



**TURUN
YLIOPISTO**

EI-GENEETTISET LÄÄKETOLERANSSIN MEKANISMIT SYÖVÄSSÄ

Teemu Entola

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

10.9.2024

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

Kandidutkielma

Oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Teemu Entola

Otsikko: Ei-geneettiset lääketoleranssin mekanismit syövässä

Ohjaaja: Akatemiatutkija, dosentti Kari Kurppa

Sivumäärä: 21 sivua

Päivämäärä: 10.9.2024

Tiivistelmä

Syöpä on yksi maailman yleisimmistä ja eniten kuolemia aiheuttavista sairauksista. Uudet täsmälääkkeet ovat parantaneet potilaiden ennusteita, mutta uusiakin hoitoja haittaa syövän lääkeresistenssin kehittyminen. Resistenssiä usein edeltää ei-geneettisin mekanismein kehittyvä lääketoleranssi. Toistuvasti esiintyviä lääketoleranssin mekanismeja ovat solunjakautumisen hidastuminen, metabolian- ja soluidentiteetin muuttuminen sekä syövän mikroympäristön muokkaaminen. Lisäksi syöpäkantasolujen merkitys lääketoleranssin kehitymisessä saa yhä enemmän huomiota.

Syöpäsolut, joille on kehittynyt lääkettä tai hoitoja vastaan toleranssi (eng. drug-tolerant persisters, DTP), kykenevät sietämään lääkkeiden vaikutuksia. Tämä syöpäsolujen ei-geneettinen kyky parantaa sietokykyä lääkkeille perustuu syöpäsolujen plastisuuteen eli kykyyn sopeutua uuteen ympäristöönsä ja muuttaa omaa ilmiänsä ja mikroympäristöään oman selviytymisensä edistämiseksi. Ei-geneettinen lääketoleranssi voi lopulta johtaa palautumattomaksi geneettiseksi resistenssiksi, kun syöpäsolujen geneeissä tapahtuu mutaatioita, jotka johtavat lääkkeen tehon lopulliseen katoamiseen.

Solunjakautumisen hidastuminen on yksi syöpäsolujen keinoista lisätä sietokykyä lääkkeille. Nopea solunjakautuminen altistaa syöpäsoluja lääkkeille, minkä takia nopeasti jakautuviin syöpäsoluihin lääkkeet yleensä tehoavat. DTP-solujen kyky hidastaa solunjakautumista tai jossain tapauksissa pysäyttää solusykli kokonaan ovat tärkeitä keinoja syöpäsolujen selviytymiselle. Jakautumattomat DTP-solut voivat lääkehoitojen lopettamisen jälkeen siirtyä takaisin normaaliin solusykliin, mikä voi aiheuttaa syövän uusiutumisen.

Syöpähoitojen aikana DTP-soluissa tapahtuu myös metabolian muutoksia. Normaalisti syöpäsolut hyödyntävät energianlähteenään glukoosia, mutta DTP-solut minimoivat glukoosin sisäänottoa, sekä hyödyntävät energia-aineenvaihdunnassaan glykolyysin sijasta oksidatiivista fosforylaatiota. Lisäksi rasvahappojen hyödyntäminen, niiden β -oksidatio ja autofagia edesauttavat siirtymistä oksidatiiviseen fosforylaatioon.

Yksi lääketoleranssin mekanismeista on soluidentiteetin muuttuminen, joka jaetaan epiteelimesenkyymi-siirtymään (EMT) ja hoidon aiheuttamaan solumuuntumiseen eli transdifferentiaatioon. Ne ovat usean syöpätyypin keino piiloutua/väistää lääkkeiden vaikutuksia. EMT:ssä DTP-solut

muuttuvat vähitellen epiteliaalisesta solutyypistä mesenkymaaliseen solutyypiin, mikä lisää useiden solusalpaajien ja täsmälääkkeiden lääketoleranssia. Solumuuntumisessa solu muuttaa identiteettinsä esimerkiksi epiteliaalisesta solutyypistä neuroendokriiniseen solutyypiin, ja näin välttää kohdennettujen lääkehoitojen vaikutuksen. DTP-solut pystyvät myös valjastamaan syövän mikroympäristön fibroblastit (CAF) ja makrofagit (TAM) tuottamaan sytokiineja, kemokiineja ja muokkaamaan soluväliainetta, jotka lisäävät syöpäsolujen selviytymistä lääkehoitojen aikana.

Lääketoleranssin mekanismeihin kohdennetuilla lääkkeillä voitaisiin estää ensisijaiseen lääkkeeseen kehittyvää lääketoleranssia ja -resistenssiä, sekä mahdollista syövän uusiutumista. Uusilla lääketoleranssin mekanismeihin kohdennetuilla hoidoilla voitaisiin myös parantaa alkuperäisen lääkkeen tehoa ja vaikutusaikaa. Mekanismin tutkiminen vaatii vielä paljon tutkimustyötä, sillä kliinisesti merkittäviä syövän lääketoleranssiin kohdennettuja hoitoja ei olla vielä pystytty kehittämään.

Avainsanat: Lääketoleranssi, lääkeresistenssi, DTP, syövän uusiutuminen

1	Johdanto	5
2	Ei-geneettiset lääketoleranssin mekanismit	7
2.1	Solunjakautumisen hidastumisen mekanismit	7
2.1.1	Solusyklin hidastuminen	7
2.1.2	Solusyklin pysähtyminen	8
2.2	Syöpäsolujen metabolisen sopeutumisen mekanismit	9
2.2.1	Mitokondrion toiminnan muutokset.....	9
2.2.2	Rasvahappojen β -oksidaatio ja autofagia	10
2.3	Soludentiteetin muuttumisen mekanismit	11
2.3.1	Epiteeli-mesenkyymi-siirtymä	12
2.3.2	Hoidon aiheuttama solumuuntuminen	13
2.3.2.1	Melanooma	13
2.3.2.2	Basaliooma	14
2.3.2.3	Ei-pienisolainen keuhkosityöpä	14
2.3.2.4	Kastraatioresistenssi eturauhassyöpä	15
2.4	Mikroympäristön muuttuminen osa lääketoleranssia	16
2.4.1	Syöpään liittyvät fibroblastit	16
2.4.2	Syöpään liittyvät makrofagit.....	17
2.5	Syöpäkantasolujen lääketoleranssin mekanismit	18
3	Lääkekehitys lääketoleranssia vastaan	20
3.1	Yhdistelmähoito	20
3.1.1	Solunjakautumisen hidastuminen.....	20
3.1.2	Metabolian muuttuminen	21
3.1.3	Soludentiteetin muuttuminen	21
3.1.4	Mikroympäristön muuttuminen	22
3.2	Adaptiivinen hoito	23
4	Päätelmät ja tulevaisuuden näkymät	25

1 Johdanto

Syöpä on yksi maailman yleisimmistä ja eniten kuolemia aiheuttavista sairauksista. Vuonna 2022 syöpään sairastui lähes 20 miljoonaa ja kuoli melkein 10 miljoonaa ihmistä (Cancer Today 2024). Syövän pitkäaikainen tutkimus on johtanut useisiin eri lääkkeisiin ja hoitoihin, kuten esimerkiksi leikkaus, kemoterapia, hormoni- ja immunoterapia, sekä täsmälääkkeet. Leikkaus ja kemoterapia ovat yleisin hoitomuoto useissa syöpätyypeissä laajakirjoisen tehonsa takia. Uudet täsmälääkkeet ja hoitomuodot yleensä vaikuttavat vain yhteen proteiiniin, joka tekee niistä kapeakirjoisempia, mutta samalla paremmin siedettyjä. Uusien hoitomuotojen avulla potilaiden ennusteet ovat parantuneet, mutta näidenkin hoitojen teho katoaa lopulta syövän lääketoleranssin ja -resistenssin kehittymisen myötä (Shen, Vagner, ja Robert 2020). Syövän lääkeresistenssin kehittyminen onkin yksi isoimmista haasteista syöpäpotilaiden hoidossa.

