

# **Rintasyövän mikroympäristön muutokset ja niihin kohdistettu lääkehoito**

Aino Huuskonen  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma  
Turun yliopisto  
Biolääketieteen koulutusohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Biolääketieteen laitos  
28.5.2024

Kandidaatintutkielma

**Oppiaine:** Luonnontieteiden kandidaatti, Biolääketieteen koulutusohjelma

**Tekijä:** Aino Huuskonen

**Otsikko:** Rintasyövän mikroympäristön muutokset ja niihin kohdistettu lääkehoito

**Ohjaajat:** Akatemiaturkija, dosentti Emilia Peuhu; erikoistutkija, FT Laura Lehtinen

**Sivumäärä:** 17 sivua

**Päivämäärä:** 28.5.2024

## Tiivistelmä

Rintasyöpä on Suomessa naisten yleisin syöpätauti. Suomessa rintasyöpään sairastuu vuosittain keskimäärin 5000 ihmistä ja jopa yksi seitsemästä naisesta sairastuu elämänsä aikana. WHO:n mukaan vuonna 2022 rintasyöpään kuoli maailmalla yli 600 000 ihmistä.

Rintasyöpätaudit on jaoteltu joko histologisten tai estrogeeni-, progesteroni- ja HER2-reseptoreiden ilmenemisen perusteella. Histologisesti rintasyöpä jaetaan duktaaliseen tai lobulaariseen ja *in situ* tai invasiiviseen karsinoomaan. Reseptoreihin perustuvassa jaottelussa luminaaliset rintasyövät ilmentävät estrogeeni- ja progesteronireseptoreita. HER2-positiivisista rintasyövästä yli puolet ilmentävät hormonireseptoreita, mutta niiden pääasiallinen erittely muista rintasyövästä perustuu voimistuneeseen HER2-ilmentymiseen. Kolmoisnegatiiviset rintasyövät eivät puolestaan ilmennä progesteroni- tai estrogeenireseptoreita tai voimistuneesti HER2-reseptoreita. Rintasyövän diagnostiikka on tyypillisesti perustunut näihin jaotteluihin ja levinneisyyteen, mutta uudet tutkimustulokset ovat nostaneet esiin rintasyövän mikroympäristön merkityksen syöpätaudin kehitymisessä ja lääkehoidoissa.

Terveen rintakudoksen mikroympäristössä fibroblastit ja immuunisolut osallistuvat rinnan kehitykseen ja ylläpitoon, muun muassa soluväliaineen hajottamisen ja uudelleenmuodostuksen kautta, sekä viestimällä rintaepiteelin solujen kanssa. Immuunisolut vaikuttavat puolustustehtävien lisäksi rauhastiehyiden haaroittumiseen.

Rintasyövän kehityksen aikana kasvaimen mikroympäristön koostumus ja solupopulaatiot muuttuvat. Kasvaimen fibroblastit muuntuvat syöpään liittyviksi fibroblasteiksi eli CAF:eiksi (engl. cancer associated fibroblast) ja ryhtyvät muokkaamaan soluväliainetta syöväälle suotuisammaksi sekä osallistuvat immuunisolujen kontrolloimiseen. CAF:it myös säätelevät imusolujen eli lymfosyyttien määrää ja niiden kykyä tuhota syöpäsoluja.

Myös syöjäsolut eli makrofagit osallistuvat syöväälle edullisen mikroympäristön luomiseen ja läpikäyvät fibroblastien tavoin uudelleenohjelmoinnin. Syöpään liittyvät makrofagit vaikuttavat myös suoraan syöpäsoluihin lisäten niiden liikkuvuutta ja invaasiokykyä.

Varsinkin lymfosyytien koostumus vaihtelee erilaisissa rintasyöpäkasvaimissa. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä lymfosyytien määrä on suurin ja luminaalisissa syövässä alhaisin. Lymfosyytien tehtävät rintasyövän säätelyssä ovat vielä pitkälti tuntemattomia, mutta nykyinen tieto viittaa niiden elimistöä suojaaviin ja syöpäsoluja tuhoaviin tehtäviin.

Syöpähoitojen kohdistaminen mikroympäristöön on uusi ja tutkittavana oleva hoitomekanismi etenkin rintasyövässä. Pienimolekyylisten estäjien eli inhibiittorien kohdistaminen CAF:eihin on näytetty lisäävän kemoterapiaherkkyyttä ja lymfosyytien toimintakykyä pyritään palauttamaan PDL1-inhibiittoreilla (ohjelmoitu kuolemaligandi 1, engl. programmed death-ligand 1).

Rintasyövän mikroympäristön tutkiminen voi tarjota tärkeää tietoa siitä, miten rintasyövät kehittyvät, ja miksi nykyisin käytössä olevat lääkehoidot eivät aina tehoa. Lisäksi uusien hoitokeinojen kehittäminen mikroympäristöön kohdistuen voi tarjota tulevaisuudessa laajemman strategian rintasyövän hoidossa.

**Avainsanat:** mikroympäristö, fibroblasti, makrofagi, lymfosyytti

## Käytetyt lyhenteet

HER2	Ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2
ER	Estrogeenireseptori
PR	Progesteronireseptori
DCIS	Duktaalinen karsinooma <i>in situ</i>
IDC	Invasiivinen duktaalinen karsinooma
SMO	engl. Smoothened-receptor
SMOi	engl. Smoothened inhibitors, SMO-reseptorin estäjät
HDAC	Histonideasetylaasi
EMT	Epiteeli-mesenkyyymi-transitio, engl. Epithelial-Mesenchymal Transition
CD8	CD8-pintamolekyyli, engl. cluster of differentiation 8
CD68	CD68-pintamolekyyli, engl. cluster of differentiation 68

CD4	CD4-pintamolekyyli, engl. cluster of differentiation 4
IGFBP2	Insuliinin kaltaisia kasvutekijöitä sitova proteiini 2, engl. Insulin Like Growth Factor Binding Protein 2
CAF	Syöpään liittyvä fibroblasti, engl. Cancer-associated Fibroblast
MMP	Matriksin metalloproteinaasi
ecm-myCAF	soluväliaineen myofibroblastin kaltainen CAF, engl. Extracellular Matrix Myofibroblast Like CAF
PD-L1	Ohjelmoitu kuolemaligandi 1, engl. Programmed Death Ligand 1
CTLA4	Sytotoksinen T-lymfosyytteihin liittyvä proteiini 4 engl. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
TAM	Syöpään liittyvä makrofagi, engl. Tumor-Associated Macrophage
CCL8	Engl. C-C Motif Chemokine Ligand 8
TNF $\alpha$	Tuumorinekroositekijä- $\alpha$
CSF-1	Koloniaa stimuloiva tekijä 1 engl. Colony Stimulating Factor 1
LAM	Lipidiassosioitunut makrofagi, engl. Lipid-Associated Macrophage
TREM2	Engl. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2
FABP5	Engl. Fatty Acid Binding Protein 5
CCL18	Engl. C-C Motif Chemokine Ligand 18
PD-L2	Ohjelmoitu kuolemaligandi 2, engl. Programmed Death Ligand 2
CSF-1R	Koloniaa stimuloiva tekijä 1:den reseptori engl. Colony Stimulating Factor 1 Receptor

## **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Terveen rintakudoksen mikroympäristö</b>	<b>8</b>
2.1	Fibroblastit	8
2.2	Rasvakudos	9
2.3	Immuunisolut	9
<b>3</b>	<b>Rintasyövän soluväliaine ja fibroblastit</b>	<b>11</b>
3.1	Soluväliaineen ja solujen vuoropuhelu rintasyövässä	11
3.2	Syöpään liittyvät fibroblastit	13
<b>4</b>	<b>Rintasyövän immuunisolut</b>	<b>16</b>
4.1	T-lymfosyytit	16
4.2	B-lymfosyytit	17
4.3	Makrofagit	18
<b>5</b>	<b>Lääkehoidon kohdistaminen mikroympäristöön</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>Tulevaisuuden näkymät</b>	<b>22</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>23</b>

## 1 Johdanto

Rintasyöpä on Suomessa naisten yleisimmin sairastettu syöpätauti, sekä se on yksi suomalaisnaisten tavallisimmista syöpäkuolemien aiheuttajista ja sen takia menetetään eniten elinvuosia kaikissa Suomen naisten syöpätapauksissa (Syöpä 2021 Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta, ei pvm.). Myös maailmalla rintasyöpä on naisten useimmiten diagnosoitu syöpätauti, kattaen 11,7 % kaikista tilastoiduista syöpätapauksista ja 6,9 % syöpäkuolemista vuonna 2020 (Sung ym., 2021).

