

Ilmansaasteet ja syöpä – kaikki karsinogeenit eivät ole mutageenisia

LuK-tutkielma
Turun yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia
5/2024
Sonja Orkola

TURUN YLIOPISTO

Bioteknologian laitos

SONJA ORKOLA: Ilmansaasteet ja syöpä – kaikki karsinogeenit eivät ole mutageenisia
Tutkielma, 19 s.

Biokemia

Toukokuu 2024

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

Ilmansaasteet ovat maailmanlaajuinen, monimutkainen terveysuhka, joka aiheuttaa miljoonia kuolemia vuosittain. Ilmansaasteiden aiheuttamia haitallisia terveysvaikutuksia on tunnettu jo pitkään, mutta vasta viime vuosina tutkimus on liittänyt ilmansaastetaakan keuhkojen adenokarsinomaan ja tupakoimattomien keuhkosityöpään. Ilmansaastealtistus aktivoi tyyppin II alveolaarisissa soluissa sijaitsevia mutatoituneita epidermaalisen kasvutekijän reseptoreita, saaden aikaan solujen proliferaation. Ilmansaastealtistus aktivoi epidermaalisen kasvutekijän reseptorin hallitsemaa immuunipuolustukseen liittyvää interleukiini-6-JAK-STAT-reaktiotietä.

Uusi tutkimus on paljastanut ilmansaasteiden aiheuttamia vaikutuksia synnynnäiseen ja hankittuun immuunipuolustukseen. Etenkin makrofagien toiminta häiriintyy ilmansaastealtituksesta; fagosytoidut ilmansaastehiukkaset muuttavat makrofagien sytokiinituotantoa ja ajavat sekä paikallista että systemaattista tulehdusvastetta. Altistus ilmansaasteille myös vähentää makrofagien tulehdusvastetta hillitsevien sytokiinien tuotantoa. Kumulatiivinen, pitkäkestoinen ilmansaastealtistus kerääntyy keuhkojen imusolmukkeisiin paikallisten makrofagien toiminnan heiketessä. Ilmansaastealtistus edistää tuumorigeneesiä estämällä sytotoksisten T-solujen pääsyn kasvaimeen. T-solujen migraatio estyy ilmansaasteiden aiheuttaman tuumorin mikroympäristön kollageenirakenteen tiivistymisen takia. Ilmansaastehiukkaset muodostavat kudoksessa proteiinikoronan, johon tarttuvat entsyymit vaikuttavat hiukkasten ominaisuuksiin. Ilmansaasteiden moninaisten vaikutusten takia niiden patogeenisyyttä voidaan hallita vain ilmansaasteiden määrää vähentämällä.

Avainsanat: ilmansaasteet, EGFR, adenokarsinoma, keuhkosityöpä, PM₁₀, PM_{2,5}, tuumorin mikroympäristö, makrofagit, lymfosyytit, imusolmukkeet, proteiinikorona

Sisällys

1 Johdanto	2
2 Ilmansaasteiden aiheuttama syöpä on tyypiltään ei-pienisoluista keuhkosityöpää	4
3 Terveen kudoksen mutaatiot ovat pohjana ilmansaasteiden aiheuttamalle syövälle	5
3.1 EGFR-mutaatiot tupakoimattomien keuhkosityövässä	6
3.2 EGFR:n yhteys immuunipuolustukseen ilmansaasteiden laukaisemassa tuumorigeneesissä.....	8
4 Ilmansaasteiden vaikutuksia synnynnäiseen ja hankittuun immuunipuolustukseen	10
4.1 Pienhiukkasten kerääntyminen imusolmukkeisiin heikentää immuunivastetta.....	10
4.2 Ilmansaasteet laukaisevat makrofagien ylläpitämän systemaattisen tulehdusreaktion	12
4.3 Ilmansaasteet estävät sytotoksisten T-solujen migraation kasvaimen muokkaamalla tuumorin mikroympäristöä	13
5 Lopuksi	16
Kirjallisuus	18

1 Johdanto

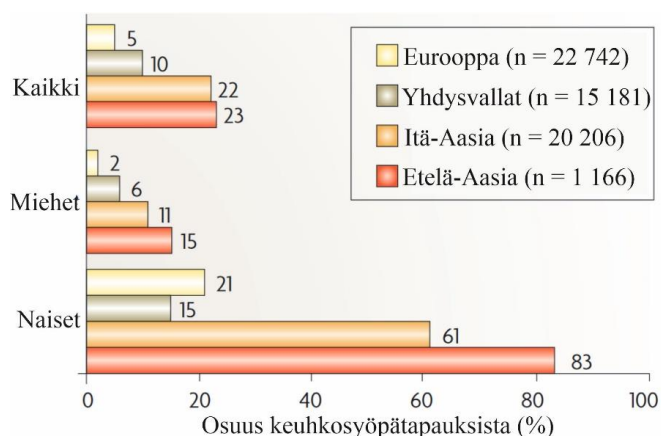
Ilmansaasteet ovat alati lisääntyvä maailmanlaajuinen ongelma. Maailman terveysjärjestö (WHO) luokittelee ilmansaasteet suurimmaksi yksittäiseksi ympäristöuhaksi terveydelle. Vuonna 2015 arviolta 4,2 miljoonaa ihmistä kuoli ilmansaasteiden takia, mikä teki ilmansaasteista viidenneksi yleisimmän kuolinsyyn maailmanlaajuisesti. Ilmansaasteisiin liittynyt kuolleisuus on ollut nousussa viime vuosikymmeninä ja kuolleisuuden nousun oletetaan jatkuvan, ellei maailmanlaajuisista ilmansaastetaakkaa saada pienennettyä. (Cohen ja muut 2017.) Suomessa ilmansaasteiden arvioidaan johtavan noin 1 600 kuolemaan vuodessa (Hänninen ja muut 2016). Ilmansaasteiden määrä on keskimäärin laskenut teollistuneissa maissa mutta noussut kehittyvissä valtioissa (WHO 2021; Cohen ja muut 2017). Muun muassa liikenteen pakokaasut, teollisuudesta aiheutuvat päästöt, epätäydellinen palaminen ja tiepöly tuottavat ilmansaasteita ilmakehään. Ilmansaastehiukkaset voivat koostua muun muassa raskasmetalleista, mikrobiperäisistä molekyyleistä ja itiöistä, sekä PAH-yhdisteistä. Ilmansaasteet luokitellaan usein saastehiukkasten aerodynaamisen halkaisijan mukaan. PM_{10} (hiukkasten halkaisija alle $10\ \mu m$) ja $PM_{2,5}$ (pienhiukkasten halkaisija alle $2,5\ \mu m$) aiheuttavat ilmansaasteista suurimman tautitaakan. Pienen kokonsa takia pienhiukkaset ($PM_{2,5}$) pystyvät siirtymään hengityselinten kautta verenkiertoon, kun taas hengitettävät hiukkaset (PM_{10}) kerääntyvät ylähengitysteihin ja keuhkoihin. (Guarnieri ja Balmes 2014; WHO 2021.) Ilmansaasteet aiheuttavat ja pahentavat sydän- ja verisuonitauteja, hengitystiesairauksia ja -infektioita, sekä keuhkosityöpää. Ilmansaastetaakka on liitetty myös keskosten synnyn lisääntymiseen. Ilmansaasteet aiheuttavat ja pahentavat etenkin erilaisia hengitystiesairauksia, ja ilmansaasteet vaikuttavat keuhkosityövän tuumorigeneesiin. (WHO 2021.) Useat tutkimukset eri maanosissa ovat löytäneet yhteyden keuhkosityövän esiintymisen ja ilmansaasteiden välillä (muun muassa Cohen ja muut 2017; Coleman ja muut 2020; Y. Huang ja muut 2021; Raaschou-Nielsen ja muut 2013; Xue ja muut 2022). Ilmansaasteiden aiheuttama keuhkosityöpä on usein adenokarsinoomaa (Sun ja muut 2007). Koska ilmansaasteisiin liitetyn adenokarsinooman määrä on nousussa, WHO arvioi ilmansaasteet yhtä suureksi maailmanlaajuiseksi terveysriskiksi kuin tupakoinnin. (WHO 2021).