Syövän lääkeresistenssi voidaan jakaa ei-geneettiseen lääketoleranssiin ja geneettiseen lääkeresistenssiin. Geneettinen lääkeresistenssi voi johtua syövän geneettisestä heterogeenisyydestä, jonka seurauksena lääkehoidot tehoavat yleensä suurimpaan osaan syöpäsoluista, mutta osa soluista selviytyvät (Boumahdi ja de Sauvage 2020). Syöpä siis pienenee, mutta geneettisesti resistentit syöpäsolut jäävät henkiin ja lopulta solupopulaatio, jota kutsutaan myös nimellä minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease, MRD), johtaa syövän uusiutumiseen (Roesch ym. 2013). Ei-geneettinen lääketoleranssi on syöpäsolujen kehittämä ominaisuus, jolla ne lisäävät sietokykyään syöpälääkkeille ja -hoidoille. Syöpäsolut, joille on kehittynyt lääkkeitä tai hoitoja vastaan toleranssia (engl. drug-tolerant persisters, DTP), kykenevät sietämään lääkkeiden vaikutuksia. Tämä perustuu muun muassa syöpäsolujen plastisuuteen eli kykyyn sopeutua uuteen ympäristöönsä ja muuttaa omaa ilmiänsä tai mikroympäristöään oman selviytymisensä ja kasvunsa edistämiseksi (Boumahdi ja de Sauvage 2020). Ei-geneettinen lääketoleranssi voi lopulta johtaa geneettiseen resistenssiin, kun syöpäsolujen geneissä tapahtuu mutaatioita, jotka tehostavat entisestään lääkkeen tai lääkkeiden sietokykyä. Uudet mutaatioiden aiheuttamat lääkeresistenssin ominaisuudet rikastuvat syöpäsolupopulaatiossa, josta lopulta kasvaa uusi yhdelle tai useammalle lääkkeelle resistentti kasvain. (Boumahdi ja de Sauvage 2020; Ramirez ym. 2016).

Ei-geneettinen lääketoleranssi on reversiibeli eli palautuva tila, joka voi muuttua ympäristön muuttuessa. On siis huomattu, että lääkettä sietävät DTP-solut palaavat takaisin lääkkeelle herkistyneeseen tilaan lääkehoidon lopettamisen jälkeen. (Kurata ym. 2004; Yano ym. 2005).

Tämä on vahvistanut hypoteesin siitä, että kehittynyt lääketoleranssi on väliaikainen tila, joka voidaan tarvittaessa kytkeä päälle ja poistaa lääkehoidon lopettamisen jälkeen. Toisaalta pitkään jatkunut hoito samalla lääkkeellä on johtanut irreversiibeliin eli ei-palautuvaan geneettiseen lääkeresistenssiin, jossa lääkkeen väliaikainen lopettaminen ei vaikuta solujen uudelleenherkistymiseen lääkkeelle, vaan resistentti populaatio jatkaa kasvuaan (Hata ym. 2016).

Lääketoleranssin ja -resistenssin kehittyminen on yksi isoimmista globaaleista ongelmista syövän hoidossa. Syövän lääkeresistenssi usein johtaa syövän uusiutumiseen ja potilaan menehtymiseen, jonka takia lääketoleranssin ja -resistenssin mekanismien tutkiminen on erittäin tärkeää ja ajankohtaista uusien hoitomuotojen ja lääkkeiden kehittämisen, sekä jo olemassa olevien lääkkeiden parantamista varten.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan yleisesti syöpien ei-geneettisiä lääketoleranssin mekanismeja, jotka aiheutuvat eri lääkkeitä ja hoidoista. Mekanismit toistuvat useissa syöpätyypeissä, jonka takia tutkielmassa esiintyy useita syöpätyyppejä. Lisäksi tarkastellaan syöpäkantasolujen roolia lääketoleranssin kehittämisessä, sekä lääketoleranssin mekanismeihin liittyviä tekijöitä, jotka voisivat olla potentiaalisia lääkekehityskohteita. Merkittäviä ei-geneettisiä lääketoleranssin mekanismeja ovat solunjakautumisen hidastuminen, metabolian muuttuminen, solulentiteetin muuttuminen ja syövän mikroympäristön muokkaus.

2 Ei-geneettiset lääketoleranssin mekanismit

Pitkäaikaista syövän lääkehoitoa vaikeuttaa sen kehittämä lääketoleranssi ja -resistenssi. Lääketoleranssi kehittyy ei-geneettisillä mekanismeilla, kun taas lääkeresistenssi vaatii lääkkeiden vastustuskykyä lisääviä mutaatioita. Useat syöpätyypit omaavat samoja ei-geneettisiä lääketoleranssin mekanismeja, mutta molekyyllitasolla mekanismit eri syöpätyyppien välillä saattavat erota toisistaan. Syöville on lukuisia ei-geneettisiä mekanismeja, joilla ne lisäävät lääkkeiden ja hoitojen sietokykyä, mutta merkittävimmät mekanismit, jotka esitetään tässä luvussa ovat solunjakautumisen hidastuminen, metabolian muuttuminen, soluidentiteetin muuttuminen ja mikroympäristön muuttuminen. Lisäksi tarkastellaan syöpäkantasolujen roolia näissä lääketoleranssin mekanismeissa.

2.1 Solunjakautumisen hidastumisen mekanismit

Normaalisti syöpäsolujen jakautuminen on nopeaa ja kontrolloimatonta. Kun alkuperäisestä kudoksesta erilaistuneet syöpäsolut alkavat muodostaa omaa solupopulaatiota, ne eivät reagoi omiin tai ympärillä olevien solujen kasvua ja solunjakautumista rajoittaviin signaaleihin. Nopea solunjakautuminen on kuitenkin lääkkeille altistava tekijä, jonka takia syöpäsolut alkavat hidastamaan omaa solusykliään hoitojen seurauksena (Shen ym. 2020). Syöpäsolujen kyky hidastaa solunjakautumista tai jossain tapauksissa pysäyttää solusykli kokonaan ovat tärkeitä keinoja syöpäsolujen selviytymiselle syöpähoitojen aikana (Basu ym. 2022). Tässä luvussa esitetään solunjakautumisen hidastuminen ja solusyklin pysähtyminen lääketoleranssin mekanismina, sekä näihin muutoksiin johtavia tekijöitä.

2.1.1 Solusyklin hidastuminen

Useissa syöpätyypeissä on havaittu epigeneettistä uudelleenohjelmointia, mikä johtaa syöpäsolujen solusyklin hidastumiseen (K.-X. Song, Wang, ja Huang 2023). Syöpää hoidettaessa solunjakautumista estävillä lääkkeillä, kuten kemoterapialla, nopeasti jakautuvat solut kuolevat, mutta osa syöpäsoluista kehittää mekanismeja, joilla ne hidastavat solusykliään ja selviytyvät hoidoista nopeasti jakautuvia soluja paremmin (Liau ym. 2017; Shiokawa ym. 2020). Lääkkeillä aiheutetuilla hitaasti jakautuvilla syöpäsolulinjoilla on huomattu olevan eriävä solunjakautumiseen liittyvien geenien ilmentymisen profiili verrattuna nopeasti

jakautuviin syöpäsolulinjoihin. Lisäksi hitaasti jakautuvien syöpäsolujen geenien ilmentymisen profiili on huomattu olevan yhtenäinen useissa syöpätyypeissä. (Puig ym. 2018). Tästä voidaan päätellä, että useat syöpätyypit todennäköisesti hyödyntävät samoja mekanismeja solunjakautumisen hidastamiseen.