Rintasyöpä kehittyy rinnan rauhasrakenteissa (engl. lobules), tiehyissä tai niiden välissä olevissa kudoksissa ja tyypillisimpiä rintasyöpiä ovat epiteelisolulähtöiset karsinoomat. Rintasyövät kehittyvät vaiheittaisesti ja ne jaotellaan histologisesti *in situ*-, invasiivisiin ja metastoittaisiin syöpiin. *In situ* -syövät tyypillisesti sijoittuvat rauhas- tai tiehytrakenteiden sisälle, eivätkä ne ole vielä levinneet ympäröiviin kudoksiin. Seuraavassa rintasyövän kehitysvaiheessa eli invasiivisessa syövässä, syöpäsolut ovat tunkeutuneet tyvikalvon lävitse ympäröivään kudokseen alkuperäisestä kasvupaikasta. Metastaattiset rintasyövät ovat pisimmille kehittyneitä syöpiä ja ne muodostavat etäpesäkkeitä muihin elimiin. (Feng ym., 2018; Peuhu ym., 2022)

Rintasyöpä luokitellaan immunohistokemiallisesti reseptorimainaisuuksien perusteella luminaalisiin A- tai B-tyyppeihin, HER2-positiivisiin (Ihmissen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2) ja kolmoisnegatiivisiin rintasyöpiin. Luminaaliset rintasyövät ovat positiivisia joko estrogeenireseptorin (ER) tai progesteronireseptorin (PR) suhteen tai ilmentävät molempia. Luminaaliset A- ja B-tyypin rintasyövät eroavat toisistaan jakautumiseen viittaavien tekijöidensä, kasvunopeutensa ja histologisen asteensa perusteella. HER2-positiiviset rintasyövät luokitellaan HER2-reseptorin monistuman eli voimistuneen ilmentymisen perusteella, ja ne voivat olla lisäksi ER- ja PR-positiivisia tai -negatiivisia. Kolmoisnegatiivisissa rintasyövässä ei ilmenny ER:a tai PR:a, eikä niissä esiinny HER2-monistumaa. (Orrantia-Borunda ym., 2022)

Rintasyövän molekulaarinen alatyyppejä, eli mitä reseptoreja syöpäsolut ilmentävät, vaikuttaa potilaan selviytymisennusteeseen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen. Luminaalisilla rintasyöväillä on paras viiden vuoden selviytymisennuste kaikista rintasyöpätapauksista, noin 90–95 %. HER2-positiivisesta rintasyövästä selviää noin 85 % potilaista ja

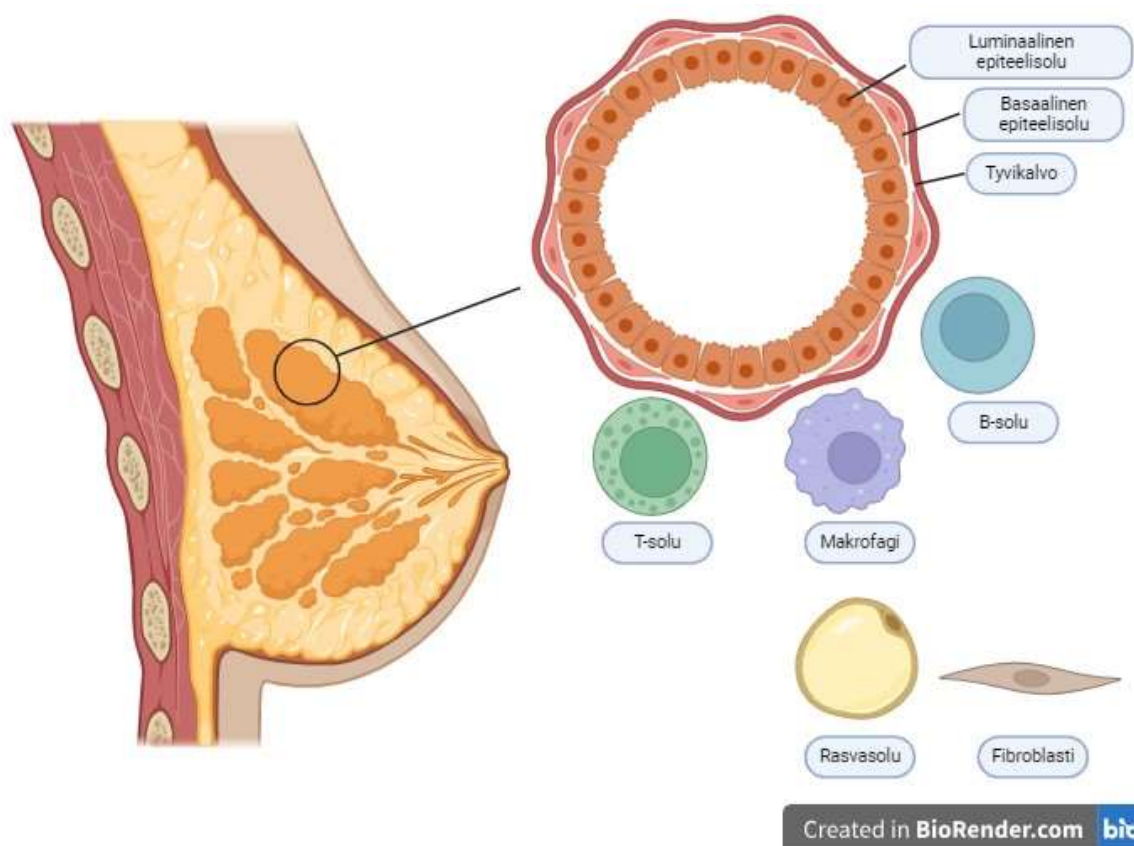
kolmoisnegatiivisista 77 %. (Orrantia-Borunda ym., 2022) Luminaalisilla rintasyövillä esiintyy tyypillisesti eniten luiden etäpesäkkeitä verrattuna muihin rintasyöpätyyppeihin ja HER2-positiivisilla rintasyövillä on korkeampi riski muodostaa maksan, aivojen tai luiden etäpesäkkeitä kuin hormoni reseptoriposiivisilla rintasyövillä. Korkein etäpesäkkeiden määrä maksassa, aivoissa tai keuhkoissa kuitenkin ilmenee kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä. (Xiao ym., 2018)

Rintasyövän mikroympäristön on huomattu muuttuvan rintasyövän kehityksen aikana ja vaikuttavan sekä potilasennusteeseen että lääkehoitomahdollisuuksiin. Rintasyövän mikroympäristö koostuu useista tekijöistä, kuten fibroblasteista, rasvasoluista ja erilaisista immuunisoluista. Nämä kaikki tekijät vaikuttavat rintasyövän leviämiseen, etäpesäkkeiden muodostukseen ja potilasennusteeseen. (J. J. Li ym., 2021) Syöpäsolut uudelleenohjelmoivat lähellä sijaitsevia solutyyppejä, kuten fibroblasteja ja makrofageja, muuntaen niitä luomaan syöpäkasvaimelle suotuisampaa ympäristöä ja ylläpitämään kasvaimen solupopulaatioita (Cassetta ym., 2019; Cazet ym., 2018; Risom ym., 2022). DCIS:ssa (duktaalinen karsinooma *in situ*) ja IDC:ssa (invasiivinen duktaalinen karsinooma) esiintyy huomattavasti korkeampi määrä valkosoluja eli leukosyyttejä verrattuna normaaliin rintakudokseen (Gil Del Alcazar ym., 2017). Rintasyöpäkudoksen kohonneen immuunisolujen määrän lisäksi myös itse solujen heterogeenisyys on korostunut normaaliin rintakudokseen verrattuna ja immuunisolujen määrä vaihtelee myös eri rintasyöpätyyppien välillä. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä nähdään suurin osuus immuunisoluja, kun taas luminaalisissa tyypeissä vähiten. (Y. Li ym., 2020)

Uusia lääkehoitomahdollisuuksia ja mikroympäristön tekijöihin kohdistettua lääkehoitoa on pyritty selvittämään. Fibroblasteille ja immuunisoluille on löydetty useita mahdollisia lääkekehityskohteita, kuten SMO-reseptorin estäjät (SMOi, engl. Smoothed Inhibitors) ja luokan II HDAC-estäjät (histonideasetylaasi, engl. Histone Deacetylase), joilla voidaan estää mikroympäristön solujen muuntumista tai toimintaa (Cazet ym., 2018; Guerriero ym., 2017).

Tämän tutkielman tarkoituksena on koota tietoa syövän kehittyessä tapahtuvista mikroympäristön muutoksista ja sen osatekijöistä sekä lääkehoidon kohdistamisesta näihin mikroympäristön muutoksiin. Näihin kuuluvat muun muassa muutokset soluväliaineen koostumuksessa ja eri solupopulaatioiden suhteissa sekä niiden vaikutukset rintasyövän kokonaiskuvaan.

## 2 Terveen rintakudoksen mikroympäristö



**Kuva 1. Terveen rinnan kudoksen mikroympäristön solut ja niiden sijoittuminen kudokseen.**

Immuunisolut sijoittuvat maitorauhasessa rauhasliuskojen eli lobulusten epiteelin basaali puolelle. Rasvasolut ja fibroblastit sijoittuvat rinnan stroomaan, missä ne säätelevät tiehytrakenteiden kehittymistä ja ylläpitoa.

### 2.1 Fibroblastit

Fibroblastien eli sidekudossolujen on laboratorionkokeissa havaittu vaikuttavan rinnan epiteelisolujen jakautumiseen ja rinnan tiehytrakenteiden muodostamiseen. Fibroblastien lisääminen ihmisen rinnan epiteelisolukasvatuksiin keskeyttää epiteelisolujen jakautumisen ja edistää tiehyenkaltaisten rakenteiden haaroittumista. Myös EMT-muutokseen (Epiteeli-mesenkyyymi-transitio engl. Epithelial-Mesenchymal Transition) viittaavaa geenien ilmentymistä esiintyy enemmän epiteelisoluilla, jotka eivät ole kontaktissa fibroblasteihin, mikä viittaa terveeseen rintakudoksen fibroblastien kykyyn estää syövän leviämistä. Fibroblastien kanssa kasvatetut epiteelisolut myös muodostavat enemmän maitorauhasta muistuttavia rakenteita, kun taas pelkkien epiteelisolujen kasvatukset ovat vähemmän erilaistuneita. (Lühr



ym., 2012) Fibroblastit vaikuttavat näin olevan oleellinen osa terveen rinnan kudosta, ja säätelevän useita normaalien tiehytrakenteiden kehittymiseen vaadittavia signalointiteitä ja tekijöitä.