Ilmansaasteiden aiheuttaman syövän tuumorigeneesillä on kuitenkin useita erityispiirteitä, jotka erottavat sen muista keuhkosityöpätyypeistä. Vaikka jotkin ilmansaasteet, kuten PAH-yhdisteet, ovat itsessään karsinogeenisiä, ilmansaasteet voivat

laukaista kasvaimen kasvun vaikuttamatta itse kudoksen genomiin. Ilmansaasteiden aiheuttaman keuhkosyövän syntymekanismia tai kaikkia ilmansaasteiden terveysvaikutuksia ei vielä tunneta kokonaisuudessaan. Vasta viime vuosina syöpätutkimuksen edetessä tupakoimattomien keuhkosyövän erikoispiirteet on liitetty nimenomaan ilmansaasteisiin. Ilmansaasteiden aiheuttama tuumorigeneesi vaatii lauetakseen terveessä kudoksessa esiintyviä mutaatioita (Hill ja muut 2023). Lisäksi ilmansaasteilla on kyky muuntaa makrofagien toimintaa ja estää sytotoksisten solujen kulku kasvaimen vaikuttamalla tuumorin mikroympäristöön ja näin häiritä sekä synnynnäistä että hankittua immuunipuolustusta (Bougherara ja muut 2015; Hiraiwa ja van Eeden 2013; Wang ja muut 2022). Tässä tutkielmassa käsitellään ilmansaasteiden aiheuttaman syövän yhteyttä tupakoimattomien keuhkosyöpään, jonka jälkeen siirrytään käsittelemään mekanismeja, joilla ilmansaasteet aiheuttavat keuhkosyöpää EGFR-riippuvaisesti. Lopuksi käsitellään tähän mennessä tunnistettuja tapoja, joilla ilmansaastehiukkaset vaikuttavat syövän muodostumiseen häiritsemällä sekä makrofagien että sytotoksisten T-solujen toimintaa kasvaimen ehkäisyssä ja tuhoamisessa.

2 Ilmansaasteiden aiheuttama syöpä on tyypiltään ei-pienisoluisista keuhkosyöpää

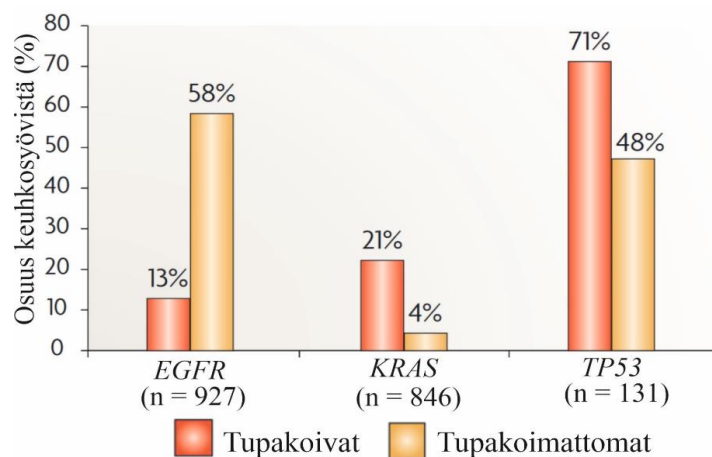
Ilmansaasteiden aiheuttamaa syöpää nimitetään usein tupakoimattomien keuhkosyöväksi (engl. *lung cancer in never smokers*, LCINS). Nimi viittaa keuhkosyövän ilmentymiseen henkilöillä, jotka eivät ole tupakoineet elämänsä aikana (usein vaatimuksena alle 100 tupakkaa poltettu elämän aikana), eivätkä altistuneet merkittävästi muille keuhkosyöpää aiheuttaville karsinogeneille. Myöskään passiivisen tupakoinnin tai muiden yleisten karsinogeenien ei ole havaittu olevan riskitekijä tupakoimattomien keuhkosyövän synnyssä. (Sun ja muut 2007.) Tupakoimattomien keuhkosyövältä puuttuu yhtenevä, tietyn ulkoisen tekijän aiheuttama mutaatioprofiili, jolla syövän synty voitaisiin selittää (Hill ja muut 2023; Sun ja muut 2007). Tupakointiin vahvasti liitetyn pienisoluisen keuhkosyövän (engl. *small-cell lung cancer*, SSLC) esiintyminen on vähentynyt maailmanlaajuisesti, kun taas ei-pienisoluisen keuhkosyövän (engl. *non-small-cell lung cancer*, NSCLC) määrä on kasvanut viimeisten vuosikymmenien aikana (Sun ja muut 2007). Ei-pienisoluisen keuhkosyövän yleisin muoto tupakoimattomilla on adenokarsinooma. Tupakoimattomien keuhkosyövän on huomattu vaikuttavan useammin naisiin ja aasialaiseen väestöön. (Sun ja muut 2007; kuva 1.) Viime vuosina tupakoimattomien keuhkosyöpä on liitetty vahvasti ilmansaasteisiin, mikä perustuu tutkimuksiin kumulatiivisesta altistumisesta ilmansaasteille ja tupakoimattomien keuhkosyövän lisääntymisen välisestä korrelaatiosta (Myers ja muut 2021; Hill ja muut 2023). Tupakoimattomien keuhkosyövän tuumorigeneesiin on myös liitetty erityispiirteitä, joita ei voida selittää altistuksella muille mutageenisille aineille (Hill ja muut 2023; Weeden ja muut 2023).



kuva 1. Tupakoimattomien keuhkosyöpäpotilaiden maantieteellinen ja sukupuoleen perustuva jakauma keuhkosyöpätapauksista. Kokooma 1984–2007 eri maissa julkaistuista keuhkosyöpätutkimuksista, joissa potilaat on jaoteltu sukupuolen ja tupakointitatuksen mukaan. Muokattu kuvasta Sun ja muut 2007.