Mekanismit solunjakautumisen hidastumiseen perustuvat pääasiassa epigeneettiseen säätelyyn. Useiden histonidemetylaasi-perheiden KDM3, KDM5 ja KDM6 yli-ilmentyminen on huomattu johtavan syöpäsolujen hitaasti jakautuvaan tilaan (Sharma ym. 2010). Esimerkiksi, kun aivoista eristettyjä glioblastoomasoluja altistettiin tyrosiinikinaasi-inhibiittorille (TKI), solujen histonidemetylaasien 6A ja 6B (KDM6A/B) ilmentyminen lisääntyivät (Liau ym. 2017). Myös melanomassa histonidemetylaasien on huomattu olevan tärkeässä asemassa lääketoleranssin ja hitaasti jakautuvien solujen kehittämisessä. Tässä tutkimuksessa melanoomasolut herkistyivät yhden tai useamman lääkkeen yhdistelmälle, kun melanoomasolujen KDM5B-geeni hiljennettiin, mutta tolerantti kanta, jossa KDM5B on yli-ilmentynyt, selviytyi paremmin (Ravindran Menon ym. 2015). Näiden tutkimusten perusteella on todennäköistä, että histonidemetylaasien yli-ilmentyminen on yksi mekanismeista, joilla DTP-solut lisäävät hitaasti jakautumisen tilaa, sekä lääketoleranssia.

Toinen esimerkki syöpäsolujen solunsisäisestä tavasta hidastaa solusykliä on DNA-oksidaatio (Puig ym. 2018). Tutkimuksessa huomattiin paksusuolen syövän, glioblastooman ja melanooman hitaasti jakautuvista soluista merkittävä Tet metyylyisytyosiinidioksigenaasi 2:n (TET2) ilmentyminen. TET2 on entsyymi, joka hapettaa DNA:n 5-metyyliisytosiinin 5-hydroksimetyyliisytosiiniksi. Oksaliplatiinihoito ei tehonnut näihin hitaasti jakautuviin soluihin yhtä hyvin verrattuna samojen solulinjojen soluihin, joista TET2 oli poistettu. (Puig ym. 2018). TET2-entsyymin ilmentyminen sai siis aikaan kemoterapiatoleranssia, mikä edelleen osoittaa hitaasti jakautuvien solujen kilpailuedusta verrattuna normaalisti jakautuviin syöpäsoluihin.

2.1.2 Solusyklin pysähtyminen

Syöpähoitojen seurauksena kehittyvät DTP-solut voivat lisätä lääketoleranssia myös pysäyttämällä solunjakautumisen kokonaan siirtymällä solusyklin G0-vaiheeseen (Wiecek ym. 2023). Esimerkiksi radio- ja kemoterapialla vaikutetaan pääasiassa solusyklin S- ja G2/M-vaiheisiin, joten G0-vaiheen DTP-solut ovat suojassa näiden hoitojen solukuolemaa aiheuttavilta vaikutuksilta. Kuitenkin syöpähoitojen lopetettaessa lepotilassa olevat syöpäsolut

mukautuvat uuteen lääkkeettömään ympäristöön ja voivat siirtyä takaisin normaaliin solusykliin ja aiheuttaa syövän uusiutumisen (Wiecek ym. 2023).

Syöpähoitoja sietävät solut pystyvät siirtymään myös palautumattomaan solusyklin pysähtymisen tilaan, jota kutsutaan senesenssiksi. Myös senesenssin syöpäsolut kestävät syöpähoitoja paremmin verrattuna normaaleihin, nopeasti jakautuviin syöpäsoluihin (Sabisz ja Skladanowski 2009). Lääkkeiden lopettamisen jälkeen, solut eivät kuitenkaan kykene siirtymään takaisin normaaliin solusykliin samalla tavalla, kuten G0-vaiheen lepotilassa olevat syöpäsolut, vaan solut voivat viipyä senesenssitilassa pitkiäkin aikoja. Muutokset syövän mikroympäristössä, epigeneettiset muutokset, sekä mutaatiot ovat mahdollisia mekanismeja, joilla senesenssitilan solut voivat siirtyä takaisin normaaliin solusykliin ja aiheuttaa syövän uusiutumisen (Cardoso ja Curigliano 2018; De Conti, Dias, ja Bernards 2021; Milanovic ym. 2018).

2.2 Syöpäsolujen metabolisen sopeutumisen mekanismit

Syöpähoitojen aikana syöpäsolut muuttavat omaa metaboliaansa parantaakseen selviytymistä syöpähoidoista (Shen ym. 2020). Normaalisti syöpäsolut kuluttavat runsaasti glukoosia ja hyödyntävät energia-aineenvaihdunnassaan glykolyysiä. Glykolyysillä tuotetaan suuria määriä laktaattia ja määrällisesti vähän adenosiinitrifosfaattia (ATP). Suurta laktaatin määrää hyödynnetään makromolekyylien tuottoon, joka on hyödyksi nopeasti jakautuville syöpäsoluille (Yang ym. 2024). Kuitenkin syöpäsolujen siirtyessä syöpähoitoja sietävään DTP-tilaan, ne yleensä vähentävät glukoosin sisäänottoa, muuttavat energia-aineenvaihduntansa oksidatiiviseen fosforylaatioon (OXPHOS), hyödyntävät autofagiaa ja vapaiden rasvahappojen β -oksideaatiota (Shen ym. 2020). Tässä luvussa esitetään tärkeimpiä metabolian toiminnan muutoksia, sekä muutoksiin johtavia mekanismeja, jotka lisäävät syöpäsolujen lääketoleranssia.

2.2.1 Mitokondrion toiminnan muutokset

Lääkehoidon aikana syöpäsolut muokkaavat metaboliaansa mitokondrion toiminnan muutoksilla (Shen ym. 2020). Vaikka Warburgin efektin mukaan syöpäsolut käyttävät anaerobista glykolyysiä niiden pääasiallisena energia-aineenvaihduntana, DTP-solut

hyödyntävät oksidatiivista fosforylaatiota (Shen ym. 2020). Esimerkiksi Kras^{G12E}-mutatoidussa haimasyövän analyyseissä huomattiin, että hoidoista selviytyvät syöpäsolut ilmensivät merkittävästi geenejä, jotka liittyvät oksidatiiviseen fosforylaatioon. Lisäksi näiden resistenttien solujen hoito OXPHOS:n estäjällä heikensi solujen selviytymistä. (Viale ym. 2014). Oksidatiivisen fosforylaation lisäystä tavataan myös muissa syöpätyypeissä, kuten multiresistentissä melanoomassa, jossa oksidatiiviseen fosforylaatioon liittyvien geenien ilmentyminen oli lisääntynyt ja glykolyysiin liittyvien geenien ilmentyminen laskenut syöpähoitojen seurauksena (Roesch ym. 2013). Edellä mainituista esimerkeistä voidaan todeta, että siirtyminen glykolyysistä oksidatiiviseen fosforylaatioon mahdollisesti lisää syöpäsolujen lääketoleranssia. Vaikka useiden syöpätyyppien tolerantit solut lisäävät oksidatiivista fosforylaatiota (Zhao ym. 2022), on myös poikkeuksia. Esimerkiksi hiiren Eμ-myc-lymfooman DTP-solut lisäsivät glukoosin kulutustaan ja glukoosikuljettimien määrää, sekä glykolyyttisten entsyymien ilmentyminen kasvoi kemoterapian jälkeen (Dörr ym. 2013).