## 2.2 Rasvakudos

Rinnan rasvakudos osallistuu tiehytrakenteiden kasvun säätelyyn ja epiteelisolujen säätelyyn. Hiirillä rasvasolujen puuttuessa rintakudoksesta, tiehytrakenteiden muodostuminen, kasvu ja haarautuminen estyy tai häiriintyy vakavasti, viitaten niiden tehtäviin normaalin rinnan rakenteiden järjestäytymisessä ja kehityksessä. Tällöin muodostuneissa tiehytrakenteissa ei ole selvää onteloa ja kollageenin määrä soluväliaineessa kasvaa, todennäköisesti korvatakseen rasvakudoksen puutetta ja tarjotakseen tukea, jota rasvakudos tyypillisesti tarjoaa rinnan rakenteille. Tiehytrakenteiden muodostuksen ja kasvun riippuvuus rasvakudoksesta näkyy myös normaalien rakenteiden palautumisessa hiirillä, joilla rasvakudos tuodaan takaisin rasvasiirteen avulla. Rauhasrakkuloiden määrä on tällöin edelleen vähentynyt, mutta tiehytrakenteiden kasvu palautuu normaaliksi rasvakudoksen kehittyessä takaisin. (Landskroner-Eiger ym., 2010) Rasvakudos, fibroblastien tavoin, on oleellinen osa terveen rinnan ja sen rakenteiden kehitystä. Rasvasolut ja fibroblastit todennäköisesti osallistuvat yhdessä maitorauhasen tiehytrakenteiden kasvun ja erilaistumisen säätelyyn.

## 2.3 Immuunisolut

Maitorauhasen immuunisolut sijoittuvat tyypillisesti niin sanottuihin rauhasliuskoihin, eli lobuluksiin ja niitä harvemmin esiintyy lobulusten ulkopuolella tai rintaa ympäröivässä side- tai rasvakudoksessa (kuva 1). Immuunisolupopulaatiot koostuvat pääasiassa CD8-positiivisista (CD8-pintamolekyylillä, engl. Cluster of Differentiation 8) ja erilaistuneista sytotoksista T-soluista sekä CD68-positiivisista (CD68-pintamolekyylillä, engl. Cluster of Differentiation 68) monosyytti-linjan soluista, kuten makrofageista. Terveessä rintakudoksessa on tyypillisesti vain vähän CD4-positiivisia (CD4-pintamolekyylillä, engl. Cluster of Differentiation 4) T-auttajasoluja sekä B-soluja. Vaikka solumäärät ovat vähäisiä, lobuluksissa esiintyy lähes aina immuunisoluja, mikä viittaa niiden olevan keskeinen osa tervettä rintakudosta. (Degnim ym., 2014)

Terveessä rintakudoksessa etenkin CD8-positiiviset sytotoksiset T-solut sijaitsevat tiivisti rintarauhasen lobulusten epiteelien lähetyvillä (kuva 1). Nämä T-solut sijaitsevat pääasiassa epiteelien basaalipuolella, jossa ne todennäköisimmin osallistuvat elimistön puolustus- ja tarkkailutehtäviin patogeenien tai muuntuneiden epiteelisolujen varalta. (Degnim ym., 2014)

Maitorauhasen kudismakrofagit vaikuttavat normaaliin maitorauhasen kasvuun ja kehitykseen muun muassa epiteelisolujen uudistumisen säätelyn kautta (Gyorki ym., 2009). Makrofagipuutteisilla hiirillä maitorauhasen kasvu on huomattavasti tyrehtynyttä verrattuna makrofageiltaan normaaliin hiireen, sillä rinnan uusiutumiseen osallistuvat erilaistumiskykyiset solut vaativat kudismakrofageja erilaistuessaan ja populaationsa ylläpitoon (Gyorki ym., 2009). Rinnan kudoksen uusiutumiseen osallistuvien solujen ja makrofagien välinen vuoropuhelu vaikuttaa siis molempien toimintaan ja solukantojen ylläpitoon. Rinnan uusiutuvat solut aktivoivat makrofageissa Notch-signaalintia, johon makrofagit vastaavat ilmentämällä Wnt-ligandeja, jotka puolestaan ylläpitävät uusiutumiskykyisiä soluja (Chakrabarti ym., 2018).

Makrofageilla on myös tärkeä tehtävä maitorauhasen säätelyssä sen eri kehitysvaiheissa. Terveessä kudoksessa makrofagit vaikuttavat epiteelisolujen raskauden- ja imetyksen jälkeiseen apoptoosiin eli ohjelmoituun solukuolemaan ja rauhasen palautumiseen raskautta edeltävään tilaan. Hiirimalleilla on havaittu maidon kertymistä ja erilaistuneiden rauhasrakenteiden säilymistä makrofagien konditionaalisen, eli rintaan kohdistetun ja haluttuna ajankohtana tehdyn, poiston yhteydessä. Rauhasrakkuloiden epiteelisolujen säilyminen viittaa makrofagien edistävän apoptoosia rintakudoksen palautumisessa imetyksen jälkeen. (O'Brien ym., 2012)

### 3 Rintasyövän soluväliaine ja fibroblastit

#### 3.1 Soluväliaineen ja solujen vuoropuhelu rintasyövässä

Kudosten soluväliaine koostuu useista eri molekyyleistä, proteiineista ja liukoisista tekijöistä, jotka muodostavat monimutkaisen tukea ja kestävyttä tuovan verkoston. Soluväliaineen yleisin komponentti on kollageeni, joka ylläpitää kudosten rakenteita ja osallistuu useisiin tehtäviin, kuten haavan paranemiseen sekä solujen kiinnittymisen ja liikkuvuuden säätelyyn. Kollageeniä on useita eri tyyppisiä, joilla on jokaisella hieman toisistaan eriävät rakenteet ja tehtävät. Kollageenin lisäksi soluväliaine koostuu muun muassa joustavuutta antavasta elastiinista, lamiinista sekä fibronektiinistä, joka säätelee soluväliaineen toimintoja ja kollageenin tavoin edistää solujen liikkuvuutta. (Lepucki ym., 2022)

Rintasyövässä fibroblastien erittämä kollageeni osallistuu syöpäsolujen liikkuvuuteen ja syövän leviämiseen. Etenkin tyypin XII kollageeniä ilmennetään rintasyövän mikroympäristössä kaikissa syövän kehitysvaiheissa. Kyseistä kollageeniä myös tuotetaan enemmän ja enemmän syövän kehittyessä ja levitessä. Tyypin XII kollageeni säätelee tyypin I kollageenin järjestäytymistä soluväliaineessa, ja korkeat XII kollageenin tasot ovat yhteydessä rinnan soluväliaineen ja strooman kovuuteen, mitkä voivat olla rintasyövän kehitystä edistäviä tekijöitä. (Papanicolaou ym., 2022)

Soluväliaineen kovuus ja sen aiheuttama paine vaikuttaa myös syöpäsolujen ominaisuuksiin. Se aktivoi integriinireseptoreja ja stimuloi signaalintiteitä, jotka ylläpitävät kasvaimelle hyödyllisiä kantasolumaisia ominaisuuksia ja edistävät solujen liikkumista sekä leviämistä. Soluväliaineen aiheuttama mekaaninen voima voi kuitenkin myös haitata kantasolumaisten rintasyöpäsolujen leviämistä ja ajaa ne lepotilaan pysäyttäen kyseisten solujen solusyklin ja täten estäen hetkellisesti kasvaimen kasvua. Paineen tasaantuminen palauttaa kuitenkin syövän kantasolut takaisin tehokkaasti jakautuviksi. (C. Li ym., 2023) Soluväliaineen eri molekyylit vaikuttavat rintasyövän leviämiseen. Soluväliaineen fibronektiini esimerkiksi lisää syöpäsolujen liikkuvuutta ja leviämiskykyä indusoimalla soluissa EMT-muutosta (C.-L. Li ym., 2017).

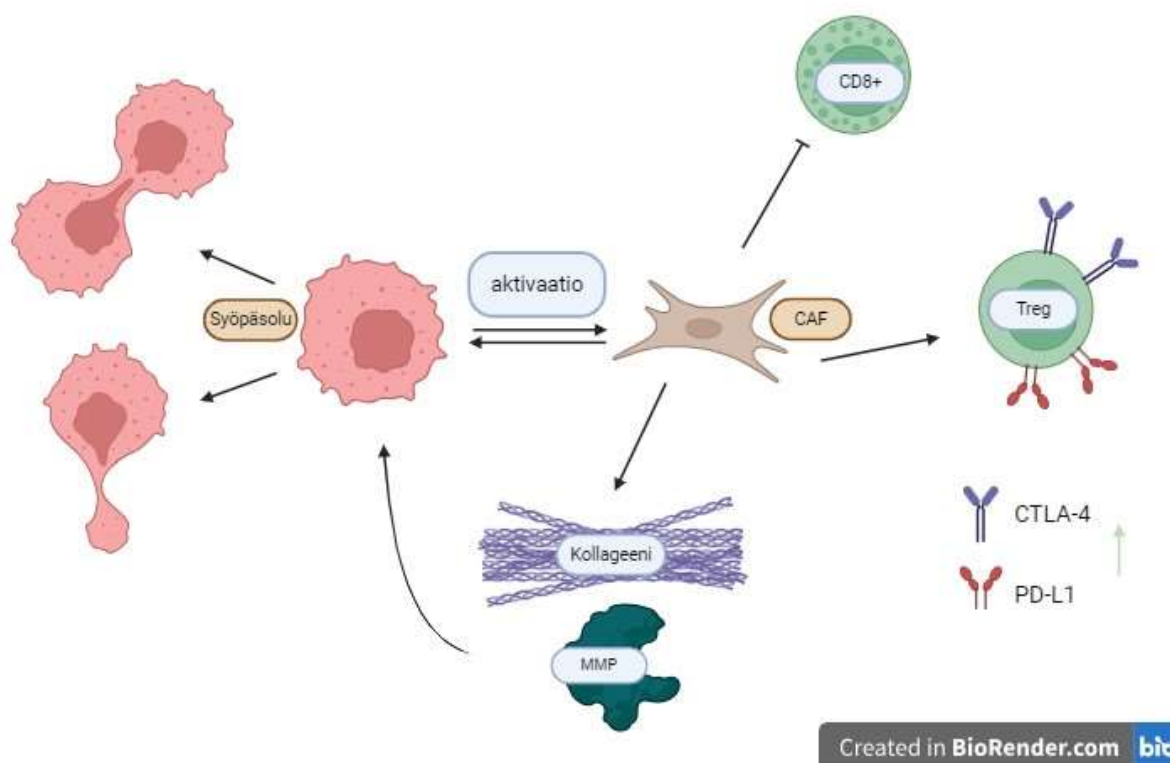
Soluväliaineen koostumus ja sen kovuus vaikuttaisi olevan oleellinen tekijä rintasyövän leviämisessä. Useat eri tekijät rintasyövän mikroympäristön soluväliaineessa vaikuttavat