3 Terveen kudoksen mutaatiot ovat pohjana ilmansaasteiden aiheuttamalle syövälle

Eri syöpätyyppien kehitykseen johtavia epätavallisia reittejä aletaan vasta ymmärtää. Kokooma-artikkelissaan Weeden ja muut (2023) keräsivät yhteen useita eri tutkimuksia erityyppisistä syöivistä ja raportoivat useiden ulkoisten tekijöiden vaikutuksia syövän syntyyn ja kehitykseen muilla kuin mutageenisilla tavoilla. Esimerkiksi osalta tupakoivien keuhkosityöpötilaiden kasvainten genomeista puuttuivat tupakoinnista aiheutuvalla keuhkosityövälle tyypilliset mutaatiot. Tupakointi on voinut vaikuttaa näiden potilaiden keuhkosityövän kehitykseen toimimatta kuitenkaan karsinogeeninä. Yleinen syy syövän synnylle saa alkunsa terveeseen kudokseen esimerkiksi ikääntymisen tai karsinogeenialtistuksen seurauksena syntyvästä mutaatiosta (kuten GTPaasi K-Ras-proteiinia koodaavan geenin $KRAS^{G12D}$ ja transkriptiotekijä p53:n mutaatio $TP53^{R175H}$), ja tiettyjen mutaatioiden kerääntyminen voi itsessään johtaa kasvaimen muodostumiseen. Ilmansaasteiden aiheuttama tuumorigeneesi käyttää hyväkseen terveeseen kudokseen muodostuneita mutaatioita. Kuitenkin nimenomaan $KRAS$ - ja $TP53$ -mutaatiot ovat suhteellisen harvinaisia tupakoimattomien keuhkosityövässä, vaikka molemmat mutaatiot ovat erittäin yleisiä syöpäkasvaimissa. $TP53$ -mutaatiot eroavat tupakoivien ja tupakoimattomien välillä. (Sun ja muut 2007; Weeden ja muut 2023.) Puolestaan mutaatiot epidermaalisen kasvutekijän reseptorissa (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ovat laajalti liitetty ilmansaasteiden aiheuttamaan keuhkosityöpään ja tupakoimattomien keuhkosityöpään (Hill ja muut 2023; Sun ja muut 2007; Weeden ja muut 2023; kuva 2). Hill ja muut (2023) löysivät yhteyden myös pienhiukkasten aiheuttaman tuumorigeneesin ja $KRAS^{LSL-G12D/+}$ -mutatoitujen hiirimallien välillä, kun taas Wang ja muut (2022) raportoivat PM_1 -altistuksen lisäävän Lewisin keuhkokarsinooma - ja $Kras^{G12D}Trp53^{-/-}$ -hiirimallien kasvainten määrää ja edistystä. Vastaavaa yhteyttä ihmisten Kras- tai TP53-mutaatioista ja ilmansaasteiden ajamasta tuumorigeneesistä ei kuitenkaan ole löydetty.



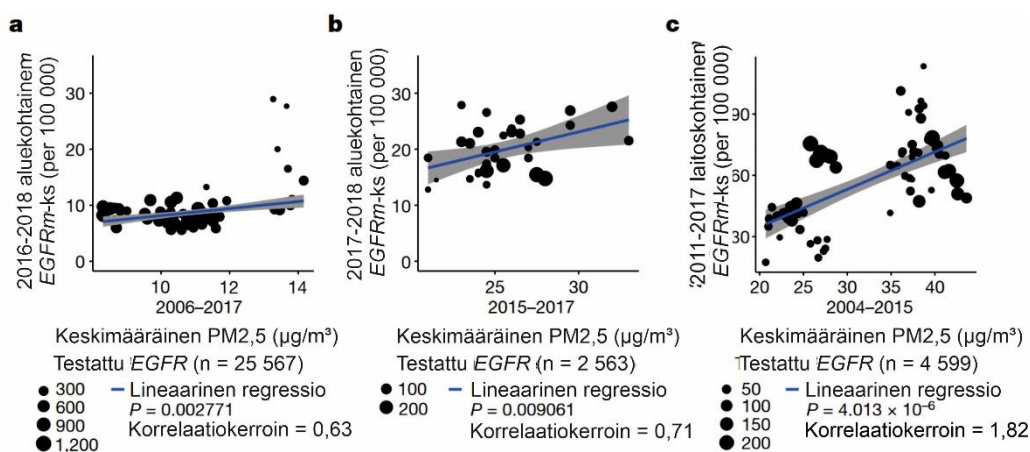
kuva 2. EGFR, KRAS ja TP53 -mutaatiot tupakoivien ja tupakoimattomien keuhkosyövässä. Eri mutaatioiden esiintyvyys tupakoimattomien ja tupakoivien keuhkosyövässä. Muokattu kuvasta Sun ja muut 2007.

3.1 EGFR-mutaatiot tupakoimattomien keuhkosyövässä

Tyrosiinikinaasiperheeseen kuuluva epidermaalisen kasvutekijän reseptori EGFR aistii solunulkoisia kasvutekijöitä, kuten epidermaalista kasvutekijää (engl. *epidermal growth factor*, EGF) sekä transformoivaa kasvutekijä alfaa (engl. *transforming growth factor alfa*, TGF- α). EGFR voi aktivoida solun MAPK, STAT ja Akt -reaktiotiet, joilla on esimerkiksi estävä vaikutus solujen apoptoosiin sekä aktivoiva vaikutus proliferaation lisäykseen. Toimintojensa takia EGFR-mutaatiot on liitetty useisiin syöpiin. (Putnam ja muut 1992; Rusch ja muut 1993.) Esimerkiksi Sharma ja muut (2007) ovat kokooma-artikkelissaan tutkineet EGFR:n roolia eri syövässä. EGFR:n yliekspressiota esiintyy yli 60 %:ssa ei-pienisoluisen keuhkosyövän kasvaimista. Myös EGFR:n ligandien yliekspressio on tavallista ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä. EGFR-mutaatiot ovat jo pitkään laajalti liitetty adenokarsinomaan, tupakoimattomien keuhkosyöpään, sekä keuhkosyöpään naisilla ja itäaasialaisilla. (Sharma ja muut 2007; Sun ja muut 2007.) EGFR-mutaatioita esiintyy 10–20 %:lla kaukasialaisten keuhkosyöpäpotilaiden kasvaimista ja 40–60 %:lla eteläaasialaisten keuhkosyöpäpotilaiden kasvaimista (Hsu ja muut 2018). Uusien tutkimusten ansiosta EGFR-mutaatiot on tunnistettu nimenomaan ilmansaasteiden aiheuttaman syövän tuumorigeneesin perustaksi (Hill ja muut 2023; Weeden ja muut 2023).

Mutatoitunut EGFR on yleinen piirre etenkin naisten, tupakoimattomien sekä aasialaistaustaisten keuhkosyöpäpotilaiden kasvaimissa (Sharma ja muut 2007). Sukupuolten välistä eroa EGFR-mutatoituneen keuhkosyövän esiintymisessä voivat selittää erot hormoneissa, etenkin estrogeenipitoisuudessa (Hu ja muut 2020), mutta

maantieteelliselle jakaumalle ei ole löydetty yksiselitteistä syytä. Hill ja muut (2023) tutkivat tupakoimattomia keuhkosityöpöpotilaita ja ilmansaastetaakkaa Englannissa, Etelä-Koreassa ja Taiwanissa (esitetty kuvassa 3A, B ja C). Jokaisessa maassa ilmansaastetaakan arvio ja EGFR-johteisen keuhkosityövän määrä 100 000 asukasta kohti olivat yhteydessä toisiinsa. Löydetty yhteys oli kaikkein vahvin Taiwanissa, missä myös arvioitu ilmansaastetaakka oli suurin (PM_{2,5}:n kvartiiliväli: 24,3–38,2 µg m⁻³).



kuva 3. Pistekaavio arvioidun EGFR-mutatoituneen keuhkosityövän (EGFRm-ks) esiintymisestä ja mitatusta PM_{2,5}-tasosta. A: Englanti. B: Etelä-Korea. C: Taiwan. Muokattu kuvasta Hill ja muut 2023.

