M2-suunnan TAMEiksi, ja näin ollen siihen kohdistuvia immunoterapioita on tutkittu paljon. Tutkimuksissa onkin havaittu CCL2-CCR2-vuorovaikutuksen estymisen vähentävän M2-suunnan TAMien määrää TME:ssä, eli siihen kohdistuva immunoterapia voisi olla tehokas munasarjasyövän hoidossa.¹⁰³ M2-suunnan TAMien määrää pystytään vähentämään myös niiden eliminaatiolla esimerkiksi tiettyjen monoklonaalisten vasta-aineiden sekä CAR-T-solujen avulla. Tällaiset hoidot vaikuttavat TAMEihin niiden ilmentämän folaattireseptori β :n kautta¹⁰⁴. Lisäksi CSF-1-reseptorin inhibiittoreiden on havaittu vähentävän M2-suunnan TAMien määrää ja heikentävän niiden toimintakykyä, ja toisaalta lisäävän M1-suunnan TAMien määrää. Tällaisten inhibiittoreiden vaikutukset välittyvät M2-suunnan TAMien selviytymistä ja toimintaa säätelevän PI3K/Akt-signalointireitin kautta. Tutkimuksissa on havaittu CSF-1-reseptorin inhibiittoreiden olevan melko tehokkaita monoterapiana, mutta etenkin osana yhdistelmähoitoa.⁹⁵

5 Yhteenveto ja johtopäätökset

Munasarjasyöpäsolujen ja TME:n ohjaamat TAMit vaikuttavat merkittävästi munasarjasyöpään useilla eri toimintamekanismeilla. Ne vaimentavat syöpää vastaan hyökkäävien immuunisolujen toimintaa, aktivoivat angiogeneesiä ja syöpäsolujen proliferaatiota kasvutekijöiden ja sytokiinien avulla sekä muokkaavat TME:tä ja siten vaikuttavat syöpäsolujen liikkumiseen ja toimintaan ⁴². Näiden vaikutusten kautta TAMit lisäävät munasarjasyövän aggressiivisuutta eli kykyä invasoida, metastasoida ja kehittää hoitoresistenssi erilaisia hoitoja vastaan ⁹⁵. Tällaiset ominaisuudet johtavat syövän heikkoon ennusteeseen, mikä tarkoittaa, että potilaiden viisivuotisenuste on keskimäärin 30–40 % ^{10,100}.

Vaikka tutkimuksissa on onnistuttu selvittämään melko kattavasti ja tarkasti TAMien vaikutusmekanismeja munasarjasyövässä, monet mekanismit ovat edelleen epäselviä. Näin ollen on tärkeää jatkaa TAMEihin kohdistuvaa tutkimusta sekä munasarjasyövässä että muissa sairauksissa. Tulevissa tutkimuksissa olisi erityisen tärkeää selvittää laajemmin TAMien hoitoresistenssin kehittymiseen vaikuttavia mekanismeja, sillä se on yksi merkittävimmistä munasarjasyövän heikkoa ennustetta selittävistä tekijöistä. Näiden mekanismien selvittämisen myötä voitaisiin löytää uusia immunoterapian kohteita, joihin kohdistettujen hoitojen avulla voitaisiin välttyä hoitoresistenssin kehittymiseltä ja mahdollisesti tarjota potilaille entistä tehokkaampia ja yksilöidympiä hoitoja ⁴².

TAMien hyödyntämistä immunoterapian kohteena on tutkittu jo tähän mennessä paljon, mutta yksikään niihin kohdistuva hoitomuoto ei ole vielä kliinisessä käytössä ⁴². Tämä johtuu esimerkiksi tutkimuksissa havaituista vakavista haittavaikutuksista sekä riittävän toimivien ja spesifisten kohteiden löytämisen haastavuudesta ¹⁰⁰. Näin ollen myös tähän mennessä kehitetyt TAMEihin kohdistuvat immunoterapiat vaativat vielä paljon lisätutkimuksia, mutta tulevaisuudessa ne voisivat olla merkittäviä munasarjasyövän onnistuneessa hoidossa ja ennusteen parantamisessa.