Koska DTP-solut tavallisesti lisäävät oksidatiivista fosforylaatiota, lisääntyvät solulimassa myös reaktiiviset happiradikaalit (ROS), kuten vetyperoksidi H₂O₂ (Roesch ym. 2013). Lisääntyneet soluliman ROS-molekyylit nostavat DTP-solujen oksidatiivista stressiä, joka voi johtaa solujen ferroptosiin, joka on yksi solukuoleman muodoista. Useiden syöpätyyppien DTP-solujen on kuitenkin huomattu pystyvän kompensoimaan oksidatiivista stressiä lisääntyneillä antioksidatiivisilla mekanismeilla (Hangauer ym. 2017). Yksi antioksidatiivisista mekanismeista on glutationiperoksidaasi 4:n (GPX4) lisääntyminen DTP-soluissa. Se neutraloi reaktiivisia happiradikaaleja ja näin suojelee DTP-soluja ferroptoiselta vasteelta oksidatiivisen stressin aikana. (Viswanathan ym. 2017).

2.2.2 Rasvahappojen β-oksidaatio ja autofagia

Muut merkittävät muutokset metaboliassa, joilla syöpäsolut lisäävät lääketoleranssia ovat lisääntynyt rasvahappojen β-oksidaatio sekä autofagia (Shen ym. 2020). Vähentyneen glukoosin sisäänoton ja vähentyneen laktaatin tuoton seurauksena solut alkavat hyödyntämään vaihtoehtoisia ravintoaineita, kuten rasvahappoja (Shen ym. 2020). Rasvahappojen lisääntynyt soluun otto on huomattu esimerkiksi täsmäläkkeille resistentteissä kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä ja melanoomassa, jossa rasvahappokuljettaja CD36 on yli-ilmentynyt (Aloia ym. 2019; Feng ym. 2019). Rasvahappojen β-oksidaatiosta tiedetään, että se lisää muun muassa

asetyylikoentsyymi A:n määrää (Talley ja Mohiuddin 2024), jota voidaan hyödyntää oksidatiiviseen fosforylaatioon ja näin lisätä lääketoleranssia.

Myös autofagia lisää syöpäsolujen lääketoleranssia. Autofagia on solunsisäinen prosessi, jolla solut hajottavat omia makromolekyylejään ja soluelimiään, ja kierrättävät näistä saatavia molekyylejä homeostaasia ylläpitäviin toimintoihin, sekä energian tuotantoon (Li ym. 2019). Syövän lääkehoitojen seurauksena syöpäsolujen autofagia lisääntyy, joka johtaa muun muassa lisääntyneeseen oksidatiiviseen fosforylaatioon (Lue ym. 2017). Yleisesti autofagia auttaa syöpäsoluja selviytymään hapettomissa olosuhteissa, sekä metabolisen stressin aikana, jotka voivat aiheutua esimerkiksi kemoterapiasta (Li ym. 2019). Näin syöpäsolut pystyvät pysymään hitaasti jakautuvassa tilassa kilpailematta ravintoaineista. Autofagia on myös liitetty solukuolemaa estävään mekanismiin, jossa se estää solukuolemaa TKI-estäjän vaikutuksesta (Han ym. 2011). Autofagia on kuitenkin kaksiteräinen miekka. Vaikka autofagia auttaa DTP-soluja selviämään lääkkeiden soluja tuhoavilta vaikutuksilta, liiallinen autofagian aktivaatio voi herkistää syöpäsoluja lääkkeiden vaikutuksille ja johtaa ohjelmoituun solukuolemaan (Zhuang ym. 2016).

2.3 Soludentiteetin muuttumisen mekanismit

Soludentiteetin muuttuminen on myös yksi syöpäsolujen lääketoleranssin mekanismeista (Boumahdi ja de Sauvage 2020). Soludentiteetin muuttumiseen liitetään yleensä termi plastisiteetti, joka kertoo syöpäsolujen parantuneesta kyvystä mukautua muuttuviin ympäristöolosuhteisiin. Syöpäsolut pystyvät muuttamaan omaa fenotyyppiään eli ilmiänsuaan muuttamatta genotyyppiään eli perimäänsä. Syöpäsolut siis pystyvät yhdellä genomilla siirtymään useiden fenotyyppien välillä ja näin vaikeuttaa lääkehoitojen tehokkuutta (Boumahdi ja de Sauvage 2020). Syöpäsolujen korkea plastisuus on yksi suurimpia sopeutumisen mekanismeja ulkoisia hyökkäyksiä, kuten syöpähoitoja vastaan. Korkeaan plastisuuteen ja lääketoleranssiin liittyvät muun muassa DTP-solujen soludentiteetin muutokset, joita ovat epiteeli-mesenkyymi-siirtymä (EMT) ja hoitoon liittyvä solumuuntuminen eli transdifferentiaatio (eng. treatment-induced transdifferentiation) (Shen ym. 2020). Tässä luvussa esitellään EMT:n ja hoitoon liittyvän solumuuntumisen vaikutukset lääketoleranssiin, sekä edellä mainittuihin mekanismeihin johtavia tekijöitä.

2.3.1 Epiteeli-mesenkyyymi-siirtymä

Suurin osa syöivistä saa alkunsa epiteliallisista soluista ja siten luokitellaan epiteliallisiksi syöviksi. Näiden syöpien hoitoa vaikeuttaa prosessi nimeltä epiteeli-mesenkyyymi-siirtymä, (eng. epithelial–mesenchymal transition, EMT). EMT on solunsisäinen ohjelmoituminen, jonka avulla solu muuttaa ilmiänsä. EMT:ssä solu vähitellen muuttuu epiteliallisesta solutyypistä mesenkymaaliseen solutyypiksi. Eitelialliset piirteet, kuten solu-soluliitokset, apikaalinen-basaalinen-polariteetti, sekä epiteliallisten geenien ilmentyminen katoavat. Samalla mesenkymaalisia piirteitä, kuten minimaaliset soluliitokset ja vimentiniin ilmentyminen lisääntyvät, sekä solun polariteetti ja morfologia muuttuu fibroblastin kaltaiseksi. (Shibue ja Weinberg 2017). Kuitenkaan siirtymä ei aina ole täydellistä, vaan DTP-solut voivat ilmentää myös jotain epiteliallisen ja mesenkymaalisen solutyypin välimuotoa (engl. hybrid EMT) (Fustaino ym. 2017). EMT:n avulla syöpäsolut pystyvät erityisesti ehkäisemään sellaisten lääkkeiden vaikutuksia, jotka kohdentuvat epiteliallisiin syöpäsoluihin, kuten esimerkiksi epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (engl. epidermal growth factor reseptor, EGFR) estäjien, verisuonten endoteelikasvutekijän (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) estäjien ja MNNG HOS transformoiva geenin (engl. MNNG HOS transforming gene, MET) estäjien ehkäisemiseen (Shibue ja Weinberg 2017). EMT ei lisää vain kohdennettujen hoitojen toleranssia vaan myös kemoterapian toleranssia. EMT:n seurauksena mesenkymaalista solutyypiksi ilmentävät DTP-solut lisäävät efflux-proteiineja solukalvoilla (Saxena ym. 2011). Ne pumppaavat solusalpaajia ulos solusta, mikä on yksi monilääkeresistenssien syöpien ominaisuuksista (Choi 2005). EMT:n avulla syöpäsolut alkavat hyödyntämään myös vaihtoehtoisia signalointiteitä, joilla ne lisäävät muun muassa solukuolemaa estäviä mekanismeja ja kiertävät täsmälääkkeiden vaikutuksia (Wu ym. 2005).