EGFR:n syövässä esiintyvät mutaatiot keskittyvät eksonien 18–21 välille. Eksonissa 19 aminohappojen 747–750 välillä tapahtuvat aminohappodeleetiot (Del19) muodostavat suuren osan onkogeenisistä EGFR-mutaatioista. Yleisin keuhkosityöpään liitetty mutaatio on kuitenkin eksonissa 21 tapahtuva L858R, jossa leusiini 858 korvautuu arginiinilla. (Hill ja muut 2023; Sharma ja muut 2007; Weeden ja muut 2023.) Myös eri mutaatioiden yhdistelmiä voi esiintyä keuhkosityöpöpotilailta (Chen ja muut 2020). Hill ja muut (2023) analysoivat tutkimuksessaan Del19:n ja L858R:n lisäksi harvinaisempia G719S-, L861Q- ja S768I-mutaatioita. Myös harvinaisemmat EGFR-mutaatiot voivat esiintyä samanaikaisesti (Hill ja muut 2023). EGFR^{L858R} on vahvasti liitetty ilmansaasteiden aiheuttaman syövän syntymekanismiin ja on Del19:n kanssa yleisin syövässä havaittu EGFR-mutaatio (Hill ja muut 2023; Sharma ja muut 2007).

Useat mutaatiot EGFR:n genomissa vaikuttavat sen ATP:tä sitovaan osaan ja lisäävät EGFR:n kinaasiaktiivisuutta. Koska myös EGFR:n ligandien yliekspressio on tavallista monissa syövässä, EGFR:n rooli syöpäkasvaimen synnyssä ja kehityksessä korostuu. (Sharma ja muut 2007; Sun ja muut 2007.) Hill ja muut kuitenkin näyttivät tutkimuksessaan (2023), että EGFR-mutaatiot eivät yksinään johda

keuhkosyöpäkasvaimen syntyyn. Kasvaimen kehittyminen ilmansaastealtistuksen seurauksena vaatii, että mutaatio sijaitsee oikean solulinjan soluissa. Vain keuhkojen epiteelikudoksen tyyppin II alveolaarisissa soluissa sijaitseva geenimutaatio johtaa syöpään ilmansaastehiukkasten laukaisemana (Weeden ja muut 2023; Hill ja muut 2023). Hill ja muut (2023) myös löysivät onkogeenisia *EGFR*-mutaatioita syöpäpotilaiden terveestä keuhkokudoksesta, vaikka potilaiden kasvain ei sisältänyt samoja *EGFR*-mutaatioita. Löydös kertoo *EGFR*-mutaatioiden esiintymistiheydestä myös terveessä kudoksessa.

3.2 EGFR:n yhteys immuunipuolustukseen ilmansaasteiden laukaisemassa tuumorigeneesissä

Hill ja muut (2023) tutkivat PM_{2,5}-altistuksen vaikutusta hiirten alveolaaristen tyyppin II epiteelisoluihin. Tutkimusryhmä osoitti pienhiukkasaltistuksen saavan *EGFR*-mutatoituneet solut muodostamaan aikaisen vaiheen leesioita, sekä edistämään *EGFR*-mutanttisolujen jakaantumista leesioiden sisällä. Mahdollinen syy solujen hallitsemattomaan proliferaatioon pienhiukkasaltistuksen jälkeen saattaa olla *EGFR*:n ja sen ligandien yliekspressio, jota on havaittu useissa *EGFR*-välitteisissä syövässä (Sharma ja muut 2007; Sun ja muut 2007). Kuitenkin Hill ja muut (2023) ehdottavat pienhiukkasaltistuksesta johtuvan tuumorigeneesin liittyvän osaltaan *EGFR*:n yhteyteen immuunipuolustukseen: pienhiukkasaltistus aktivoi *EGFR*^{L858R}-hiirten interleukiini-6-JAK-STAT-reaktiotien. Pienhiukkasaltistus ei esimerkiksi aktivoinut samaa reaktiotietä muissa testatuissa hiiriryhmissä, kuten genotyypiltään normaaleissa hiirissä (Hill ja muut 2023). Interleukiini-6-JAK-STAT-reaktiotie on useisiin syöpiin liitetty reaktiotie, jossa tulehdusvastetta lisäävä interleukiini-6 aktivoi muun muassa solujen proliferaatioon ja erilaistumiseen liittyvät JAK ja STAT3-reaktiotiet. (B. Huang ja muut 2022; Liu ja muut 2015.) Reaktiotie voi laukaista sekä tulehdusvastetta kiihdyttäviä signaalikaskadeja, että immuunivastetta heikentäviä signaalinvälitysketjuja (Owen ja muut 2019, katsausartikkeli), ja suuri osa reaktiotien välittämistä signaaleista edistää osaltaan tuumorigeneesiä.

Hill ja muut (2023) tutkivat myös pienhiukkasaltistuksen aiheuttamia immunologisia muutoksia *EGFR*-mutanttihiirissä. Pienhiukkasaltistuksen huomattiin lisäävän muun muassa makrofageja aktivoivien geenien ilmentymistä. Interleukiini-1-betaa, granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF), tumatekijä kappa-B:ta (engl. *nuclear factor kappa B*, NF-κB), CCL6:tta, ja alarmiini-interleukiini-33:a koodaavien geenien ilmentyminen lisääntyi pienhiukkasaltistuksen myötä. *EGFR*^{L858R}-hiirissä alveolaaristen

tyypin II epiteelisolujen tulehdusvastetta edistävien geenien transkriptio lisääntyi pienhiukkasaltistuksen jälkeen. Tutkimalla *EGFR*-mutatoituja hiirimalleja Hill ja muut (2023) huomasivat $PM_{2,5}$ -altistuksen johtavan kasvainten muodostumiseen myös, kun pienhiukkasaltistus edelsi *EGFR*-mutaation indusointia kudoksessa. Hiirimalleilla saatu tulos kertoo ilmansaasteiden mahdollisista pitkäaikaisista ja kumulatiivisista vaikutuksista, jotka ilmenevät vasta altistusajan päätyttyä. Ilmansaasteiden kumulatiivisia vaikutuksia käsitellään myös kappaleissa 4.1 ja 4.2. Seuraavassa osiossa käsitellään laajemmin ilmansaastealtistuksen vaikutuksia immuunipuolustukseen ja sen rooliin tuumorigeneesissä.

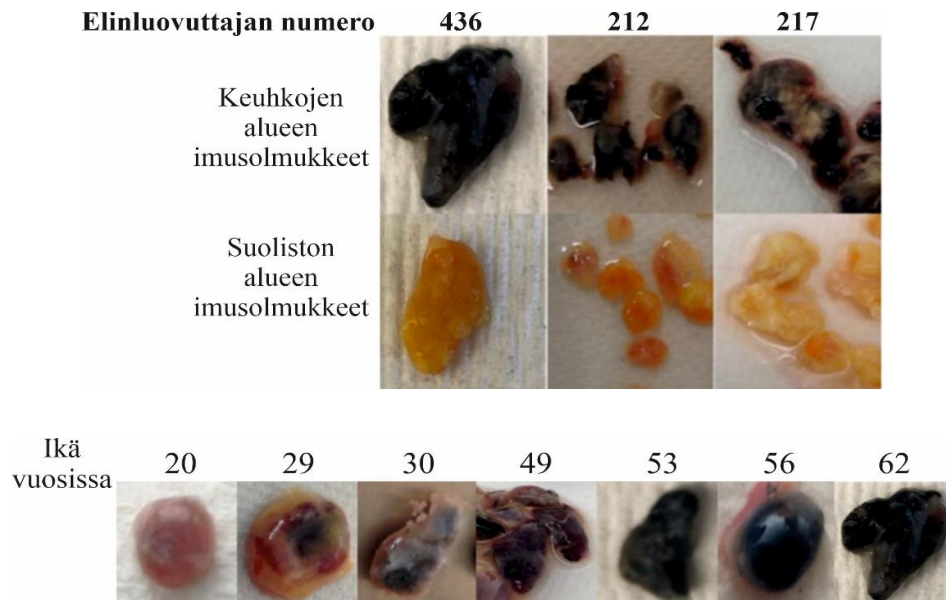
4 Ilmansaasteiden vaikutuksia synnynnäiseen ja hankittuun immuunipuolustukseen