Lähteet

1. Wang M, Bi Y, Jin Y, Zheng ZJ. Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype: A Population-Based Cancer Registry Study. *JCO Glob Oncol*. 2024;10:e2300393. doi:10.1200/GO.23.00393
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
4. Suomen syöpärekisteri. Published online April 25, 2025:Syöpien tietolaatikot: munasarjat ym. Accessed February 3, 2026. https://syoparekisteri.fi/assets/themes/ssy3/factsheets/syopien-tietolaatikot/28fi_Munasarjat.html
5. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):41-49. doi:10.1159/000479006
6. Jemma A, Ardizzoia A, Villa C, et al. TIMP1 Overexpression in Ovarian Cancer Spheroids: Implications for Prognosis, Resistance, and Metastatic Potential. *Cancers (Basel)*. 2025;17(10):1605. doi:10.3390/cancers17101605
7. Pullen RL. Ovarian cancer. *Nursing*. 2024;54(6):17-28. doi:10.1097/NSG.0000000000000002
8. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284-296. doi:10.3322/caac.21456
9. Wang Z, Zhang J, Zhang Y, Deng Q, Liang H. Expression and mutations of BRCA in breast cancer and ovarian cancer: Evidence from bioinformatics analyses. *Int J Mol Med*. 2018;42(6):3542-3550. doi:10.3892/ijmm.2018.3870
10. Wang J, Zhu W, Li X, et al. Transcriptome analysis of ovarian cancer uncovers association between tumor-related inflammation/immunity and patient outcome. *Front Pharmacol*. 2025;16:1500251. doi:10.3389/fphar.2025.1500251
11. Salas-Benito D, Vercher E, Conde E, Glez-Vaz J, Tamayo I, Hervas-Stubbs S. Inflammation and immunity in ovarian cancer. *EJC Suppl*. 2020;15:56-66. doi:10.1016/j.ejcsup.2019.12.002
12. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*. 2014;15(10):929-937. doi:10.1038/ni.2967

13. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312-1326. doi:10.1016/j.cell.2014.11.018
14. Sukhbaatar N, Weichhart T. Iron Regulation: Macrophages in Control. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):137. doi:10.3390/ph11040137
15. Zhao J, Liu J, Zou Y, et al. Cardiac resident macrophages: the emerging role in arrhythmogenesis. *Front Immunol*. 2026;17:1753815. doi:10.3389/fimmu.2026.1753815
16. Rieger AM, Hall BE, Barreda DR. Macrophage activation differentially modulates particle binding, phagocytosis and downstream antimicrobial mechanisms. *Dev Comp Immunol*. 2010;34(11):1144-1159. doi:10.1016/j.dci.2010.06.006
17. De Schepper S, Verheijden S, Aguilera-Lizarraga J, et al. Self-Maintaining Gut Macrophages Are Essential for Intestinal Homeostasis. *Cell*. 2018;175(2):400-415.e13. doi:10.1016/j.cell.2018.07.048
18. Horonushi D, Yoshida A, Nakata Y, et al. Membrane backtracking at the maximum capacity of nondigestible antigen phagocytosis in macrophages. *Biophys J*. 2023;122(13):2707-2726. doi:10.1016/j.bpj.2023.05.025
19. Wang X, Li Y, Li Y, et al. AMPK-dependent Parkin activation suppresses macrophage antigen presentation to promote tumor progression. *Sci Adv*. 2025;11(12):eadn8402. doi:10.1126/sciadv.adn8402
20. Bogen B, Fauskanger M, Haabeth OA, Tveita A. CD4+ T cells indirectly kill tumor cells via induction of cytotoxic macrophages in mouse models. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(11):1865-1873. doi:10.1007/s00262-019-02374-0
21. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
22. Fu B, Xiong Y, Sha Z, et al. SEPTIN2 suppresses an IFN- γ -independent, proinflammatory macrophage activation pathway. *Nat Commun*. 2023;14(1):7441. doi:10.1038/s41467-023-43283-2
23. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450-462. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.015
24. Guihu W, Wei D, Hailong Z, et al. Activation of MEK-ERK-c-MYC signaling pathway promotes splenic M2-like macrophage polarization to inhibit PHcH-liver cirrhosis. *Front Immunol*. 2024;15:1417521. doi:10.3389/fimmu.2024.1417521
25. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol*. 2010;184(7):3964-3977. doi:10.4049/jimmunol.0903356
26. He L, Jhong JH, Chen Q, et al. Global characterization of macrophage polarization mechanisms and identification of M2-type polarization inhibitors. *Cell Rep*. 2021;37(5):109955. doi:10.1016/j.celrep.2021.109955