toisiinsa ja lisäksi itse syövän kehittymiseen ja leviämiseen. Kokonaiskuvaa rintasyövän soluväliaineen koostumuksesta ja kaikista sen tekijöiden yhteisvaikutuksista ei vielä ole täysin selvitetty. Silti tutkimuksissa on kuitenkin pystytty tunnistamaan sekä syöpää edistäviä tekijöitä että riskitekijöitä syövän kehittymiselle (C. Li ym., 2023; Papanicolaou ym., 2022). Soluväliaineen kokonaisvaltainen vaikutus rintasyövän kehittymiseen vaatii kuitenkin vielä paljon lisätutkimuksia.

Rintasyöpää ympäröivä rasvakudos vaikuttaa rintasyöpäsolujen leviämiskykyyn. Syöpäsolut ja rasvasolut ovat keskenään vuorovaikutuksessa muokaten molempien ominaisuuksia rintasyöpää ylläpitäväksi. Laboratoriokokeissa ihmisen rintasyövästä kasvatetut solulinjat aiheuttavat rasvasoluissa rasvapisaroiden vähentymistä ja näiden solujen huomattavaa rasvan kertymisen alenemista. Rintasyövät, joiden solut olivat aiemmin olleet yhteiskasvatuksessa rasvasolujen kanssa, muodostivat hiirissä suuremman määrän metastaaseja keuhkoihin kuin syövät, jotka eivät olleet kontaktissa rasvasolujen kanssa. (Dirat ym., 2011)

Rasvasolujen merkitys rintasyövän leviämisessä ei kuitenkaan ole vielä selkeää. Terveistä rintakudoksista eristetyt ja kypsiksi erilaistetut rasvasolut estävät *in vitro* rintasyöpäsolujen leviämiskykyä ja hiljentävät kasvaimen solujen jakautumista edistävää signalointia esimerkiksi IGFBP2-proteiinin (insuliinin kaltaisia kasvutekijöitä sitova proteiini 2, engl. Insulin Like Growth Factor Binding Protein 2) erityksen kautta (Conway ym., 2023). Rasvasolujen vaikutusten ristiriitaiset tulokset viittaavat itse rasvasolujen tilan olevan tärkeä tekijä niiden vaikutuksissa rintasyövän kasvuun ja kehittymiseen. Ajatusta tukee lihavuuden vaikutus rintasyövän riskin kohoamiseen. Lihavilla rinnan rasvakudoksessa esiintyy hapenpuutetta, joka johtaa tulehduksen kaltaiseen tilaan rasvakudoksessa ja sen ympäristössä (Brown, 2021). Rasvasoluissa lisäksi tapahtuu useita aineenvaihduntareittien muutoksia, jotka voivat osallistua rintasyövän leviämiseen ja kehittymiseen (Brown, 2021; Gonçalves ym., 2021). Kokonaisuudessaan rintasyövän mikroympäristön rasvakudoksessa esiintyy useita kasvua edistäviä sekä hidastavia tekijöitä, joiden yhteisvaikutusta rintasyöpään ei vielä tunneta. Rasvan ja rintasyövän solujen välinen viestintä on monimutkaista.

### 3.2 Syöpään liittyvät fibroblastit



**Kuva 2. Syöpään liittyvien fibroblastien vaikutukset soluväliaineeseen ja mikroympäristön tekijöihin.** Rintasyövän solut aktivoivat fibroblastit muuntumaan syöpään liittyviksi fibroblasteiksi, minkä seurauksena ne muokkaavat mikroympäristöä syöväälle edullisemmaksi. MMP: matriksin metalloproteiinaasi, CAF: syöpään liittyvä fibroblasti, CD8+: sytotoksinen T-solu, Treg: säätelevä T-solu, CTLA-4: sytotoksinen T-lymfosyytteihin liittyvä proteiini 4 (engl. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4), PD-L1: ohjelmoitu kuolemaligandi 1 (engl. Programmed Death Ligand 1).

Rintasyöpäkasvaimen mikroympäristö koostuu useista syövän kasvuun ja leviämiseen vaikuttavista tekijöistä, joista yleisin solutyyppi on syöpään liittyvät fibroblastit eli CAF:it (engl. Cancer-Associated Fibroblast) (Andrianto ym., 2023). CAF:it toimivat usean mekanismin kautta edistämällä syövän kehitystä, kuten osallistumalla immunosuppression, eli immunijärjestelmän hiljentämiseen, ja soluväliaineen uudelleenmuokkaukseen (Andrianto ym., 2023). Rintasyövän kehittyessä ei-levinnestä *in situ*-kasvaimesta levinneeksi rintasyöväksi, strooman fibroblastit läpikäyvät muutoksen CAF:eiksi, jolloin strooman terveet fibroblastit korvataan (Risom ym., 2022). CAF:it ovat myös tärkeä tekijä rintasyövän leviämisessä ja etäpesäkkeiden muodostuksessa. Ne aikaansaavat soluväliainetta hajottavien matriksin

metalloproteinaasi -entsyymien (MMP, engl. Matrix Metalloproteinase) muodostusta (kuva 2) mahdollistaen syövän leviämisen (Figueira ym., 2009). CAF:it osallistuvat myös tyvikalvon muokkaamiseen ja hajottamiseen, joka mahdollistaa rintasyövän leviämisen alkamisen ja *in situ* -kasvaimen kehittymisen levinneksi kasvaimeksi (Glentis ym., 2017).

Kolmoisnegatiivisen rintasyövän hiirimalleissa on osoitettu fibroblastien muuntumisen CAF:eiksi tapahtuvan syöpäsolujen säätelemän uudelleenohjelmoinnin kautta. Etenkin Hedgehog -signalointireitti osallistuu tähän uudelleenohjelmointiin, missä muuntuneet fibroblastit puolestaan luovat edullisen mikroympäristön kemoresistenteille, eli useille syövän aineenvaihduntaa ja kasvua häiritseville lääkkeille vastustuskykyisille syövän kantasoluille. Hedgehog -aktivoituneet fibroblastit tuottava kollageenipitoista soluväliainetta, jonka on osoitettu aiheuttavan ja ylläpitävän kantasolumaista syöpäsolupopulaatiota hiirikokeissa (kuva 2). (Cazet ym., 2018) Myös pitkälle edenneiden, levinneiden rintasyöpien kohonnut CAF-määrä on yhteydessä strooman desmoplasian, eli fibroottisen soluväliaineen kertymisen ja tiivistymisen kanssa (Risom ym., 2022).

Syövän fibroblastit on jaoteltu niiden aktivaatioon ja signalointiin osallistuvien pintarakenteiden perusteella. Rintasyövässä esiintyy neljä eri fibroblastien aktivaatiomuotoa, CAF-S1, -S2, -S3 ja -S4. Syöpään liittyvien fibroblastien jaottelu näihin alaluokkiin perustuu niiden ilmentämiin aktivaatioon, kommunikaatioon ja solukuoleman estoon liittyviin tekijöihin. CAF-S1 fibroblastit ovat myofibroblastien kaltaisia ja ilmentävät näitä tekijöitä eniten. CAF-S4 fibroblasteilla ilmenee alaluokista toiseksi eniten niiden toimintaa ylläpitäviä tekijöitä. CAF-S2 ja S3 fibroblasteilla kaikkien näiden tekijöiden ilmentyminen on alhaisinta, joka voi viitata näiden fibroblastien vaikuttavan ympäristöön ja syövän ominaisuuksiin vähemmän. (Costa ym., 2018)

CAF-S1 ja CAF-S4 aktivaatiomuodot löytyvät tyypillisesti kasvaimista, kun taas CAF-S3 kasvainten lähetyviltä. CAF-S2 jakaantuu tasaisesti edellä mainittujen välille. Rintasyövän tyyppi vaikuttaa kuitenkin siihen, mikä aktivaatiomuoto on rikastunut. Luminaaliset kasvaimet sisältävät tyypillisesti enemmän CAF-S2 -soluja, HER2-positiiviset kasvaimet CAF-S4-soluja ja kolmoisnegatiiviset joko CAF-S1- tai CAF-S4-soluja. (Costa ym., 2018) CAF:ien aktivaation laajempi tutkiminen voisi tarjota ymmärrystä eri rintasyöpätyyppien kehityksestä ja vaikutuksista rintasyövän ennusteeseen.

CAF-S1 fibroblastien on havaittu korreloivan vahvasti hematopoieettisten solujen määrän kanssa kasvaimissa. CAF-S1 solujen ja CD8-positiivisten T-lymfosyyttien eli sytotoksisten T-solujen välillä havaittiin kuitenkin negatiivinen yhteys, etenkin kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä myös CAF-S1 rikastuneissa kasvaimissa havaittiin kohonnut säätelevien T-lymfosyyttien määrä, joka viittaa CAF-S1-solujen osallistuvan immunosuppressiivisen mikroympäristön luomiseen. (Costa ym., 2018) CAF-S1-solujen mekanismit mikroympäristön immuunijärjestelmän hiljentämisessä ovat kuitenkin vielä epäselviä.