Koska kaikkia ilmansaasteiden terveysvaikutuksia ei vielä tiedetä, ei myöskään ilmansaasteiden aiheuttaman adenokarsinooman syntymekanismia tunneta kokonaisuudessaan. Tässä osiossa käsitellään ilmansaasteiden aiheuttamia immunologisia vaikutuksia, jotka eivät johdu suoraan EGFR:stä tai sen toiminnoista. Vaikka monet ilmansaasteiden vaikutukset eivät ole suoraan tuumorigeenisiä, ilmansaasteiden aiheuttama taakka synnynnäiselle ja hankitulle immuunivasteelle edesauttaa kasvainten muodostumista kuormittamalla ja muuttamalla kehon immuunivastetta, sekä keskeyttämällä elimistön kasvaimia vastaan toimivat prosessit (Hill ja muut 2023; Iwasaki ja muut 2017; Joyce ja Fearon 2015). Etenkin sytotoksisten CD8+ T-solujen ja makrofagien toiminta on tärkeää syövän ehkäisyssä sekä potilaan ennusteen paranemisessa. Tuumorin mikroympäristö (engl. *tumour microenvironment*, TME) puolestaan joko estää tai mahdollistaa immuunisolujen pääsyn kasvaimen. (Joyce ja Fearon 2015; Kawai ja muut 2008; Salmon ja muut 2012; Weeden ja muut 2023.) Tutkimuksessaan Hill ja muut (2023) huomasivat immuunipuutteellisten hiirten välttävän ilmansaasteiden aiheuttaman, EGFR-johtaisen tuumorigeneesin. Hiiriltä puuttuivat T-solut, B-solut sekä luonnolliset tappajasolut, mikä kertoo immuunisolujen roolista ilmansaasteiden aiheuttamassa tuumorigeneesissä. Seuraavassa osiossa tarkastellaan ilmansaasteiden vaikutuksia imusolmukkeisiin, makrofageihin, tuumorin mikroympäristöön sekä sytotoksisiin T-soluihin.

4.1 Pienhiukkasten kerääntyminen imusolmukkeisiin heikentää immuunivastetta

Vaikka Hill ja muut (2023) löysivät yhteyden ilmansaasteiden ja adenokarsinooman muodostumisessa ihmisillä jo kolmen vuoden altistumisen jälkeen, ilmansaastealtistumisella on myös elinikäisiä, kumulatiivisia vaikutuksia. Ural ja muut (2022) tutkivat imusolmukkeita eri ikäisiltä tupakoimattomilta elinluovuttajilta New Yorkin metropolialueelta. Imusolmukkeiden moninaisten synnynnäiseen ja hankittuun immuunipuolustukseen liittyvien toimintojen takia ne ovat tärkeä osa elimistön taistelua syöpäkasvaimia vastaan. Ural ja muut (2022) havaitsivat hiilipohjaisten ilmansaasteiden, etenkin PAH-yhdisteiden, kerääntyvän intrapulmonaariin imusolmukkeisiin, kun saman elinluovuttajan suoliston imusolmukkeet eivät sisältäneet ilmansaastekerääntymää (kuva 4A). Kerääntymä oli samanlaista miesten ja naisten välillä. Tutkituissa imusolmukkeissa havaittiin sitä enemmän ilmansaastekerääntymää, mitä vanhempi elinluovuttaja oli (kuva 4B), mikä kertoo ilmansaasteiden kumulatiivisesta ja pysyvästä vaikutuksesta terveyteen. Ilmansaasteiden havaittiin kerääntyvän etenkin intrapulmonaaristen imusolmukkeiden T-

solualueen CD68⁺CD169⁻ -makrofageihin, kun taas kerääntymä CD68⁺CD169⁺ - ja CD68⁻CD169⁺-makrofageihin oli vähäistä. Kerääntymää ei esiintynyt myöskään dendriittisoluisissa. Makrofagien immuunitoiminnan havaittiin heikentyvän kerääntymän myötä. (Ural ja muut 2022.)



kuva 4. Ilmansaasteiden kerääntyminen keuhkon alueen imusolmukkeisiin. A: Ilmansaastekertymä keuhkojen alueen imusolmukkeissa. Saman elinluovuttajan keuhkojen ja suoliston alueen imusolmukkeet, joista keuhkojen alueen imusolmukkeissa näkyy huomattavaa ilmansaastekertymää. **B:** Ilmansaastekerääntymän kumulatiivinen vaikutus eri ikäisten elinluovuttajien imusolmukkeissa. Muokattu kuvasta Ural ja muut 2022.

Ural ja muut (2022) huomasivat ilmansaastekerääntymien muokkaavan CD68⁺CD169⁻-makrofagien normaaleja toimintoja. Etenkin makrofagien fagosytoosikyky heikentyi selvästi ilmansaastevapaisiin CD68⁺CD169⁻-makrofageihin verrattuna: ilmansaastekerääntymä vähensi makrofagien toiminnallisen fagosytoosireseptori CD36:n ilmentymistä. Ilmansaastekerääntymät myös vähensivät makrofagien tuottamien tulehdusvastetta kiihdyttävien sytokiinien määrää. Interferoni- α :n, tuumorinekroositekijä- α :n ja interleukiini-6:n tuotto väheni makrofageissa, jotka sisälsivät ilmansaastekerääntymiä elinluovuttajan iästä huolimatta. Makrofagien tuottaman arginaasin määrä ei muuttunut ilmansaastekerääntymän johdosta. Pitkän altistumisen jälkeen myös imusolmukkeiden mikroympäristön havaittiin muuttuvan ilmansaasteiden vaikutuksesta: kerääntymä heikensi imusolmukkeiden imusuonistoa ja vaikutti B-solujen follikkeleihin. (Ural ja muut 2022.)

Ilmansaasteiden vaikutukset heikentävät intrapulmonaaristen imusolmukkeiden makrofagien toimintaa immuunijärjestelmän hallinnassa. Koska ilmansaastekerääntymiä

esiintyi vain keuhkojen imusolmukkeissa, nimenomaan keuhkojen immuunipuolustus kärsii altistuksesta ilmansaasteille. Makrofagien kyky toimia kasvainten vastaisessa työssä, esimerkiksi vahingoittuneiden solujen apoptoosissa tai fagosytoijina, heikkenee ilmansaastealtistumisen myötä. Fagosytointikyvyn heiketessä ilmansaastekerääntymät lisääntyvät entisestään. Synnynnäisen immuunivasteen heikentyminen puolestaan kiihdyttää ilmansaasteiden aiheuttamaa tuumorigeneesiä. Ilmansaastekerääntymä keuhkojen alueen imusolmukkeissa haittaa myös muiden immuunipuolustuksen solujen toimintaa: koska sytotoksiset T-solut kypsyvät ja kohtaavat antigeeninsä imusolmukkeissa, myös niiden toiminta kasvainten vastaisessa työssä voi tulla häiriytyksi. Lisäksi iän ja ilmansaastekerääntymän yhteisvaikutuksesta imusolmukkeiden B-soluvyöhykkeet ja imusuonisto muuttuvat.