27. Zhao X, Di Q, Liu H, et al. MEF2C promotes M1 macrophage polarization and Th1 responses. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(4):540-553. doi:10.1038/s41423-022-00841-w
28. Bian Z, Gong Y, Huang T, et al. Deciphering human macrophage development at single-cell resolution. *Nature.* 2020;582(7813):571-576. doi:10.1038/s41586-020-2316-7
29. Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature.* 2015;518(7540):547-551. doi:10.1038/nature13989
30. van de Laar L, Saelens W, De Prijck S, et al. Yolk Sac Macrophages, Fetal Liver, and Adult Monocytes Can Colonize an Empty Niche and Develop into Functional Tissue-Resident Macrophages. *Immunity.* 2016;44(4):755-768. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.017
31. Zhu Y, Herndon JM, Sojka DK, et al. Tissue-Resident Macrophages in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Originate from Embryonic Hematopoiesis and Promote Tumor Progression. *Immunity.* 2017;47(2):323-338.e6. doi:10.1016/j.immuni.2017.07.014
32. Willenborg S, Sanin DE, Jais A, et al. Mitochondrial metabolism coordinates stage-specific repair processes in macrophages during wound healing. *Cell Metabolism.* 2021;33(12):2398-2414.e9. doi:10.1016/j.cmet.2021.10.004
33. Hou L, Jiang M, Li Y, et al. Targeting SPP1+ macrophages via the SPP1-CD44 axis reveals a key mechanism of immune suppression and tumor progression in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2025;160:114906. doi:10.1016/j.intimp.2025.114906
34. Bian Z, Gong Y, Huang T, et al. Deciphering human macrophage development at single-cell resolution. *Nature.* 2020;582(7813):571-576. doi:10.1038/s41586-020-2316-7
35. Yu S, Li Q, Yu Y, et al. Activated HIF1 α of tumor cells promotes chemoresistance development via recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(10):1973-1987. doi:10.1007/s00262-020-02598-5
36. Afik R, Zigmond E, Vugman M, et al. Tumor macrophages are pivotal constructors of tumor collagenous matrix. *J Exp Med.* 2016;213(11):2315-2331. doi:10.1084/jem.20151193
37. Schweer D, McAtee A, Neupane K, Richards C, Ueland F, Kolesar J. Tumor-Associated Macrophages and Ovarian Cancer: Implications for Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2220. doi:10.3390/cancers14092220
38. Xu L, Chen Y, Liu L, et al. Tumor-associated macrophage subtypes on cancer immunity along with prognostic analysis and SPP1-mediated interactions between tumor cells and macrophages. *PLoS Genet.* 2024;20(4):e1011235. doi:10.1371/journal.pgen.1011235
39. Zhang Y, Zhong F, Liu L. Single-cell transcriptional atlas of tumor-associated macrophages in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2024;26(1):129. doi:10.1186/s13058-024-01887-6