Syöpähoidon aloittama EMT-prosessin käynnistymisestä oletettavasti vastaa EMT:hen johtavat transkriptiotekijät (engl. EMT-induced transcription factor, EMT-TF) (Craene ja Berx 2013). Nämä EMT-TF:t estävät epiteliallisen solutyypin soluliitosproteiinien tuoton. Samaan aikaan ne lisäävät mesenkymaalisen solutyypin proteiinien tuottoa. (Craene ja Berx 2013). Muun muassa nämä muutokset solujen geenien ilmentymisessä ovat oletettavasti osa EMT:hen johtavaa solutyypin muuttumista. Lisäksi monet syöpäsolujen ulkoiset ärsykkeet ja niiden kautta käynnistyvät solunsisäiset signalointireitit ovat yhdistetty EMT:n syntymiseen. Muun muassa transformoiva kasvutekijä beetan (engl. transforming growth factor beta, TGF β) signalointi on havaittu edistävän EMT:n kehittymistä ja sitä kautta lisäävän DTP-solujen

selviytymistä sisplatiinihoidosta vähentämällä solunjakautumista ja lisäämällä glutationin aineenvaihduntaa (Oshimori, Oristian, ja Fuchs 2015).

EMT:tä ei esiinny vain syöpäsoluilla vaan se on peräisin sikiönkehityksestä, jossa muun muassa pluripotentit eli monikykyiset kantasolut erilaistuvat ja pääsevät siirtymään kohdekudoksiinsa, jossa ne erilaistuvat kudoksen varsinaiseksi soluksi (Baum, Settleman, ja Quinlan 2008). Myös syöpäsolut hyödyntävät samaa taktiikkaa etäpesäkkeiden lähettämässä (Shibue ja Weinberg 2017). EMT ei siis lisää vain syöpäsolujen lääketoleranssia, vaan tehostaa myös syöpäsolujen invasiivisuutta, sekä etäpesäkkeiden lähettämisen kykyä. Tämän takia EMT:n uskotaan lisäävän usean syöpätyypin pahanlaatuisuutta, sekä laskevan potilaiden ennustetta (Tanaka ym. 2013).

2.3.2 Hoidon aiheuttama solumuuntuminen

Hoidon aiheuttama solumuuntuminen eli transdifferentiaatio on toinen soluidentiteetin muuttumisen mekanismi. Useissa syöpätyypeissä on osoitettu tapahtuvan solulinjojen ja solutyypien muuttumista kohdennettujen hoitojen seurauksena (Boumahdi ja de Sauvage 2020). Transdifferentiaatio on syöpäsolujen mekanismi, jossa solumuuntumisen seurauksena syöpäsolut aktivoivat vaihtoehtoisia signalointireittejä ja näin ”piiloutuvat” niihin kohdennetuilta hoidoilta. Tämä hoidon aiheuttama solumuuntuminen lisää lääketoleranssia ja huonontaa potilaiden ennustetta. (Shen ym. 2020). Tässä luvussa esitetään neljän syöpätyypin hoidon aiheuttama solumuuntumisen mekanismi ja vaikutukset lääketoleranssiin.

2.3.2.1 Melanooma

Metastaattisen melanooman hoitoja hankaloittaa hoitoihin ja lääkkeisiin kehittyvä resistenssi. Melanoomasoluja pidetään erittäin plastisina, joten ne mukautuvat nopeasti muuttuviin ympäristöihin (Arozarena ja Wellbrock 2019). Noin puolessa melanoomista tavataan mutaatio BRAF (engl. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) -geenissä, joka aktivoi MAPK (engl. mitogen activated protein kinase) -signalointia. MAPK-signalointia vastaan kehitetyt täsmälääkkeet toimivat aluksi tehokkaasti, mutta lopulta joutuvat melanoomasolujen kehittämän lääketoleranssin kohteeksi. (Arozarena ja Wellbrock 2019). Esimerkiksi MAPK-

estäjähoidon seurauksena resistentit kannat alkoivat ilmentämään matalaa MITF (engl. melanoma inducing transcription factor) -signalointia ja samalla korkeaa NF- κ B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) -signalointia (Konieczkowski ym. 2014), mikä on yhdistetty syöpäkantasolujen kehittymiseen ja lääketoleranssiin (Rinkenbaugh ja Baldwin 2016). Kohdennettujen hoitojen seurauksena melanoomasolujen on todettu muuttuvan kohti hermostopienen kaltaisiksi (engl. neural crest stem cell, NCSC) soluiksi, minkä seurauksena hoitojen teho laskee (Müller ym. 2014). NCSC:n kaltainen tila on yksi neljästä todetusta melanoomasolujen tilasta, jotka voivat vaihdella lääkehoidon aikana. Kuitenkin NCSC-tila on todettu olevan näistä tärkein lääketoleranssia aiheuttava tila. (Rambow ym. 2018).

2.3.2.2 Basaliooma

Basalioomassa on yleensä mutaatioita hedgehog-signalointitiessä, jonka seurauksena signalointitie yliaktivoituu. Kohdennetut hoidot perustuvat tämän signalointitien yliaktivaation estämiseen, johon käytetään smoothed (SMO) -estäjiä (Tay, Teoh, ja Yeo 2018). Kuitenkin aluksi tehokkaan täsmälääkkeen vaste yleensä johtaa lääketoleranssin kehittymiseen ja lääkkeen lopettaminen voi johtaa syövän uusiutumiseen (Tang ym. 2016). Hedgehog-signalointien eston seurauksena basalioomasolut muuttavat soluidentiteettiään karvafollikkelin pullistuman (engl. hair follicle bulge) kaltaisesta solutyypistä interfollikulaarisen epidermisen ja istmuksen (engl. Interfollicular epidermis/ isthmus, IFE/istmus) kaltaisiksi soluiksi, jotka ovat hedgehog-signaloinnin sijaan riippuvaisia Wnt (engl. wingless-related integration site) -signaloinnista (Biehs ym. 2018). Soluidentiteetin muutoksella basalioomasolut pystyvät siis kiertämään täsmälääkkeen vaikutuksen ja selviytyvät kohdennetuista hoidoista.

2.3.2.3 Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

Ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) tyypillisesti nähdään tyrosiinikinaasien yliaktivoitumista, jonka takia täsmälääkehoitona käytetään pääasiassa erilaisia TKI-estäjiä. TKI-lääkkeiden tehokkuutta kuitenkin heikentää syövän solumuuntuminen pienisoluiseksi keuhkosityöväksi (engl. small cell lung cancer, SCLC). (Giaccone ja He 2023). Yhden tutkimuksen mukaan jopa 14 % NSCLC:n tapauksista muuttui SCLC:ksi EGFR-estäjähoidon seurauksena (Sequist ym. 2011). Toistaiseksi tarkkaa mekanismia, kuinka NSCLC muuttuu SCLC:ksi ei vielä tunneta ja sen hoito on osoittautunut

haasteelliseksi vuoden 2020 katsausartikkelin mukaan (Rath, Plangger, ja Hamilton 2020). On myös raportoitu, että NSCLC-solut pystyvät muuttumaan suurisoluisiksi neuroendokriiniseksi syöväksi EGFR-estäjähoidon seurauksena, mikä lisäsi näiden syöpäsolujen selviytymistä kohdennetuista hoidoista (Marcoux ym. 2019). Nämä hoitojen aiheuttamat solumuuntumiset haittaavat ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa ja ovat yksi potilaiden ennustetta laskevia tekijöitä (Ferrer ym. 2019).