4.2 Ilmansaasteet laukaisevat makrofagien ylläpitämän systemaattisen tulehdusreaktion

Uralin ja muiden (2022) lisäksi myös Hiraiwa ja van Eeden (2013) ovat tutkineet ilmansaasteiden vaikutuksia makrofageihin katsausartikkelissaan. Hiraiwa ja van Eeden raportoivat hengitettävien hiukkasten (PM₁₀) vaikutuksia alveolaarisiin makrofageihin. Alveolaariset makrofagit saavat yhdessä hengitysteiden epiteelisolujen kanssa aikaan paikallisen tulehdusreaktion. Alveolaariset makrofagit fagosytoivat ilmansaastehiukkasia jätereseptori SR-A:n (engl. class A scavenger receptor) sekä kollageenirakenteisen makrofagireseptorin (engl. macrophage receptor with collagenous structure, MARCO) avulla. Makrofagit voivat fagosytoida ilmansaasteita myös tunnistamalla hiukkasten pinnoilla olevia mikrobiperäisiä molekyyliä, kuten lipopolysakkarideja, tollin kaltaisilla reseptoreilla. Hiukkasten sisältämät yhdisteet, kuten metallit, vaikuttavat makrofagien fagosytoosin lisäksi myös hiukkasten aiheuttamaan muuhun patogeenisyyteen. Fagosytoidut ilmansaasteet voivat lisäksi laukaista makrofagien apoptoosin. (Hiraiwa ja van Eeden 2013.)

Useissa tutkimuksissa ilmansaastealtistus sai alveolaariset makrofagit tuottamaan TNF-alfa, sekä akuutin vaiheen tulehdusvastetta kiihdyttävää interleukiini-1-betaa ja interleukiini-6:tta. Ilmansaastehiukkaset saivat aikaan myös tulehdusväliaineiden, kuten interleukiini-8:n ja granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF) tuoton. Puolestaan tulehdusvastetta vähentävän interleukiini-10:n tuoton on havaittu vähentyvän ilmansaastealtistuksen jälkeen. (Hogg ja van Eeden 2009; van Eeden ja muut 2001.) Ilmansaastealtistuksen on havaittu lisäävän interleukiini-1-betan ja interleukiini-6:n määrää verenkierrrossa. Altistus myös stimuloi luuydintä, vapauttaen monosyyttejä ja

leukosyyttejä verenkiertoon. Luuytimen stimulaatio, sekä verenkierron interleukiini-1-beta ja interleukiini-6 muuttavat ilmansaastealtistuksesta johtuvan paikallisen tulehdusreaktion systemaattiseksi. Altistus pienhiukkasille myös ylläpitää makrofagien välittämää tulehdusvastetta: ilmansaastealtistus saattaa estää alveolaaristen makrofagien luokanvaihdon tulehdusvastetta ylläpitävästä M1-luokasta tulehdusvastetta hillitsevään M2-luokkaan. (Hiraiwa ja van Eeden 2013.)

Hill ja muut (2023) puolestaan huomasivat PM_{2,5}-altistuksen lisäävän makrofagien määrää ilmansaasteille altistuneiden EGFR^{L858R}- sekä KRAS^{LSL-G12D/+}-hiirten keuhkoissa, ja makrofagien kohonnut määrä säilyi useita viikkoja altistuksen jälkeen. Hill ja muut (2023) raportoivat pienhiukkasaltistuksen indusoivan makrofagien ajaman tulehdusvasteen synnyn altistumisen jälkeen: pienhiukkasaltistus aktivoi CD68+ makrofagien interleukiini-1-betan tuoton. Hill ja muut (2023) onnistuivat liittämään PM_{2,5}-altistuksen aiheuttaman interleukiini-1-betan tuoton adenokarsinooman muodostumiseen EGFR^{L858R}-hiirissä, joissa tuumorigeneesi indusoitiin. Hiirten hoito anti-interleukiini-1-beta-vasta-aineella samanaikaisesti pienhiukkasaltistuksen kanssa puolestaan esti adenokarsinooman muodostumisen. Esimerkiksi Caronni ja muut (2023) ovat tutkineet haiman adenokarsinoomaa ja vahvistaneet yhteyden interleukiini-1-betaa makrofagien ja haiman adenokarsinoomaa muodostavan tuumorigeneesin välillä. Tutkimukset ilmansaastealtistuksen aiheuttamasta sytokiinituotannon muutoksesta vahvistavat synnynnäisen immuunipuolustuksen roolin tuumorigeneesin edistämässä. Seuraavassa osiossa käsitellään ilmansaastealtistuksen vaikutuksia hankitun immuunipuolustuksen vasteisiin.

4.3 Ilmansaasteet estävät sytotoksisten T-solujen migraation kasvaimen muokkaamalla tuumorin mikroympäristöä

Tuumorin mikroympäristö muodostuu kasvainsoluja ympäröivistä fibroblasteista, verisuonista, sekä solunulkoisen matriisin proteoglykaaneista ja kollageenisäikeistä. Tuumorin mikroympäristön on jo pitkään tiedetty osallistuvan kasvaimen syntyyn, syövän metastaasiin ja immuunipuolustuksen vasteeseen kasvainta vastaan. Tuumorin mikroympäristö voi toimia immunosuppressiivisesti estämällä sytotoksisten T-solujen pääsyn kasvaimen, jolloin hankitun immuunipuolustuksen puuttuminen edistää syövän muodostumista. (DuPage ja muut 2011; Joyce ja Fearon 2015, kokooma-artikkeli.) Tuumorin mikroympäristö vaikuttaa T-solujen kulkeutumiseen: sytotoksiset T-solut keskittyvät helpommin syövän stroomaan kuin itse kasvaimen, ja T-solujen kulkeutuminen stroomassa hidastuu. Tuumorin mikroympäristön kollageenirakenteen on

todistettu vaikuttavan sytotoksisten T-solujen migraatioon ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä. T-solujen on havaittu liikkuvan kollageenisäikeitä pitkin kudoksessa, ja kollageenikudoksen tiheys vaikuttaa sytoksisten T-solujen migraationopeuteen. (Bougherara ja muut 2015; Krummel ja muut 2016; Salmon ja muut 2012.)

Wang ja muut (2022) tutkivat ilmansaastehiukkasten (PM₁) vaikutuksia aikaisen vaiheen immuunipuolustuksen ja sytotoksiin T-soluihin hiirimalleilla. Wang ja muut (2022) havaitsivat, että PM₁-altistus heikensi merkittävästi aikaisen vaiheen immuunipuolustusta hidastamalla T-solujen kulkeutumista kasvaimeen: verrokkiryhmään verrattuna PM₁-altistunut keuhkokudos sisälsi 60 % vähemmän sytotoksisia CD8⁺ T-soluja. Tämä ero näkyi nimenomaan aikaisen vaiheen immuunivasteessa (1–3 päivää). Ilmansaastehiukkasten ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan suoraan T-solujen migraatiokykyyn. Wang ja muut (2022) kuitenkin havaitsivat PM₁-altistuksen muokkaavan soluväliainekudoksen rakennetta vaikuttamalla kudoksen kollageenirakenteeseen. Ilmansaastealtistus muutti kudoksen IV-tyypin kollageenin rakennetta lisäämällä säikeiden välisiä ristisidoksia. Rakenteen muutos johti kudoksen tiivistymiseen, mikä puolestaan hidasti T-solujen migraatiota kudoksessa. PM₁-altistuksen takia tiivistyneen kollageenirakenteen löysentäminen kollageenaasilla myös palautti T-solujen normaalin migraatiokyvyn. (Wang ja muut 2022.)