40. Su P, Jiang L, Zhang Y, et al. Crosstalk between tumor-associated macrophages and tumor cells promotes chemoresistance via CXCL5/PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):290. doi:10.1186/s12935-022-02717-5
41. Liu Y, Xue R, Duan X, et al. PARP inhibition synergizes with CD47 blockade to promote phagocytosis by tumor-associated macrophages in homologous recombination-proficient tumors. *Life Sci.* 2023;326:121790. doi:10.1016/j.lfs.2023.121790
42. El-Arabey AA, Denizli M, Kanlikilicer P, et al. GATA3 as a master regulator for interactions of tumor-associated macrophages with high-grade serous ovarian carcinoma. *Cell Signal.* 2020;68:109539. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109539
43. Wen Z, Liu H, Li M, et al. Increased metabolites of 5-lipoxygenase from hypoxic ovarian cancer cells promote tumor-associated macrophage infiltration. *Oncogene.* 2015;34(10):1241-1252. doi:10.1038/onc.2014.85
44. Scott AL, Jazwinska DE, Kulawiec DG, Zervantonakis IK. Paracrine Ovarian Cancer Cell-Derived CSF1 Signaling Regulates Macrophage Migration Dynamics in a 3D Microfluidic Model that Recapitulates In Vivo Infiltration Patterns in Patient-Derived Xenografts. *Adv Healthc Mater.* 2024;13(28):e2401719. doi:10.1002/adhm.202401719
45. Vankerckhoven A, Wouters R, Mathivet T, et al. Opposite Macrophage Polarization in Different Subsets of Ovarian Cancer: Observation from a Pilot Study. *Cells.* 2020;9(2):305. doi:10.3390/cells9020305
46. Hou L, Jiang M, Li Y, et al. Targeting SPP1+ macrophages via the SPP1-CD44 axis reveals a key mechanism of immune suppression and tumor progression in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2025;160:114906. doi:10.1016/j.intimp.2025.114906
47. Tan Q, Liu H, Xu J, Mo Y, Dai F. Integrated analysis of tumor-associated macrophage infiltration and prognosis in ovarian cancer. *Aging (Albany NY).* 2021;13(19):23210-23232. doi:10.18632/aging.203613
48. Yuan X, Zhang J, Li D, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology.* 2017;147(1):181-187. doi:10.1016/j.ygyno.2017.07.007
49. Yang YI, Wang YY, Ahn JH, Kim BH, Choi JH. CCL2 overexpression is associated with paclitaxel resistance in ovarian cancer cells via autocrine signaling and macrophage recruitment. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113474. doi:10.1016/j.biopha.2022.113474
50. Song M, Yeku OO, Rafiq S, et al. Tumor derived UBR5 promotes ovarian cancer growth and metastasis through inducing immunosuppressive macrophages. *Nat Commun.* 2020;11(1):6298. doi:10.1038/s41467-020-20140-0
51. Lin SC, Liao YC, Chen PM, et al. Periostin promotes ovarian cancer metastasis by enhancing M2 macrophages and cancer-associated fibroblasts via integrin-mediated NF- κ B and TGF- β 2 signaling. *J Biomed Sci.* 2022;29(1):109. doi:10.1186/s12929-022-00888-x