2.3.2.4 Kastratioresistenssi eturauhassyöpä

Eturauhassyöpä on vahvasti riippuvainen miessukupuolihormonisignaloinnista (engl. androgen receptor (AR) -mediated signaling), jonka takia ensimmäisen linjan hoito perustuu miessukupuolihormonien erittymisen estämiseen kiveksistä (engl. androgen deprivation therapy, ADT) (Perlmutter ja Lepor 2007). Kuitenkin hoidon jatkuessa eturauhassyövän solut pystyvät jatkamaan kasvuaan kemikaalisesta kastraatiosta huolimatta, mistä tulee nimitys kastraatioresistentti eturauhassyöpä (engl. castration resistant prostate cancer, CRPC). Näiden solujen AR-geeneissä tapahtuu mutaatioita, joilla ne ylläpitävät AR-signaalointia ilman miessukupuolihormoneja. Uuden sukupolven lääkkeet vaikuttavat tähän mekanismiin, jossa ne kilpailevat miesukupuolihormonien kanssa sitoutumisesta AR:ään. (Chandrasekar ym. 2015). Uuden sukupolven lääkkeet ovat olleet tehokkaita, mutta CRPC:t ovat kehittäneet uusia ei-geneettisiä mekanismeja lisätäkseen selviytymistä uusista lääkehoidoista. Yksi mekanismeista on hoidon aiheuttama solumuuntuminen, jossa CRPC-solut muuttuvat neuroendokriiniseksi eturauhassyövän (engl. neuroendocrine prostate cancer, NEPC) soluiksi ja ovat AR:sta riippumattomia. (Boumahdi ja de Sauvage 2020). ADT-hoidon seurauksena CRPC-solut hiljalleen muuttuvat endokriiniseksi eturauhassyövän soluiksi ja ainakin SOX11 (engl. SRY-box transcription factor 11) ja DPYSL5 (engl. dihydropyrimidinase-related protein 5) yli-ilmentymisen ovat johtaneet kastraatioresistenttien eturauhassyöpäsolujen muuttumiseen NEPC-tilaan (Kaarijärvi ym. 2024; Zou ym. 2017). Jopa noin 20 % CRPC-potilaista tavataan neuroendokriinista eturauhassyöpää, joka johtaa lisääntyneeseen lääketoleranssiin (Aggarwal ym. 2018).

2.4 Mikroympäristön muuttuminen osa lääketoleranssia

Mikroympäristön muuttuminen on myös yhteydessä syövän lääketoleranssiin (Shen ym. 2020). Syövän mikroympäristö on hyvin heterogeeninen kokonaisuus, johon ei kuulu pelkästään syöpäsoluja vaan myös fibroblasteja, makrofageja, rasvasoluja ja lymfosyyttejä (Anderson ja Simon 2020). Syövän hoidon aikana solutyypeistä tärkeimmät mikroympäristön muuttumisessa ja lääketoleranssin kehittämisessä ovat oletettavasti syöpään liittyvät fibroblastit (engl. cancer associated fibroblast, CAF) ja syöpään liittyvät makrofagit (engl. tumor associated macrophages, TAM) (Shen ym. 2020). Syöpähoitojen aikana DTP-solut pystyvät uudelleenohjelmoimaan mikroympäristön fibroblastit ja makrofagit tuottamaan niille useita sytokiineja ja kemokiineja, sekä muokkaavat soluväliainetta, mitkä lisäävät DTP-solujen selviytymistä syöpähoidoista (Shen ym. 2020). Tässä luvussa käsitellään CAF:ien ja TAM:ien merkitystä syövän lääketoleranssiin ja lääketoleranssiin johtavia mekanismeja.

2.4.1 Syöpään liittyvät fibroblastit

Fibroblastit ovat normaaleita elimistön sidekudoksen soluja, jotka tuottavat kudoksissa soluväliainetta ja kollageenia. Syövässä syöpäsolut uudelleenohjelmoivat fibroblasteja CAF:ksi. Syövän hoito kemoterapialla johtaa CAF:ien lisääntymiseen syövän mikroympäristössä, mikä lisää syöpäsolujen lääketoleranssia heikentäen kemoterapian tehokkuutta (LI ym. 2016). CAF:t ovat yksi solutyypeistä, jotka tukevat syöpäsolujen selviytymistä tuottamalla useita sytokiineja ja kemokiineja. Yksi CAF:ien tuottamista aineista on hepatosyytin kasvutekijä (engl. hepatocyte growth factor, HGF). HGF lisää muun muassa melanooman, suolistosyövän, glioblastooman ja rintasyövän toleranssia kohdennetuille hoidoille (Straussman ym. 2012). Esimerkiksi melanooman hoito RAF (engl. rapidly accelerated fibrosarcoma) -estäjällä ei toiminut HGF-tuoton seurauksena (Straussman ym. 2012). HGF aktivoi MET-reseptoria, joka aktivoi MEK/ERK- (engl. MAPK/ERK kinase, extracellular signal-regulated kinase) ja PI3K-AKT- (engl. phosphoinositide 3-kinase, protein kinase B) signalointireittejä (Jiang ym. 2011; Villanueva ym. 2010), joiden seurauksena kohdennettu hoito RAF-estäjällä lakkaa tehoamasta. Sama kohdennettu lääkkeen vaikutuksen kierto HGF:llä on tavattu rintasyövän hoidossa, jossa HGF aktivoi MET-reseptorin ja näin kiertää TKI-estäjän soluja tuhoavan vaikutuksen (Watson ym. 2018). CAF:ien tuottama HGF oletettavasti vaikuttaa myös immunoterapiatoleranssiin. HGF houkuttelee syövän mikroympäristöön immuunivasteita hillitseviä neutrofiileja, jotka estävät T-tappajasoluja

vaikuttamasta syöpäsoluihin (Glodde ym. 2017). Kohdennettujen hoitojen lääketoleranssin lisäksi CAF:t vaikuttavat myös kemoterapiatoleranssiin. CAF:t voivat aktivoida syöpäsolujen EMT-TF:t, jotka käynnistävät syöpäsolujen EMT-prosessin ja johtaa lisääntyneeseen syöpäsolujen kemoterapian toleranssiin (Baulida 2017).

CAF:t voivat myös muokata syövän mikroympäristön soluväliainetta, mikä lisää syöpäsolujen selviytymistä lääkehoidoista. Esimerkiksi melanooman BRAF- ja MEK-estäjähoiton seurauksena CAF:t muokkasivat soluväliainetta, mikä aktivoi melanoomasolujen ERK-signalointietä johtaen lisääntyneeseen selviytymiseen BRAF- ja MEK-estäjähoiton aikana (Liu ym. 2022). Väliaineen muokkaaminen voi vaikuttaa oletettavasti myös syöpäsolujen solusyklin pysähtymiseen (Barney ym. 2020), mikä lisää lääketoleranssia. Näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta, että CAF:t ovat tärkeitä soluja DTP-solujen selviytymisen tukemiselle syöpähoitojen aikana.