Eräissä tutkimuksissa on määritetty erityinen CAF-tyyppi, ecm-myCAF (soluväliaineen myofibroblastien kaltainen CAF, engl. Extracellular Matrix Myofibroblast Like CAF), jotka on yhteydessä immunosuppressiiviseen ympäristöön. Ecm-myCAF:ien on laboratoriossa havaittu lisäävän immuunijärjestelmää estävien PD-L1- ja CTLA4-proteiinien ilmentymistä säätelijä-T-soluissa sekä lisäävän näitä proteiineja ilmentävien T-solujen määrää. (Kieffer ym., 2020) CAF:eilla, kuten monilla muillakin mikroympäristön soluilla, vaikuttaisi siis olevan useita erilaisia aktivaatiomuotoja. Kyseiset aktivaatiomuodot ja erilaisten solujen osuus mikroympäristössä voi selittää potilaiden välisiä eroja syövän kehityksessä.

## 4 Rintasyövän immuunisolut

### 4.1 T-lymfosyytit

Rintasyövän kehittyessä rinnan immuunisolupopulaatiot muuttuvat terveeseen rintakudokseen verrattuna. T-lymfosyytit ovat sekä rintasyövän että terveen rintakudoksen runsain immuunisolutyyppi (Gil Del Alcazar ym., 2017). T-lymfosyyttien osuus vaihtelee rintasyövän eri alatyypeissä, mikä vaikuttaa potilasennusteeseen sekä hoitojen tehoon. Kolmoisnegatiivisten ja HER2-positiivisten rintasyöpien stroomassa on havaittu suurempi lymfosyyttimäärä kuin luminaalisissa, ER/PR-positiivisissa syöissä. Eroja on myös lymfosyyttipopulaatioiden koostumuksessa. Kolmoisnegatiivisten ja HER2-positiivisten rintasyöpien immuunipopulaatioissa on suurempi osuus sytotoksisia T-soluja kuin luminaalisissa rintasyöissä. Hormonireseptorien ilmentymisen on havaittu korreloivan negatiivisesti sytotoksisten T-lymfosyyttien ja säätelijä-T-solujen määrän kanssa. Luminaalisten rintasyöpäkasvaimien suurempi koko liittyy kuitenkin suurempaan kasvainten sisäisten sytotoksisten T-lymfosyyttien määrään. (Glajcar ym., 2019)

Kudoksen T-muistisolujen, eli rintakudoksessa pysyvien T-muistisolujen määrän vaihtelua pidetään tärkeänä erottavana tekijänä luminaalisten, kolmoisnegatiivisten ja HER2-positiivisten rintasyöpätyyppien välillä. Kyseisiä T-muistisoluja havaitaan kolmoisnegatiivisissa ja HER2-positiivisissa rintasyöissä, mutta ei ER-positiivisissa rintasyöissä. HER2-positiivisten ja kolmoisnegatiivisten rintasyöpien solut myös ilmentävät tekijöitä, jotka viittaavat T-solujen voimakkaampaan jakautumiseen ja aktiivisuuteen. ER-positiivisissa syöissä vastaavaa ei puolestaan havaita. Sen sijaan ER-positiivisissa rintasyövässä on enemmän syöpään liittyviä makrofageja (TAM, engl. Tumor-Associated Macrophage) verrattuna kolmoisnegatiiviseen ja HER2-positiiviseen rintasyöpään. (Pal ym., 2021)

T-lymfosyyttien vaikutuksista potilasennusteeseen ja syövän kehittymiseen on paljon ristiriitaista tietoa. Joissain tutkimuksissa on löydetty suuren T-lymfosyyttimäärän parantavan potilaiden selviämisenustetta, kun taas toisissa raportoidaan sen huonontavan sitä. Erilaisten T-lymfosyyttien määrien suhteet rintasyövän mikroympäristössä voi olla selittävä tekijä erilaisille tutkimustuloksille, mutta T-lymfosyyttien vaikutusten selvittäminen vaatii vielä paljon tutkimusta, jotta voidaan luoda yleistyksiä niiden vaikutuksista rintasyöpään.



## 4.2 B-lymfosyytit

B-lymfosyyttien määrät ovat huomattavasti koholla kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä verrattuna muihin rintasyövän alatyyppeihin (Kuroda ym., 2021). B-solujen määrät kasvaimissa kuitenkin vaihtelevat huomattavasti eri potilaiden välillä, viitaten potilaiden välisiin eroihin kasvaimien immunologiassa (Hu ym., 2021). Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä B-solujen kohonnut osuus viittaa parempaan potilasennusteeseen, mikä näkyy vähäisempänä rintasyövän uusimisena ja yleisesti pidempänä elinikänä (Kuroda ym., 2021).

B-solut sijoittuvat tyypillisesti rintasyövän stroomaan eli kasvainta ympäröivään kudokseen (Arias-Pulido ym., 2018) ja etenkin kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä B-lymfosyytit usein muodostavat T-lymfosyyttien kanssa rykelmiä, joissa ilmenee vuoropuhelua eri solutyypin välillä (Harris ym., 2021). Geeniekspressiotutkimukset viittaavat kostimulatoriseen eli pääasiallista aktivaatiota tukevaan signaalointiin, sytotoksisten T-solujen aktivaatioon sekä B-soluriippuvaiseen T-soluaktivaatioon näiden immuunisolurykelmien sisällä (Glajcar ym., 2019; Harris ym., 2021).

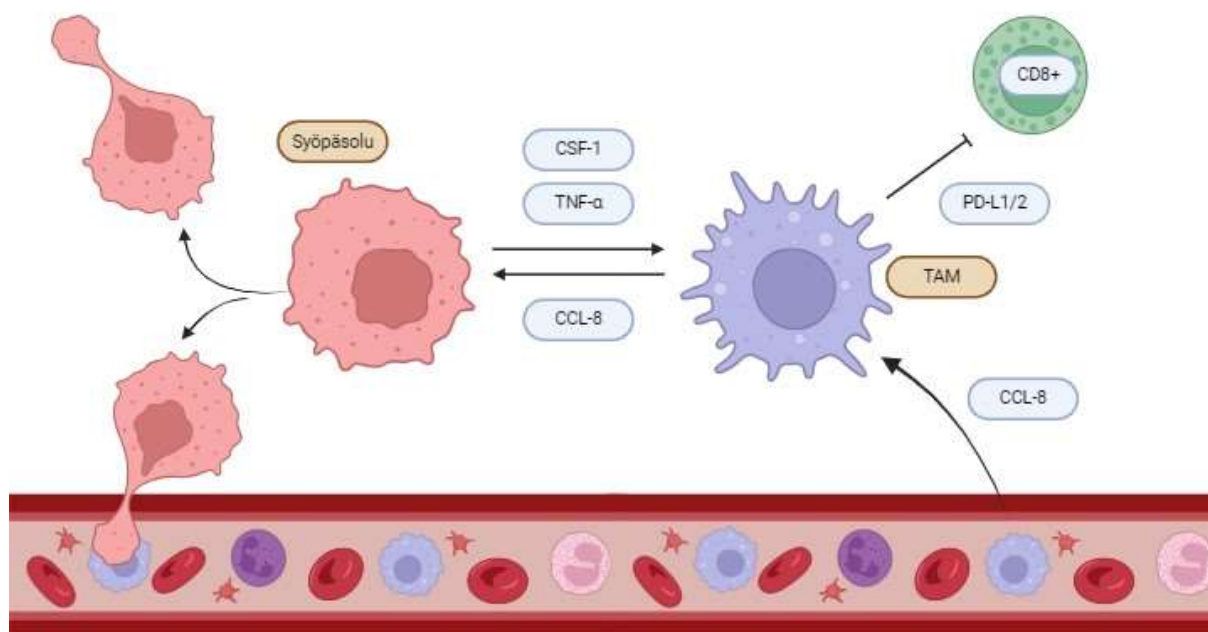
Niin sanotut luokanvaihdon läpikäyneet eli aktivoituneet B-solut ovat rikastuneet kasvaimen mikroympäristössä verrattuna saman potilaan verenkuvaan ja naiiveja B-soluja on harvoin rintasyövän kudoksessa tai terveessä rinnassa (Harris ym., 2021). Etenkin luminaalisissa ja kolmoisnegatiivisissa rintasyövässä on havaittu myös tulehduksessa esiintyviä vasta-aineita tuottavien B- ja plasmasolujen klonaalista monistumista, joka liittyy parantuneeseen potilasennusteeseen (Harris ym., 2021).

Myös B-solujen kokonaismäärä ja monimuotoisuus voi vaikuttaa potilasennusteeseen. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä on löydetty syöpäkudokseen infiltroituneiden B-solujen olevan pääasiassa B-muistisoluja, joissa ei ilmene naiiveille B-soluille tyypillisiä vasta-aineiden raskaan ketjun geenien alleeleja. Tämä viittaa siihen, että suurin osa rintasyövän B-soluista on käynyt läpi B-solureseptorivälitteisen aktivaation. (Hu ym., 2021) B-solujen aktivaatio, niiden tuottamat vasta-aineet ja geenien muuntuminen voivat viitata B-solujen osallistuvan puolustustoimintaan rintasyöpäkasvaimissa. Tätä ajatusta tukee se, että rintasyöpäkasvaimissa tuotetut vasta-aineet ovat tulehduksessa esiintyvien vasta-aineiden kaltaisia.