Wang ja muut (2022) löysivät jatkotutkimuksissaan uuden menetelmän ilmansaastehiukkasten patogeneisyydelle. Kulkeutuessaan kudoksen läpi nanopartikkelit voivat kerätä pinnalleen proteiinikoronan kudoksen proteiineista, ja proteiinikoronalla on todistettuja patologisia ominaisuuksia (Tenzer ja muut 2013). Wang ja muut (2022) osoittivat, että myös PM₁-hiukkaset muodostavat kudoksessa kulkeutuessaan ympärilleen proteiinikoronan. PM₁-hiukkasten proteiinikoronaan havaittiin tarttuvan peroksidaasi, joka muodostaa sulfimidisidoksia tyypin IV kollageenisäikeiden välille. Wang ja muut (2022) huomasivat peroksidaasin muodostavan nesteenkaltaisia pisaroita tullessaan kosketuksiin ilmansaastehiukkasten kanssa. Proteiinikoronaan tarttumisen ja pisaroitumisen havaittiin stabiloivan peroksidaasia ja tehostavan sen katalyyssikykyä. Keuhkokudoksessa kulkeutuvat proteiinikoronalliset hiukkaset lisäsivät tyypin IV kollageenisäikeiden välisiä ristisidoksia huomattavasti. Myös peroksidaasin toiminnan estämisen havaittiin vähentävän PM₁-hiukkasten aiheuttamaa aikaisen immuunipuolustuksen hidastusta. (Wang ja muut 2022.)

Ilmansaastehiukkasten vaikutuksia ja migraatiota keuhkokudoksessa tunnetaan vielä huonosti. Myös ilmansaasteiden nanopartikkelikäyttäytyminen, proteiinikoronan

muodostaminen, ja siitä seuraavat vaikutukset hiukkasten patogeenisyyteen ovat uusi löytö. Wang ja muut (2022) käyttivät tutkimuksissaan kuitenkin hiirimalleja, joten ilmansaastehiukkasten vaikutukset ihmiskehoon ja etenkin tuumorin mikroympäristöön vaativat lisätutkimusta.

5 Lopuksi

Ilmansaasteet, ja etenkin hengitettävät hiukkaset sekä pienhiukkaset aiheuttavat vakavan terveystarpeen koko maailman väestölle. Ilmansaasteita syntyy jatkuvasti muun muassa teollisuuden, liikenteen ja energiatuotannon yhteydessä. Niiden luonteen vuoksi ilmansaasteiden aiheuttamaa vaaraa terveydelle ei voida kumota yksittäisten ihmisten elämäntapamuutoksilla. Myöskään kaikkia ilmansaasteiden aiheuttamia haittoja ei vielä tiedetä. Tässä tutkielmassa on tehty katsaus tapoihin, joilla ilmansaasteihiukkaset aiheuttavat keuhkosityöpää. Kuitenkin myös tällä alueella lisää tutkimusta tarvitaan runsaasti – korrelaatiotutkimuksia lukuun ottamatta iso osa nykyistä tutkimusta on tehty hiirimalleilla tai kasvaimalleilla *in vitro*. Varmasti tiedetään vain se, että hiukkaset ja pienhiukkaset aiheuttavat adenokarsinoomaa muilla kuin mutageenisillä tavoilla, mutta kasvaimen täydellinen syntymekanismi on vielä pimeän peitossa.

2000-luvun alussa paljon tutkittu tupakoimattomien keuhkosityöpä on nykyään liitetty ilmansaasteisiin korrelaatiotutkimusten avulla. Siten myös tupakoimattomien keuhkosityövän erikoispiirteet ovat liitetty ilmansaasteiden aiheuttamaan syöpään. Yksi näistä piirteistä on mutaatio epidermaalisen kasvutekijän reseptorin genomissa, mikä puuttuu esimerkiksi tupakoinnin aiheuttamasta keuhkosityövästä, jossa *KRAS*- ja *TP53*-mutaatiot ovat tavallisia. Etenkin *EGFR*^{L858R} on löydetty suuresta osasta adenokarsinoomista tupakoimattomilta, ja mutaatiota esiintyy myös osalla terveestä väestöstä. Myös *EGFR*:n ja sen ligandien yliekspressio on tavallista keuhkojen adenokarsinoomassa tupakoimattomilla. *EGFR*-mutaatioita kuitenkin esiintyy sukupuolitetusti eniten naisilla, sekä ne vaikuttavat huomattavasti enemmän etelä- tai itäaasialaiseen väestöön. Ilmansaasteihiukkaset eivät itsessään aiheuta *EGFR*-mutaatiota mutta *PM*_{2,5}-altistus lisää *EGFR*-mutaatioituneiden solujen lukumäärää kudoksessa sekä edistää *EGFR*-mutanttisolujen proliferaatiota.

Ilmansaastealtistus myös tekee huomattavia muutoksia hankittuun ja synnynnäiseen immuunipuolustukseen. Ilmansaasteet kerääntyvät keuhkojen alueen imusolmukkeisiin, jossa ne estävät paikallisten makrofagien normaalia toimintaa. Ilmansaasteiden fagosytointi vaikuttaa todistetusti myös alveolaaristen makrofagien toimintaan, ja ilmansaasteet voivat laukaista systemaattiseksi etenevän tulehdustilan. Ilmansaasteiden laukaisema tulehdusvaste ei myöskään purkaannu altistuksen ajaessa makrofageja pitämään tulehdusta yllä. Myös hankitun immuunipuolustuksen normaali toiminta estyy ilmansaasteihiukkasten aiheuttaman kollageenikudoksen tiivistymisen vuoksi. Lisäksi

makrofagien ja imusolmukkeiden rooli synnynnäisen ja hankitun immuunipuolustuksen välimaastossa häiriintyy.

Tutkimuksen lisääntyminen ilmansaasteiden patologisista vaikutuksista mahdollistaa myös uusien, spesifisten hoitokeinojen löytämisen. Kuitenkin ilmansaasteiden moninaisten vaikutusten takia yksittäiset hoitomuodot eivät riitä kokonaisvaikutusten helpottamiseen. Tässä tutkielmassa esitellyt ilmansaasteiden vaikutukset tarjoavat jokainen oman terapeuttisen kohteensa. Esimerkiksi ilmansaasteiden aikaansaamaa kollageenirakenteen tiivistymistä voidaan hoitaa kollageenaasilla, jolloin sytotoksisten T-solujen migraatio helpottuu. Kollageenaasihoito ei kuitenkaan korjaa imusolmukkeiden ilmansaastekerääntymää tai lievitä ilmansaasteiden vaikutuksia makrofageihin. Makrofagien tulehdusvasteen lievittämiseen ehdotetut statiinit eivät myöskään auta imusolmukkeiden ilmansaastekerääntymän hallinnassa tai korjaa tuumorin mikroympäristöä. Kokonaisvaltaisin ratkaisu ilmansaasteiden aiheuttamaan tautitaakkaan olisikin ilmansaasteiden määrän vähentäminen maailmanlaajuisesti; ilmansaasteiden aiheuttamaa tautitaakkaa voidaan pienentää vain kansainvälisellä yhteistyöllä päästöjen vähentämiseksi.