2.4.2 Syöpään liittyvät makrofagit

Magrofagit ovat elimistön normaaleja puolustussoluja, joiden tehtävänä on huolehtia synnynnäisestä puolustuksesta. Makrofagit voidaan karkeasti jakaa kahteen päätyyppiin M1- ja M2-tyypin makrofageiksi niiden tehtäviensä perusteella. Tyypin M1 makrofagit aktivoituvat normaalisti tulehdusvasteissa ja syövässä osallistuvat syöpäsolujen tuhoamiseen. M2-tyypin makrofagit toimivat pääasiassa tulehduksen jälkeen ja tuottavat tulehdusta lievittäviä sytokiineja ja kemokiineja. Syövän mikroympäristön makrofageja kutsutaan syöpään liittyviksi makrofageiksi (TAM) ja nämä ovat usein M2-tyypin makrofageja. TAM:ien määrä useissa syövässä korreloi huonoon ennusteeseen (Zhang ym. 2012). Syövän kasvun ja syöpähoitojen aikana syöpäsolut uudelleenohjelmoivat M1-tyypin makrofagit tulehdusta lievittäviksi, syöpää edistäviksi M2-tyypin kaltaisiksi makrofageiksi (Bohn ym. 2018) (Niu ym. 2021). Mekanismeja makrofagien uudelleenohjelmoimiseen on useita, mutta esimerkiksi STAT3- ja STAT6-signalointi on osoitettu liittyvän makrofagien muuttumiseen M2-tyypin makrofageiksi (Binnemars-Postma ym. 2018; Mu ym. 2018).

Niin kuin CAF:t myös TAM:t edistävät syöpäsolujen selviytymistä lääkehoidoista tuottamalla useita sytokiineja ja kemokiineja, kuten interleukiini 6 (IL-6), kasvaimen nekrotisoiva tekijä alfaa (engl. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), sekä useita C-C motiivin kemokiiniligandeja (C-C motif chemokine ligand, CCL) (Shen ym. 2020). TAM:ien STAT3-signaloinnin

aktivaatio ja muuttuminen M2-tyypin kaltaisiksi makrofageiksi saavat ne erittämään IL-6 - sytokiinia, mikä on johtanut syöpäkantasolujen lisääntymiseen syövässä (Wan ym. 2014), mikä lisää syövän pahanlaatuisuutta ja hoitoresistenssiä. Myös TAM:ien erittämä TNF- α lisää syöpäsolujen selviytymistä. Keuhkosyövässä TAM:ien erittämä TNF- α lisää muun muassa B-solulymfooma 2:n (engl. B-cell lymphoma 2, BCL-2) ilmentymistä, joka toimii soluissa solukuolemaa vastaisena proteiinina ja täten lisää syöpäsolujen selviytymistä (Wang ym. 2012). Lisäksi TAM:ien TNF- α :n tuotto on huomattu lisäävän melanoomasolujen selviytymistä MAPK-estäjähoidon aikana (Smith ym. 2014). TAM:ien erittämistä kemokiineista CCL2 pystyy aktivoimaan syöpäsolujen PI3K/AKT/mTOR (engl. mammarian target of rapamycin, mTOR) -signalointireittiä, joka estää solukuolemaa ja näin lisää rintasyövän endokriinisten hoitojen resistenssiä (Li ym. 2020).

2.5 Syöpäkantasolujen lääketoleranssin mekanismit

Syöpäkantasolut (engl. cancer stem cell, CSC) omaavat useita lääketoleranssin ja -resistenssin mekanismeja (Phi ym. 2018). Syöpäkantasolut ovat pieni populaatio syövässä ja niiden osuus kasvaimessa syöpätyypin mukaan on 0,02–25 % (Lathia, Liu, ja Matei 2020). Syöpäkantasolujen konseptia tukee CSC:n ja aikuisten kantasolujen ominaisuuksien sekä kantasolumarkkereiden samankaltaisuus (Lathia ym. 2020). Syöpäkantasolut omaavat erinomaisen mukautumiskyvyn muuttuviin ympäristöihin, jonka takia niiden ajatellaan olevan vastuussa lääketoleranssin ja -resistenssin kehittymisestä sekä syövän pitkäaikaisesta selviytymisestä syöpähoidoista (Toledo-Guzmán ym. 2018). Lisäksi CSC:t ovat todennäköisesti tärkeitä soluja käynnistämässä syövän uusiutumista ja etäpesäkkeiden lähettämistä (Galdieri ym. 2021; Marzagalli ym. 2021).

Syöpäkantasolut pystyvät siirtymään jakautuvan tilan ja ei-jakautuvan tilan väleillä, mikä lisää syövän heterogeenisyyttä ja heikentää lääkehoitojen tehokkuutta (Shibue ja Weinberg 2017). Syöpäkantasolut pystyvät siis hoidon seurauksena siirtymään solusyklin G0-vaiheeseen ja hoidon lopettamisen jälkeen siirtymään takaisin normaaliin solusykliin (Chen ym. 2012; Phi ym. 2018). Tutkimukset osoittavat, että myös senesenssillä ja syöpäkantasoluilla on yhteys (Duy ym. 2021; Milanovic ym. 2018). Syöpähoitojen aiheuttama senesenssi voi johtaa syöpäkantasolujen syntymiseen, mutta senesenssiin siirtyminen on myös jo olevien syöpäkantasolujen ominaisuus vastustaa syöpähoitoja (Zhang ym. 2021).

Syöpäkantasolut pystyvät myös muuttamaan omaa metaboliaansa lisätäkseen lääketoleranssia. Normaalisti CSC:t ovat riippuvaisia glykolyysistä normaalien syöpäsolujen tapaan (Kaur ja Bhattacharyya 2021). Kuten luvussa 2.2.1 esitettiin OXPHOS:n lisäys lisää lääketoleranssia ja myös CSC:t lisäävät oksidatiivista fosforylaatiota kemoterapiahoidon aikana (Lee ym. 2017). Lisäksi syöpäkantasolujen lisääntynyt rasvahappojen β -oksidatioon liittyvien geenien ilmentyminen on huomattu olevan yhteydessä kemoterapiatoleranssiin (Chen ym. 2016).

Myös soludentiteetin muuttuminen liittyy vahvasti syövän kantasoluihin. Syövän kantasoluilla on parempi mukautumiskyky muuttuviin ympäristöihin muihin ympärillä oleviin syöpäsoluihin verrattuna (Lathia ym. 2020). Syöpäkantasolut pystyvät halutessaan käynnistämään EMT:n, joka lisää lääkkeiden sietokykyä. Lisäksi ei-syöpäkantasoluilla EMT voi lisätä niiden kantasoluominaisuuksia (Shibue ja Weinberg 2017), joka saattaa johtua siitä, että molempien ulkoasujen eli fenotyyppien muuttumiseen hyödynnetään samoja signaalintireittejä (Loret ym. 2019). Näistä voidaan päätellä, että EMT ja CSC:t ovat vahvasti yhteydessä toisiinsa. Lisäksi myös hoidon aiheuttama soludentiteetin muuttuminen eli transdifferentiaation on huomattu lisäävän syöpäsolujen kantasoluominaisuuksia (Shekhani ym. 2013).

Mikroympäristön solut voivat myös olla yhteydessä syöpäkantasolujen kehittymiseen. Esimerkiksi TAM:t pystyvät käynnistämään syöpäsolujen EMT:n ja sitä kautta aktivoimaan niiden kantasoluominaisuuksia (Li ym. 2017). Lisäksi TAM:ien erittämä IL-6 on huomattu lisäävän syöpäkantasolujen määrää syövässä (Wan ym. 2014), mikä edelleen lisää syövän hoitoresistenssiä. Myös CAF:t voivat aktivoida erittämillään sytokiineilla ja kemokiineilla syöpäsolujen signaalintireittejä, jotka aktivoivat kantasoluominaisuuksia syöpäsoluissa (Zhao ym. 2023). Esimerkiksi CAF:ien erittämät IL-6 ja IL-8 lisäsivät syöpäkantasolujen määrää syövässä, mikä johti lisääntyneeseen kemoterapiatoleranssiin (Su ym. 2018).