52. Deng X, Zhang P, Liang T, Deng S, Chen X, Zhu L. Ovarian cancer stem cells induce the M2 polarization of macrophages through the PPAR γ and NF- κ B pathways. *Int J Mol Med*. 2015;36(2):449-454. doi:10.3892/ijmm.2015.2230
53. Yu M, Wu Y, Li Q, et al. Colony-stimulating factor-1 receptor inhibition combined with paclitaxel exerts effective antitumor effects in the treatment of ovarian cancer. *Genes Dis*. 2024;11(3):100989. doi:10.1016/j.gendis.2023.04.023
54. Cannon MJ, Ghosh D, Gujja S. Signaling Circuits and Regulation of Immune Suppression by Ovarian Tumor-Associated Macrophages. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):448-466. doi:10.3390/vaccines3020448
55. Ying X, Wu Q, Wu X, et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget*. 2016;7(28):43076-43087. doi:10.18632/oncotarget.9246
56. Wu J, Jiang L, Wang S, Peng L, Zhang R, Liu Z. TGF β 1 promotes the polarization of M2-type macrophages and activates PI3K/mTOR signaling pathway by inhibiting ISG20 to sensitize ovarian cancer to cisplatin. *Int Immunopharmacol*. 2024;134:112235. doi:10.1016/j.intimp.2024.112235
57. Menga A, Favia M, Spera I, et al. N-acetylaspartate release by glutaminolytic ovarian cancer cells sustains protumoral macrophages. *EMBO Rep*. 2021;22(9):e51981. doi:10.15252/embr.202051981
58. Xu J, Fang Y, Chen K, et al. Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Tissue Architecture in Human High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(16):3590-3602. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0296
59. Nowak M, Glowacka E, Kielbik M, Kulig A, Sulowska Z, Klink M. Secretion of cytokines and heat shock protein (HspA1A) by ovarian cancer cells depending on the tumor type and stage of disease. *Cytokine*. 2017;89:136-142. doi:10.1016/j.cyto.2016.01.017
60. Carey KM, Young CD, Clark AJ, Dammer EB, Singh R, Lillard JW. Subtype-specific analysis of gene co-expression networks and immune cell profiling reveals high grade serous ovarian cancer subtype linkage to variable immune microenvironment. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):240. doi:10.1186/s13048-024-01556-4
61. Mollaoglu G, Tepper A, Falcomatà C, et al. Ovarian cancer-derived IL-4 promotes immunotherapy resistance. *Cell*. 2024;187(26):7492-7510.e22. doi:10.1016/j.cell.2024.10.006
62. Zhao L, Wang X, Liu H, Lang J. Chemotherapy-induced increase in CD47 expression in epithelial ovarian cancer. *Gland Surg*. 2024;13(10):1770-1784. doi:10.21037/gs-24-400
63. Yu L, Ding Y, Wan T, Deng T, Huang H, Liu J. Significance of CD47 and Its Association With Tumor Immune Microenvironment Heterogeneity in Ovarian Cancer. *Front Immunol*. 2021;12:768115. doi:10.3389/fimmu.2021.768115
64. Wang Y, Ma C, Li X, et al. Unraveling the role of M2 TAMs in ovarian cancer dynamics: a systematic review. *J Transl Med*. 2025;23(1):623. doi:10.1186/s12967-025-06643-8

65. Ma J, Cen Q, Wang Q, Liu L, Zhou J. Exosomes released from PD-L1+ tumor associated macrophages promote peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer by up-regulating T cell lipid metabolism. *Biochem Biophys Res.* 2023;36:101542. doi:10.1016/j.bbrep.2023.101542
66. Maas RJA, Hoogstad-van Evert JS, Hagemans IM, et al. Increased peritoneal TGF- β 1 is associated with ascites-induced NK-cell dysfunction and reduced survival in high-grade epithelial ovarian cancer. *Front Immunol.* 2024;15:1448041. doi:10.3389/fimmu.2024.1448041
67. Qu QX, Xie F, Huang Q, Zhang XG. Membranous and Cytoplasmic Expression of PD-L1 in Ovarian Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(5):1893-1906. doi:10.1159/000484109
68. Chang DK, Peterson E, Sun J, et al. Anti-CCR4 monoclonal antibody enhances antitumor immunity by modulating tumor-infiltrating Tregs in an ovarian cancer xenograft humanized mouse model. *Oncoimmunology.* 2016;5(3):e1090075. doi:10.1080/2162402X.2015.1090075
69. Lin AC, Moscarelli J, Zhu YL, Lin ZP, Ratner ES. CXCL10-induced regulatory T cells and adenosine signaling promote immunosuppression and progression of epithelial ovarian cancer. *Sci Rep.* 2025;15(1):20778. doi:10.1038/s41598-025-06812-1
70. Zhou J, Li X, Wu X, et al. Exosomes Released from Tumor-Associated Macrophages Transfer miRNAs That Induce a Treg/Th17 Cell Imbalance in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(12):1578-1592. doi:10.1158/2326-6066.CIR-17-0479
71. Lane D, Matte I, Garde-Granger P, Bessette P, Piché A. Ascites IL-10 Promotes Ovarian Cancer Cell Migration. *Cancer Microenviron.* 2018;11(2-3):115-124. doi:10.1007/s12307-018-0215-3
72. Zeng XY, Xie H, Yuan J, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(7):956-966. doi:10.1080/15384047.2018.1564567
73. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67(2):585-592. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2941
74. Xu J, Lu W, Wei X, et al. Single-cell transcriptomics reveals the aggressive landscape of high-grade serous carcinoma and therapeutic targets in tumor microenvironment. *Cancer Lett.* 2024;593:216928. doi:10.1016/j.canlet.2024.216928
75. Chen Z, Song D, Huang S, et al. High IGFL2 regulates ovarian cancer progression and the tumor immune microenvironment via the Warburg effect. *Mol Cell Biochem.* 2025;480(10):5485-5500. doi:10.1007/s11010-025-05328-6
76. Cao M, Xiao L, Chen S, Huang J. Characterization of hypoxia-responsive states in ovarian cancer to identify hot tumors and aid adjuvant therapy. *Discov Oncol.* 2024;15(1):23. doi:10.1007/s12672-024-00859-8