Kirjallisuus

- Bougherara, H., Mansuet-Lupo, A., Alifano, M., Ngô, C., Damotte, D., Le Frère-Belda, M.-A., ... Peranzoni, E. (2015) Real-Time Imaging of Resident T Cells in Human Lung and Ovarian Carcinomas Reveals How Different Tumor Microenvironments Control T Lymphocyte Migration. *Front Immunol* **6**:500.
- Caronni, N., La Terza, F., Vittoria, F. M., Barbiera, G., Mezzananza, L., Cuzzola, V., ... Ostuni, R. (2023) IL-1 β + macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer. *Nat Lond* **623**:415–422.
- Chen, Y.-J., Roumeliotis, T. I., Chang, Y.-H., Chen, C.-T., Han, C.-L., Lin, M.-H., ... Chen, Y.-J. (2020) Proteogenomics of Non-smoking Lung Cancer in East Asia Delineates Molecular Signatures of Pathogenesis and Progression. *Cell* **182**:226–244.e17.
- Cohen, A. J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H. R., Frostad, J., Estep, K., ... Forouzanfar, M. H. (2017) Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: An analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *The Lancet* **389**:1907–1918.
- DuPage, M., Cheung, A. F., Mazumdar, C., Winslow, M. M., Bronson, R., Schmidt, L. M., ... Jacks, T. (2011) Endogenous T cell responses to antigens expressed in lung adenocarcinomas delay malignant tumor progression. *Cancer Cell* **19**:72–85.
- Guarnieri, M. & Balmes, J. R. (2014) Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet* **383**:1581–1592.
- Hill, W., Lim, E. L., Weeden, C. E., Lee, C., Augustine, M., Chen, K., ... Swanton, C. (2023) Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nat Lond* **616**:159–167.
- Hiraiwa, K. & van Eeden, S. F. (2013) Contribution of lung macrophages to the inflammatory responses induced by exposure to air pollutants. *Mediators Inflamm* **2013**.
- Hogg, J. C. & van Eeden, S. (2009) Pulmonary and systemic response to atmospheric pollution. *Respirol Carlton Vic* **14**:336–346.
- Hsu, W.-H., Yang, J. C.-H., Mok, T. S. & Loong, H. H. (2018) Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol* **29**:i3–i9.
- Hu, Z., Zou, X., Qin, S., Li, Y., Wang, H., Yu, H., ... Chang, J. (2020) Hormone receptor expression correlates with EGFR gene mutation in lung cancer in patients with simultaneous primary breast cancer. *Transl Lung Cancer Res* **9**:325–336.
- Huang, B., Lang, X. & Li, X. (2022) The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Front Oncol* **12**:1023177.
- Huang, Y., Zhu, M., Ji, M., Fan, J., Xie, J., Wei, X., ... Shen, H. (2021) Air pollution, genetic factors, and the risk of lung cancer. A prospective study in the UK biobank. *Am J Respir Crit Care Med* **204**:817–825.
- Hänninen, O., Korhonen, A., Lehtomäki, H., Asikainen, A. & Rumrich, I. (2016, huhtikuuta 13) Ilmansaasteiden terveystvaikutukset [Sarjajulkaisu]. <https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/74861> (Luettu 17.1.2024)
- Iwasaki, A., Foxman, E. F. & Molony, R. D. (2017) Early local immune defences in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol* **17**:7–20.
- Krummel, M. F., Bartumeus, F. & Gérard, A. (2016) T cell migration, search strategies and mechanisms. *Nat Rev Immunol* **16**:193–201.
- Liu, X., Wang, J., Wang, H., Yin, G., Liu, Y., Lei, X. & Xiang, M. (2015) REG3A accelerates pancreatic cancer cell growth under IL-6-associated inflammatory

- condition: Involvement of a REG3A–JAK2/STAT3 positive feedback loop. *Cancer Lett* **362**:45–60.
- Myers, R., Brauer, M., Dummer, T., Atkar-Khattra, S., Yee, J., Melosky, B., ... Lam, S. (2021) High-Ambient Air Pollution Exposure Among Never Smokers Versus Ever Smokers With Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **16**:1850–1858.
- Owen, K. L., Brockwell, N. K. & Parker, B. S. (2019) JAK-STAT Signaling: A Double-Edged Sword of Immune Regulation and Cancer Progression. *Cancers* **11**:2002.
- Putnam, E. A., Yen, N., Gallick, G. E., Steck, P. A., Fang, K., Akpakip, B., ... Roth, J. A. (1992) Autocrine growth stimulation by transforming growth factor- α in human non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* **1**:49–60.
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z. J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., ... Hoek, G. (2013) Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* **14**:813–822.
- Rusch, V., Baselga, J., Cordon-Cardo, C., Orazem, J., Zaman, M., Hoda, S., ... Dmitrovsky, E. (1993) Differential Expression of the Epidermal Growth Factor Receptor and Its Ligands in Primary Non-Small Cell Lung Cancers and Adjacent Benign Lung1. *Cancer Res* **53**:2379–2385.
- Salmon, H., Franciszkiewicz, K., Damotte, D., Dieu-Nosjean, M.-C., Validire, P., Trautmann, A., ... Donnadieu, E. (2012) Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* **122**:899–910.
- Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J. & Haber, D. A. (2007) Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* **7**:169–181.
- Sun, S., Schiller, J. H. & Gazdar, A. F. (2007) Lung cancer in never smokers—A different disease. *Nat Rev Cancer* **7**:778–790.
- Tenzer, S., Docter, D., Kuharev, J., Musyanovych, A., Fetz, V., Hecht, R., ... Stauber, R. H. (2013) Rapid formation of plasma protein corona critically affects nanoparticle pathophysiology. *Nat Nanotechnol* **8**:772–781.
- Ural, B. B., Caron, D. P., Dogra, P., Wells, S. B., Szabo, P. A., Granot, T., ... Farber, D. L. (2022) Inhaled particulate accumulation with age impairs immune function and architecture in human lung lymph nodes. *Nat Med* **28**:2622–2632.
- van Eeden, S. F., Tan, W. C., Suwa, T., Mukae, H., Terashima, T., Fujii, T., ... Hogg, J. C. (2001) Cytokines Involved in the Systemic Inflammatory Response Induced by Exposure to Particulate Matter Air Pollutants (PM10). *Am J Respir Crit Care Med* **164**:826–830.
- Wang, Z., Zhai, Z., Chen, C., Tian, X., Xing, Z., Xing, P., ... Dong, L. (2022) Air pollution particles hijack peroxidase to disrupt immunosurveillance and promote lung cancer. *eLife* **11**:e75345.
- Weeden, C. E., Hill, W., Lim, E. L., Grönroos, E. & Swanton, C. (2023) Impact of risk factors on early cancer evolution. *Cell* **186**:1541–1563.
- Xue, Y., Wang, L., Zhang, Y., Zhao, Y. & Liu, Y. (2022) Air pollution: A culprit of lung cancer. *J Hazard Mater* **434**:128937–128937.