### 4.3 Makrofagit

Rintasyövässä makrofagit osallistuvat immunosuppressiivisen ja kasvainta edistävän mikroympäristön luomiseen, mikä voi edistää syövän leviämistä ja kehitystä (Cassetta ym., 2019). Hiirimalleissa levinneet, huonosti erilaistuneet ja nodulaariset eli kyhmymäisesti kehittyvät rintasyövät sisältävät verisuonten muodostusta edistäviä makrofageja ja ovat kytköksissä alentuneeseen CD8-positiivisten T-solujen määrään, joka viittaa kyseisten makrofagien immunosuppressiivisiin ominaisuuksiin (Carron ym., 2017).

Rintasyövän syöpäsolujen ja syöpää edistävien TAM:ien välillä on näytetty olevan vuoropuhelua, jonka avulla syöpäsolut ja TAM:it säätelevät toinen toistensa toimintaa ja muodostavat syöväälle edullisen mikroympäristön. TAM:it tuottavat muun muassa CCL8-kemokiinia (engl. C-C Motif Chemokine Ligand 8) ja ilmentävät sialoadhesiinia, mikä lisää rintasyöpäsolujen liikkumista ja leviämiskykyä. Syöpäsolut puolestaan säätelevät makrofagipopulaatioita TNF $\alpha$ :n (tuumorinekroositekijä- $\alpha$  engl. Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ ) ja CCL8-kemokiinin aiheuttaman CSF-1-proteiinin (koloniaa stimuloiva tekijä 1 engl. Colony Stimulating Factor 1) tuoton kautta (kuva 3). Nämä tekijät houkuttelevat uusia makrofageja kasvainalueelle ja edistävät TAM:ien selviämistä sekä jakautumista. (Cassetta ym., 2019)

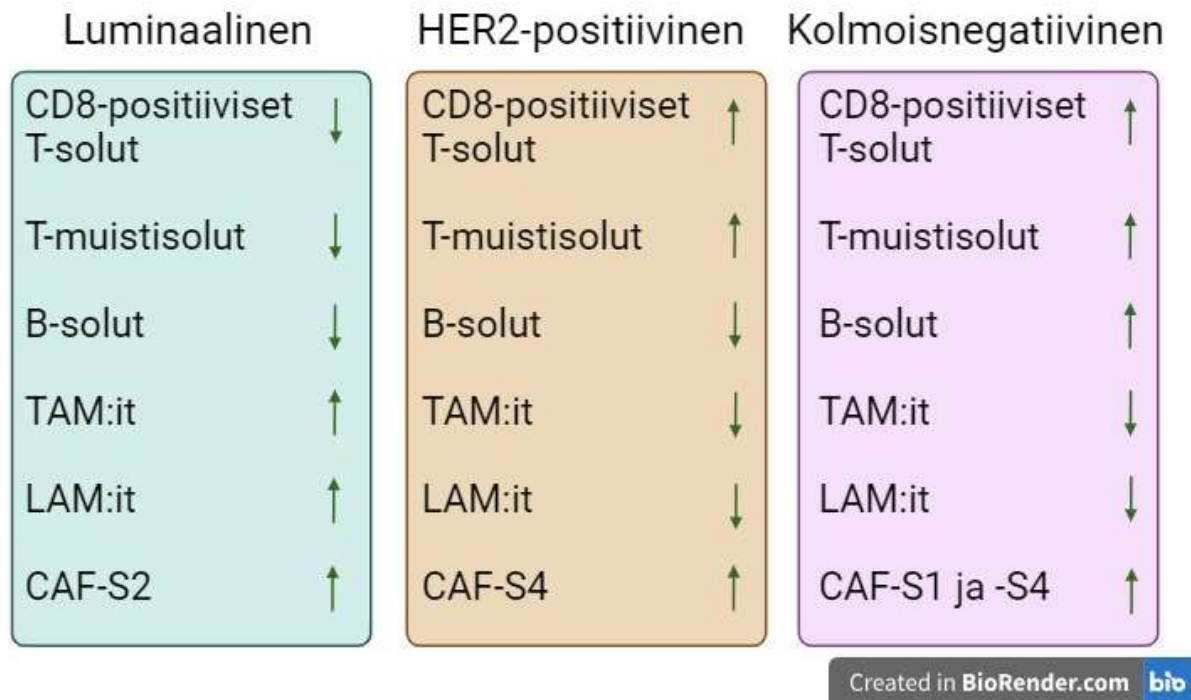


**Kuva 3. Rintasyöpäsolujen ja makrofagien välinen CSF-1 ja CCL8 -välitteinen vuoropuhelu.**

Syöpäsolut ja makrofagit vaikuttavat toistensa ominaisuuksiin erilaisten signalointimolekyylien välityksellä, mikä johtaa syövän leviämiskykyyn paranemiseen, makrofagien aktivointiin ja uusien makrofagien houkutteluun kasvainalueelle verisuonistosta. TAM: syöpään liittyvä makrofagi, CSF-1: koloniaa stimuloiva tekijä 1 (engl. Colony Stimulating Factor 1), CCL8: kemokiini, PD-L1/2: engl. Programmed Death Ligand 1/2, TNF- $\alpha$ : tuumorinekroositekijä- $\alpha$ .

Rintasyöpäkasvaimista on löydetty myös rasvakudoksen makrofagipopulaatioita, LAM1 ja LAM2 (rasvaan liittyvä makrofagi, engl. Lipid-Associated Macrophage). LAM:it on jaoteltu sen mukaan, ilmentävätkö ne TREM2:ta (engl. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) ja muita lipidimetaboliaan liittyviä markkereita, kuten FABP5:tä (engl. Fatty Acid Binding Protein 5), jota ilmenee LAM1:ssä ja apolipoproteiini E:tä, jota ilmenee LAM2:ssa. TAM:ien tavoin LAM:it ilmentävät CCL-kemokiinejä, joista etenkin CCL18-kemokiinin (engl. C-C Motif Chemokine Ligand 18) kautta LAM:it osallistuvat mikroympäristön immuunisolujen ja niiden toiminnan säätelyyn ja vaikuttavat rintasyöpäkasvaimen kasvuun sekä leviämiseen. LAM:it vaikuttavat mikroympäristössä laajan PD-L1 ja PD-L2 -ilmentämisen avulla, jolloin ne estävät adaptiivisen immuunijärjestelmän toimintaa. LAM:ien määrä on tyypillisesti vähäisempi HER2+ kasvaimissa, mikä viittaa siihen, että syöpäsolut säätelevät LAM:ien selviytymistä ja muuntumista kasvaimissa TAM:ien tavoin. (Wu ym., 2021)

## 5 Lääkehoidon kohdistaminen mikroympäristöön



**Kuva 4. Eri rintasyövän alatyypien mikroympäristöjen koostumus pääpiirteissään.** HER2-positiivisten ja kolmoisnegatiivisten rintasyöpien mikroympäristöissä ilmenee eniten T-lymfosyyttejä sekä niiden eri tyyppisiä. B-lymfosyyttejä ilmenee eniten kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä. Luminaaliset rintasyövät sisältävät puolestaan eniten makrofageja. Luminaalisissa rintasyövässä ilmenee eniten CAF-S2 fibroblasteja, HER2-positiivisissa CAF-S4 fibroblasteja ja kolmoisnegatiivisissa CAF-S1 ja -S4 fibroblasteja. CD8: CD8-pintamolekyyli; TAM: syöpään liittyvä makrofagi; LAM: rasvaan liittyvä makrofagi; CAF: syöpään liittyvä fibroblasti.

Eri rintasyöpätyyppien mikroympäristöjen koostumukset ovat erilaisia (kuva 4). Lääkehoitojen kohdistaminen rintasyövän stroomaan ja etenkin fibroblasteihin on uusi tutkimuksen alla oleva hoitomekanismi. Potilaista johdetuilla ksenograftimalleilla, eli potilaiden syöpäsoluista muodostetuilla eläinmalleilla, on näytetty SMO-estäjien (SMOi, engl. Smoothened Inhibitors) vähentävän kantasolumaista fenotyyppiä kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä, sekä herkistävän käsitellyt syövät kemoterapialle (Cazet ym., 2018). SMO-reseptoria vaaditaan CAF:ien Hedgehog-signaalintivälitteiseen aktivaatioon, jolloin SMO-estäjillä voitaisiin mahdollisesti vähentää muuntuneiden fibroblastien määrää (Jeng ym., 2020).

Myös kliinisissä kokeissa huomattiin metastaattisen rintasyövän reagoivan SMOi – dosetakseli-yhdistelmäterapiaan, mikä voi tarjota uuden CAF-soluihin kohdennetun terapiamuodon kolmoisnegatiivisen kemoresistenttiin rintasyöpään (Cazet ym., 2018). CAF:eja ja niiden

toimintaa on pystytty säätelemään myös omega-3 rasvahapoilla. *In vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet omega-3 rasvahappojen alentavan CAF:ien kykyä aktivoida matriksin metalloproteinaaseja, mikä puolestaan voisi vähentää rintasyöpää ympäröivän soluväliaineen hajotusta ja verisuonten uudismuodostusta (Taguchi ym., 2014).

Luminaalisen rintasyövän hiirimalleissa on pystytty luokan IIa histonideasetylaasin (HDAC, engl. Histone Deacetylase) estäjillä valikoivasti muuttamaan makrofagien erilaistumista takaisin vahvasti fagosyyttiseksi eli syövän kehitystä estäviksi. Hoito HDAC-estäjillä muuntaa mikroympäristön makrofageja syövänvastaisiksi ja siten vähentää kasvaintaakkaa sekä keuhkojen etäpesäkkeiden määrää. HDAC-estäjiä voidaan myös yhdistää muuhun lääkehoitoon kokonaisvaltaisen hoitovasteen saavuttamiseksi. HDAC-estäjien käytön on näytetty hiirillä parantavan kemoterapian ja immuuniaktivaatiota vapauttavien hoitojen, kuten anti-PD-1-vasta-aineiden tehoa. Yhdistelmähoitojen vasteet ovat myös parempia sekä pidempikestoisia kasvaimien ja kasvaintaakan vähentämisessä. (Guerriero ym., 2017)

Myös makrofagien jakautumisen ja aktivaation esto CSF-1R (koloniaa stimuloiva tekijä 1:den reseptori engl. Colony Stimulating Factor 1 Receptor) -estäjillä on tarjonnut mahdollisesti lupaavia tuloksia aikaisen vaiheen kliinisissä kokeissa. CSF-1-reseptorin estäjillä hoidetuilla potilailla havaittiin rintasyövän etenemisen pysähtymistä (engl. stable disease) ja etäpesäkkeiden pienenemistä, mutta joillain tutkimukseen osallistuneilla potilailla CSF-1R -estäjien käytöllä ei ollut vaikutusta taudin etenemiseen. (Autio ym., 2020) Kyseinen hoitomuoto vaatii siis edelleen tutkimusta.