77. Bryant CS, Munkarah AR, Kumar S, et al. Reduction of hypoxia-induced angiogenesis in ovarian cancer cells by inhibition of HIF-1 alpha gene expression. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(6):677-683. doi:10.1007/s00404-010-1381-9
78. Zhang Q, Li Y, Miao C, et al. Anti-angiogenesis effect of Neferine via regulating autophagy and polarization of tumor-associated macrophages in high-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer Lett.* 2018;432:144-155. doi:10.1016/j.canlet.2018.05.049
79. Chen Y, Zhang L, Liu WX, Wang K. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Cell Mol Biol Lett.* 2018;23:2. doi:10.1186/s11658-017-0058-9
80. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol.* 2003;170(6):3369-3376. doi:10.4049/jimmunol.170.6.3369
81. Wang X, Zhao X, Wang K, Wu L, Duan T. Interaction of monocytes/macrophages with ovarian cancer cells promotes angiogenesis in vitro. *Cancer Sci.* 2013;104(4):516-523. doi:10.1111/cas.12110
82. Ning Y, Cui Y, Li X, et al. Co-culture of ovarian cancer stem-like cells with macrophages induced SKOV3 cells stemness via IL-8/STAT3 signaling. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:262-271. doi:10.1016/j.biopha.2018.04.022
83. Wang Y, Xu RC, Zhang XL, et al. Interleukin-8 secretion by ovarian cancer cells increases anchorage-independent growth, proliferation, angiogenic potential, adhesion and invasion. *Cytokine.* 2012;59(1):145-155. doi:10.1016/j.cyto.2012.04.013
84. Huang S, Van Arsdall M, Tedjarati S, et al. Contributions of stromal metalloproteinase-9 to angiogenesis and growth of human ovarian carcinoma in mice. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(15):1134-1142. doi:10.1093/jnci/94.15.1134
85. Tang X, Ma C, Wu Q, Yu M. Ovarian cancer derived extracellular vesicles promote the cancer progression and angiogenesis by mediating M2 macrophages polarization. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):172. doi:10.1186/s13048-024-01497-y
86. Herr D, Sallmann A, Bekes I, et al. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin 5. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):210-216. doi:10.1016/j.ygyno.2012.05.002
87. Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012;31(1-2):143-162. doi:10.1007/s10555-011-9337-5
88. Li J, Zhi X, Sun Y, Chen M, Yao L. The PDGF Family Is Associated with Activated Tumor Stroma and Poor Prognosis in Ovarian Cancer. *Dis Markers.* 2022;2022:5940049. doi:10.1155/2022/5940049
89. Sinha K, Parwez S, Mv S, Yadav A, Siddiqi MI, Banerjee D. Machine learning and biological evaluation-based identification of a potential MMP-9 inhibitor, effective against ovarian cancer cells SKOV3. *J Biomol Struct Dyn.* 2024;42(13):6823-6841. doi:10.1080/07391102.2023.2240416