## 6 Tulevaisuuden näkymät

Rintasyövän kehittyessä mikroympäristö muuttuu useiden tekijöiden osalta. Immuunisolupopulaatioiden lukumäärät ja niiden suhteet sekä näiden solujen ilmentämät molekyylit muuttuvat verrattuna terveeseen rintakudokseen, mutta vaihtelua on myös eri rintasyöpätyyppien ja potilaiden välillä. Mikroympäristö voi sekä edistää että estää syövän selviämistä, kasvua ja leviämistä monin tavoin, laajalti muokaten ympäröiviä fibroblasteja, immuunisoluja ja näiden kautta kokonaisuutena myös soluväliainetta ja strooman koostumusta. Syövän ja mikroympäristön välistä vuoropuhelua on jo tutkittu paljon, mutta tarkat mekanismit ja kokonaiskuvan selvittäminen vaativat vielä lisätutkimuksia. Epäselvää on vielä erityisesti se, mitkä tekijät rintasyövän mikroympäristössä edistävät rintasyövän kehittymistä ja pystytäänkö riskitekijöitä tunnistamaan tarpeeksi varhaisessa vaiheessa ennen varsinaisen sairauden puhkeamista. Useat rintasyövän mikroympäristön tekijöistä havaitaan vasta taudin kehittymisen jälkeen, ja usein myös kasvain on ehtinyt edetä jo pitkälle ennen diagnoosia. Tämä tekee syövän syntyä edistävien tekijöiden tutkimuksesta haastavaa.

Tulevaisuudessa tutkimustyössä tulisi syventyä niihin mekanismeihin mikroympäristön eri osissa, jotka aikaansaavat lääkehoidon epäonnistumisen tai edesauttavat hyvin aggressiivisen taudin kehittymistä. Tällöin voidaan ymmärtää, miksi nykyiset lääkehoidot eivät toimi ja kehittää tehokkaampia uusia hoitomuotoja. Uusia lääkkeitä on jo kehitteillä, mutta tutkimukset ovat vielä alkuvaiheissa, ja rintasyövän mikroympäristön mekanismien selvittäminen voisi tarjota tärkeää tietoa siitä, miksi tulokset eivät vielä ole olleet tarpeeksi vaikuttavia.

## Lähteet

- Andrianto, A., Sudiana, I. K., Suprabawati, D. G. A., & Notobroto, H. B. (2023). Immune system and tumor microenvironment in early-stage breast cancer: Different mechanisms for early recurrence after mastectomy and chemotherapy on ductal and lobular types. *F1000Research*, *12*, 841.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.134302.2>
- Arias-Pulido, H., Cimino-Mathews, A., Chaher, N., Qualls, C., Joste, N., Colpaert, C., Marotti, J. D., Foisey, M., Prossnitz, E. R., Emens, L. A., & Fiering, S. (2018). The combined presence of CD20+ B cells and PD-L1+ tumor infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast cancer research and treatment*, *171*(2), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4834-7>
- Autio, K. A., Klebanoff, C. A., Schaer, D., Kauh, J. S. W., Slovin, S. F., Adamow, M., Blinder, V. S., Brahmachary, M., Carlsen, M., Comen, E., Danila, D. C., Doman, T. N., Durack, J. C., Fox, J. J., Gluskin, J. S., Hoffman, D. M., Kang, S., Kang, P., Landa, J., ... McArthur, H. L. (2020). Immunomodulatory Activity of a Colony-Stimulating Factor-1 Receptor Inhibitor in Patients With Advanced Refractory Breast or Prostate Cancer: A Phase 1 Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *26*(21), 5609–5620.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0855>
- Brown, K. A. (2021). Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(6), 350–363. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00487-0>
- Carron, E. C., Homra, S., Rosenberg, J., Coffelt, S. B., Kittrell, F., Zhang, Y., Creighton, C. J., Fuqua, S. A., Medina, D., & Machado, H. L. (2017). Macrophages promote the progression of premalignant mammary lesions to invasive cancer. *Oncotarget*, *8*(31), 50731–50746. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14913>

- Cassetta, L., Fragkogianni, S., Sims, A. H., Swierczak, A., Forrester, L. M., Zhang, H., Soong, D. Y. H., Cotechini, T., Anur, P., Lin, E. Y., Fidanza, A., Lopez-Yrigoyen, M., Millar, M. R., Urman, A., Ai, Z., Spellman, P. T., Hwang, E. S., Dixon, J. M., Wiechmann, L., ... Pollard, J. W. (2019). Human Tumor-Associated Macrophage and Monocyte Transcriptional Landscapes Reveal Cancer-Specific Reprogramming, Biomarkers, and Therapeutic Targets. *Cancer Cell*, 35(4), 588-602.e10.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.009>
- Cazet, A. S., Hui, M. N., Elsworth, B. L., Wu, S. Z., Roden, D., Chan, C.-L., Skhinas, J. N., Collot, R., Yang, J., Harvey, K., Johan, M. Z., Cooper, C., Nair, R., Herrmann, D., McFarland, A., Deng, N., Ruiz-Borrego, M., Rojo, F., Trigo, J. M., ... Swarbrick, A. (2018). Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer. *Nature Communications*, 9(1), 2897.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05220-6>
- Chakrabarti, R., Celià-Terrassa, T., Kumar, S., Hang, X., Wei, Y., Choudhury, A., Hwang, J., Peng, J., Nixon, B., Grady, J. J., DeCoste, C., Gao, J., van Es, J. H., Li, M. O., Aifantis, I., Clevers, H., & Kang, Y. (2018). Notch ligand Dll1 mediates cross-talk between mammary stem cells and the macrophageal niche. *Science*, 360(6396), eaan4153. <https://doi.org/10.1126/science.aan4153>
- Conway, J. R. W., Dinç, D. D., Follain, G., Paavolainen, O., Kaivola, J., Boström, P., Hartiala, P., Peuhu, E., & Ivaska, J. (2023). IGFBP2 secretion by mammary adipocytes limits breast cancer invasion. *Science Advances*, 9(28), eadg1840.  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.adg1840>
- Costa, A., Kieffer, Y., Scholer-Dahirel, A., Pelon, F., Bourachot, B., Cardon, M., Sirven, P., Magagna, I., Fuhrmann, L., Bernard, C., Bonneau, C., Kondratova, M., Kuperstein, I., Zinovyev, A., Givel, A.-M., Parrini, M.-C., Soumelis, V., Vincent-Salomon, A., &



- Mechta-Grigoriou, F. (2018). Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *Cancer Cell*, 33(3), 463-479.e10.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>
- Degnim, A. C., Brahmbhatt, R. D., Radisky, D. C., Hoskin, T. L., Stallings-Mann, M., Laudenschlager, M., Mansfield, A., Frost, M. H., Murphy, L., Knutson, K., & Visscher, D. W. (2014). Immune cell quantitation in normal breast tissue lobules with and without lobulitis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(3), 539.  
<https://doi.org/10.1007/s10549-014-2896-8>
- Dirat, B., Bochet, L., Dabek, M., Daviaud, D., Dauvillier, S., Majed, B., Wang, Y. Y., Meulle, A., Salles, B., Le Gonidec, S., Garrido, I., Escourrou, G., Valet, P., & Muller, C. (2011). Cancer-Associated Adipocytes Exhibit an Activated Phenotype and Contribute to Breast Cancer Invasion. *Cancer Research*, 71(7), 2455–2465.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3323>
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T.-C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Figueira, R. C., Gomes, L. R., Neto, J. S., Silva, F. C., Silva, I. D., & Sogayar, M. C. (2009). Correlation between MMPs and their inhibitors in breast cancer tumor tissue specimens and in cell lines with different metastatic potential. *BMC Cancer*, 9, 20.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-20>
- Gil Del Alcazar, C. R., Huh, S. J., Ekram, M. B., Trinh, A., Liu, L. L., Beca, F., Zi, X., Kwak, M., Bergholtz, H., Su, Y., Ding, L., Russnes, H. G., Richardson, A. L., Babski, K., Min Hui Kim, E., McDonnell, C. H., III, Wagner, J., Rowberry, R., Freeman, G. J., ...