90. Thorseth ML, Carretta M, Jensen C, et al. Uncovering mediators of collagen degradation in the tumor microenvironment. *Matrix Biol Plus*. 2022;13:100101. doi:10.1016/j.mbps.2022.100101
91. Xu S, Liu Z, Lv M, Chen Y, Liu Y. Intestinal dysbiosis promotes epithelial-mesenchymal transition by activating tumor-associated macrophages in ovarian cancer. *Pathog Dis*. 2019;77(2):ftz019. doi:10.1093/femspd/ftz019
92. Wen J, Zhao Z, Huang L, Wang L, Miao Y, Wu J. IL-8 promotes cell migration through regulating EMT by activating the Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):1588-1598. doi:10.1111/jcmm.14848
93. Fogg KC, Olson WR, Miller JN, et al. Alternatively activated macrophage-derived secretome stimulates ovarian cancer spheroid spreading through a JAK2/STAT3 pathway. *Cancer Lett*. 2019;458:92-101. doi:10.1016/j.canlet.2019.05.029
94. Yin M, Li X, Tan S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest*. 2016;126(11):4157-4173. doi:10.1172/JCI87252
95. Yu M, Wu Y, Li Q, et al. Colony-stimulating factor-1 receptor inhibition combined with paclitaxel exerts effective antitumor effects in the treatment of ovarian cancer. *Genes Dis*. 2024;11(3):100989. doi:10.1016/j.gendis.2023.04.023
96. Leung D, Price ZK, Lokman NA, et al. Platinum-resistance in epithelial ovarian cancer: an interplay of epithelial-mesenchymal transition interlinked with reprogrammed metabolism. *J Transl Med*. 2022;20(1):556. doi:10.1186/s12967-022-03776-y
97. Jang YS, Kim TW, Ryu JS, et al. Upregulation of programmed death ligand-1 in tumor-associated macrophages affects chemotherapeutic response in ovarian cancer cells. *PLoS One*. 2023;18(2):e0277285. doi:10.1371/journal.pone.0277285
98. Zhu X, Shen H, Yin X, et al. Macrophages derived exosomes deliver miR-223 to epithelial ovarian cancer cells to elicit a chemoresistant phenotype. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):81. doi:10.1186/s13046-019-1095-1
99. Haber T, Cornejo YR, Aramburo S, et al. Specific targeting of ovarian tumor-associated macrophages by large, anionic nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(33):19737-19745. doi:10.1073/pnas.1917424117
100. Xiong J, Huang J, Xu H, et al. CpG-Based Nanovaccines Enhance Ovarian Cancer Immune Response by Gbp2-Mediated Remodeling of Tumor-Associated Macrophages. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(15):e2412881. doi:10.1002/advs.202412881
101. Rannikko JH, Bono P, Hynninen J, Hollmén M. Bexmarilimab Activates Human Tumor-Associated Macrophages to Support Adaptive Immune Responses in Interferon-Poor Immune Microenvironments. *Cancer Immunol Res*. 2024;12(1):48-59. doi:10.1158/2326-6066.CIR-23-0350
102. Chen Y, Zhu X, Liu H, et al. The application of HER2 and CD47 CAR-macrophage in ovarian cancer. *J Transl Med*. 2023;21(1):654. doi:10.1186/s12967-023-04479-8

103. Miyamoto T, Murakami R, Hamanishi J, et al. B7-H3 Suppresses Antitumor Immunity via the CCL2-CCR2-M2 Macrophage Axis and Contributes to Ovarian Cancer Progression. *Cancer Immunol Res.* 2022;10(1):56-69. doi:10.1158/2326-6066.CIR-21-0407
104. Roy AG, Robinson JM, Sharma P, et al. Folate Receptor Beta as a Direct and Indirect Target for Antibody-Based Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5572. doi:10.3390/ijms22115572