- Polyak, K. (2017). Immune Escape in Breast Cancer During In Situ to Invasive Carcinoma Transition. *Cancer Discovery*, 7(10), 1098–1115.  
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0222>
- Glajcar, A., Szpor, J., Hodorowicz-Zaniewska, D., Tyrak, K. E., & Okoń, K. (2019). The composition of T cell infiltrates varies in primary invasive breast cancer of different molecular subtypes as well as according to tumor size and nodal status. *Virchows Archiv*, 475(1), 13–23. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02568-y>
- Glentis, A., Oertle, P., Mariani, P., Chikina, A., El Marjou, F., Attieh, Y., Zaccarini, F., Lae, M., Loew, D., Dingli, F., Sirven, P., Schoumacher, M., Gurchenkov, B. G., Plodinec, M., & Vignjevic, D. M. (2017). Cancer-associated fibroblasts induce metalloprotease-independent cancer cell invasion of the basement membrane. *Nature Communications*, 8(1), 924. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00985-8>
- Gonçalves, R. M., Delgobo, M., Agnes, J. P., das Neves, R. N., Falchetti, M., Casagrande, T., Garcia, A. P. V., Vieira, T. C., Somensi, N., Bruxel, M. A., Mendes, D. A. G. B., Rafacho, A., Báfica, A., Gelain, D. P., Moreira, J. C. F., Cassali, G. D., Bishop, A. J. R., & Zanotto-Filho, A. (2021). COX-2 promotes mammary adipose tissue inflammation, local estrogen biosynthesis, and carcinogenesis in high-sugar/fat diet treated mice. *Cancer Letters*, 502, 44–57. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.01.003>
- Guerriero, J. L., Sotayo, A., Ponichtera, H. E., Castrillon, J. A., Pourzia, A. L., Schad, S., Johnson, S. F., Carrasco, R. D., Lazo, S., Bronson, R. T., Davis, S. P., Lobera, M., Nolan, M. A., & Letai, A. (2017). Class IIa HDAC inhibition reduces breast tumours and metastases through anti-tumour macrophages. *Nature*, 543(7645), 428–432.  
<https://doi.org/10.1038/nature21409>

- Gyorki, D. E., Asselin-Labat, M.-L., van Rooijen, N., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2009). Resident macrophages influence stem cell activity in the mammary gland. *Breast Cancer Research : BCR*, *11*(4), R62. <https://doi.org/10.1186/bcr2353>
- Harris, R. J., Cheung, A., Ng, J. C. F., Laddach, R., Chenoweth, A. M., Crescioli, S., Fittall, M., Dominguez-Rodriguez, D., Roberts, J., Levi, D., Liu, F., Alberts, E., Quist, J., Santaolalla, A., Pinder, S. E., Gillett, C., Hammar, N., Irshad, S., Van Hemelrijck, M., ... Karagiannis, S. N. (2021). Tumor-Infiltrating B Lymphocyte Profiling Identifies IgG-Biased, Clonally Expanded Prognostic Phenotypes in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Research*, *81*(16), 4290–4304. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3773>
- Hu, Q., Hong, Y., Qi, P., Lu, G., Mai, X., Xu, S., He, X., Guo, Y., Gao, L., Jing, Z., Wang, J., Cai, T., & Zhang, Y. (2021). Atlas of breast cancer infiltrated B-lymphocytes revealed by paired single-cell RNA-sequencing and antigen receptor profiling. *Nature Communications*, *12*, 2186. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22300-2>
- Jeng, K.-S., Sheen, I.-S., Leu, C.-M., Tseng, P.-H., & Chang, C.-F. (2020). The Role of Smoothed in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 6863. <https://doi.org/10.3390/ijms21186863>
- Kieffer, Y., Hocine, H. R., Gentric, G., Pelon, F., Bernard, C., Bourachot, B., Lameiras, S., Albergante, L., Bonneau, C., Guyard, A., Tarte, K., Zinovyev, A., Baulande, S., Zalcmán, G., Vincent-Salomon, A., & Mehta-Grigoriou, F. (2020). Single-Cell Analysis Reveals Fibroblast Clusters Linked to Immunotherapy Resistance in Cancer. *Cancer Discovery*, *10*(9), 1330–1351. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1384>
- Kuroda, H., Jamiyan, T., Yamaguchi, R., Kakumoto, A., Abe, A., Harada, O., Enkhbat, B., & Masunaga, A. (2021). Prognostic value of tumor-infiltrating B lymphocytes and

- plasma cells in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 28(4), 904–914. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01227-y>
- Landskroner-Eiger, S., Park, J., Israel, D., Pollard, J. W., & Scherer, P. E. (2010). Morphogenesis of the Developing Mammary Gland: Stage-Dependent Impact of Adipocytes. *Developmental biology*, 344(2), 968–978. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.06.019>
- Lepucki, A., Orlińska, K., Mielczarek-Palacz, A., Kabut, J., Olczyk, P., & Komosińska-Vassev, K. (2022). The Role of Extracellular Matrix Proteins in Breast Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), 1250. <https://doi.org/10.3390/jcm11051250>
- Li, C., Qiu, S., Liu, X., Guo, F., Zhai, J., Li, Z., Deng, L., Ge, L., Qian, H., Yang, L., & Xu, B. (2023). Extracellular matrix-derived mechanical force governs breast cancer cell stemness and quiescence transition through integrin-DDR signaling. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01453-0>
- Li, C.-L., Yang, D., Cao, X., Wang, F., Hong, D.-Y., Wang, J., Shen, X.-C., & Chen, Y. (2017). Fibronectin induces epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer MCF-7 cells via activation of calpain. *Oncology Letters*, 13(5), 3889–3895. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5896>
- Li, J. J., Tsang, J. Y., & Tse, G. M. (2021). Tumor Microenvironment in Breast Cancer—Updates on Therapeutic Implications and Pathologic Assessment. *Cancers*, 13(16), 4233. <https://doi.org/10.3390/cancers13164233>
- Li, Y., Chen, Z., Wu, L., Ye, J., & Tao, W. (2020). Cellular heterogeneity map of diverse immune and stromal phenotypes within breast tumor microenvironment. *PeerJ*, 8, e9478. <https://doi.org/10.7717/peerj.9478>

- Lühr, I., Friedl, A., Overath, T., Tholey, A., Kunze, T., Hilpert, F., Sebens, S., Arnold, N., Rösel, F., Oberg, H.-H., Maass, N., Mundhenke, C., Jonat, W., & Bauer, M. (2012). Mammary fibroblasts regulate morphogenesis of normal and tumorigenic breast epithelial cells by mechanical and paracrine signals. *Cancer Letters*, *325*(2), 175–188. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.06.014>
- O'Brien, J., Martinson, H., Durand-Rougely, C., & Schedin, P. (2012). Macrophages are crucial for epithelial cell death and adipocyte repopulation during mammary gland involution. *Development*, *139*(2), 269–275. <https://doi.org/10.1242/dev.071696>
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. Teoksessa H. N. Mayrovitz (Toim.), *Breast Cancer*. Exon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
- Pal, B., Chen, Y., Vaillant, F., Capaldo, B. D., Joyce, R., Song, X., Bryant, V. L., Penington, J. S., Di Stefano, L., Tubau Ribera, N., Wilcox, S., Mann, G. B., kConFab, Papenfuss, A. T., Lindeman, G. J., Smyth, G. K., & Visvader, J. E. (2021). A single-cell RNA expression atlas of normal, preneoplastic and tumorigenic states in the human breast. *The EMBO Journal*, *40*(11), e107333. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020107333>
- Papanicolaou, M., Parker, A. L., Yam, M., Filipe, E. C., Wu, S. Z., Chitty, J. L., Wyllie, K., Tran, E., Mok, E., Nadalini, A., Skhinas, J. N., Lucas, M. C., Herrmann, D., Nobis, M., Pereira, B. A., Law, A. M. K., Castillo, L., Murphy, K. J., Zaratzian, A., ... Cox, T. R. (2022). Temporal profiling of the breast tumour microenvironment reveals collagen XII as a driver of metastasis. *Nature Communications*, *13*(1), 4587. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32255-7>
- Peuhu, E., Jacquemet, G., Scheele, C. L. G. J., Isomursu, A., Laisne, M.-C., Koskinen, L. M., Paatero, I., Thol, K., Georgiadou, M., Guzmán, C., Koskinen, S., Laiho, A., Elo, L. L.,

- Boström, P., Hartiala, P., Rheenen, J. van, & Ivaska, J. (2022). MYO10-filopodia support basement membranes at pre-invasive tumor boundaries. *Developmental Cell*, 57(20), 2350-2364.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.09.016>
- Risom, T., Glass, D. R., Averbukh, I., Liu, C. C., Baranski, A., Kagel, A., McCaffrey, E. F., Greenwald, N. F., Rivero-Gutiérrez, B., Strand, S. H., Varma, S., Kong, A., Keren, L., Srivastava, S., Zhu, C., Khair, Z., Veis, D. J., Deschryver, K., Vennam, S., ... Angelo, M. (2022). Transition to invasive breast cancer is associated with progressive changes in the structure and composition of tumor stroma. *Cell*, 185(2), 299-310.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.023>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Syöpä 2021 Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta.* (ei pvm.).
- Taguchi, A., Kawana, K., Tomio, K., Yamashita, A., Isobe, Y., Nagasaka, K., Koga, K., Inoue, T., Nishida, H., Kojima, S., Adachi, K., Matsumoto, Y., Arimoto, T., Wada-Hiraike, O., Oda, K., Kang, J. X., Arai, H., Arita, M., Osuga, Y., & Fujii, T. (2014). Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) Is Suppressed by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids In Vitro and In Vivo. *PLoS ONE*, 9(2), e89605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089605>
- Wu, S. Z., Al-Eryani, G., Roden, D. L., Junankar, S., Harvey, K., Andersson, A., Thennavan, A., Wang, C., Torpy, J. R., Bartonicek, N., Wang, T., Larsson, L., Kaczorowski, D., Weisenfeld, N. I., Uytingco, C. R., Chew, J. G., Bent, Z. W., Chan, C.-L., Gnanasambandapillai, V., ... Swarbrick, A. (2021). A single-cell and spatially

resolved atlas of human breast cancers. *Nature Genetics*, 53(9), Article 9.

<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00911-1>

Xiao, W., Zheng, S., Yang, A., Zhang, X., Zou, Y., Tang, H., & Xie, X. (2018). Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: A population-based study. *Cancer Management and Research*, 10, 5329–5338.

<https://doi.org/10.2147/CMAR.S176763>