3 Lääkekehitys lääketoleranssia vastaan

Syöpäsolujen kehittämä lääketoleranssi ja -resistenssi on tällä hetkellä yksi isoimmista ongelmista syövän hoidossa. Lääkeresistenssi kehittyy yleensä lääketoleranssin kautta, jonka takia mahdollisten lääketoleranssin mekanismien estäminen uusilla lääkkeillä estäisi myös lääkeresistenssin kehittymistä. Syövän lääketoleranssin mekanismeja tutkitaan tällä hetkellä aktiivisesti ja uusia lääkkeitä näitä mekanismeja vastaan pyritään kehittämään. Kuitenkaan vielä tänäkään päivänä kliinisesti merkittäviä lääkkeitä syövän lääketoleranssia ja -resistenssiä vastaan ei olla pystytty kehittämään. Kuitenkin useita potentiaalisia lääkkeitä ja menetelmiä on kehitteillä. Tässä luvussa käsitellään kaksi vaihtoehtoista hoitotapaa syövän lääketoleranssia ja -resistenssiä vastaan. Näitä ovat yhdistelmähoito ja adaptiivinen hoito.

3.1 Yhdistelmähoito

Yhdistelmähoidon tarkoituksena on hyödyntää alkuperäistä lääkettä, kuten esimerkiksi kemoterapiaa tai täsmäläkettä yhdessä uuden lääkkeen kanssa, joka kohdennetaan syövän lääketoleranssin mekanismeihin (X. Song ym. 2023). Näin pystyttäisiin ehkäisemään lääketoleranssin ja -resistenssin kehittymistä, sekä lisätä alkuperäisen lääkkeen tehoa ja vaikutusaikaa. Yhdistelmähoitoa on tutkittu ja testattu useisiin syöpiin ja lääketoleranssin mekanismeihin, joita tarkastellaan tässä luvussa.

3.1.1 Solunjakautumisen hidastuminen

Kuten luvussa 2. todettiin monien syöpätyyppien DTP-solut voivat siirtyä hitaasti jakautuvaan tilaan, joka heikentää muun muassa solujen jakautumista estävien lääkkeiden tehokkuutta. Yksi konsepti olisi estää kohdennetulla hoidolla syöpäsolujen hitaasti jakautuvaan tilaan siirtymistä ja hoitaa näitä nopeasti jakautuvia soluja esimerkiksi kemoterapialla. Syöpähoitojen seurauksena useat syöpätyypit lisäävät histoni demetylaasien ilmentymistä, mikä johtaa syöpäsolujen hitaasti jakautuvaan tilaan (Sharma ym. 2010). Esimerkiksi syöpäsolujen esikäsitely KDM5A-estäjällä ja hoito kemoterapialla laski DTP-solujen lisääntymistä verrattuna vain kemoterapialla hoidettuihin syöpäsoluihin useissa syöpätyypeissä (Vinogradova ym. 2016).

3.1.2 Metabolian muuttuminen

Metabolian muuttuminen on yksi lääketoleranssin mekanismeista, jolla syöpäsolut lisäävät selviytymistään syöpähoidoista. Kuten luvussa 2.2.1 käsiteltiin, metabolian muuttumisen seurauksena lisääntynyt oksidatiivinen fosforylaatio ja sitä kautta lisääntynyt reaktiivisten happiradikaalien tuotanto altistaa DTP-soluja ferroptoottiselle solukuolemalle. DTP-solut ehkäisevät tätä lisäämällä GPX4:ta soluissa. GPX4-estäjällä yhdessä kemoterapian kanssa syöpäsolut pystyttiin tappamaan ja ehkäisemään DTP-solujen lisääntyminen (Hangauer ym. 2017). Myös luvussa 2.2.2 käsiteltyyn autofagiaan kohdistettu lääkehoito herkistää syöpäsoluja alkuperäisille hoidoille, kuten TKI-estäjille (Zhuang ym. 2016). Autofagiaan kohdistettua lääkehoitoa voidaan lähestyä kahdella tavalla. Autofagiaa voidaan joko estää, jolloin yhdessä kemoterapian kanssa syöpäsolut kuolevat apoptoosiin (Luo ym. 2016) tai autofagiaa voidaan yliaktivoida, joka yhdessä kemoterapian kanssa johtaa syöpäsolujen autofagiseen solukuolemaan (Bareford ym. 2011).

3.1.3 Soluidentiteetin muuttuminen

Syöpäsolujen plastisuus on iso ongelma syöpähoidoissa. Syöpäsolut muuttavat fenotyyppiään, jonka avulla ne väistävät ei-kohdennettuja ja kohdennettuja hoitoja. Lääkekehitys EMT:tä vastaan on yksi syöpäsolujen plastisuuteen kohdistetuista hoitomahdollisuuksista. EMT:n kohdistetut hoidot tarjoavat kolmea mahdollisuutta: EMT:n syntymisen estäminen, kohdistettu hoito syöpäsoluihin, joilla esiintyy aktiivisesti EMT-prosessiin liittyviä komponentteja tai palauttamalla EMT:n seurauksena mesenkymaaliset solut takaisin epiteliaalisiksi soluiksi käynnistämällä mesenkyyymi-epiteeli-siirtymä (MET) (Shibue ja Weinberg 2017). Kuten luvussa 2.3.1 käsiteltiin, TGF β -signaalointi on yksi EMT:hen johtavista tekijöistä. Useita TGF β -estäjiä on ollut kehitteillä jo yli kymmenen vuotta (Neuzillet ym. 2015), mutta todellista läpimurtoa näillä lääkkeillä ei olla vielä tehty, joka johtuu TGF β -estämisen moninaisista vaikutuksista syöpäsoluihin (Shibue ja Weinberg 2017). Kohdennettu lääkehoito EMT:n aktiivisia komponentteja vastaan ovat esimerkiksi vimentiiniin ja N-kadheriiniin kohdistaminen, joiden roolia lääketoleranssissa ja etäpesäkkeiden lähettämässä käsiteltiin luvussa 2.2.3. Vimentiinin ja N-kadheriinin kohdistaminen lääkehoidolla on antanut potentiaalisia tuloksia prekliinisissä tutkimuksissa (Tanaka ym. 2010; Thaiparambil ym. 2011),

mutta ne voivat häiritä normaalien mesenkymaalisten solujen, kuten fibroblastien normaalia toimintaa, jonka takia tämä lähestymistapa vaatii vielä paljon jatkotutkimusta. Viimeisenä strategiana vaikuttaa EMT-riippuvaiseen lääketoleranssiin on EMT:n käänteisen prosessin MET:n aktivaatio. Hoitoresistenttien mesenkymaalisten syöpäsolujen MET-aktivaatio herkisti syöpäsoluja kemoterapialle ja täsmälääkkeille *in vitro* (Pattabiraman ym. 2016).

Myös hoidon aiheuttamalle solumuuntumiselle on kehitteillä lääkkeitä useimmille syöville. Melanooma voi muuttua täsmälääkkeiden seurauksena NCSC-soluiksi, jota käsiteltiin luvussa 2.3.2.1. Melanoomasolujen siirtyminen NCSC-tilaan on riippuvainen retinoidi-X-reseptori (RXR) -signaaloinnista, jota estämällä yhdessä BRAF- ja MEK-estäjien kanssa vähentää NCSC-solujen lisääntymistä ja tuottaa paremman hoitovasteen (Rambow ym. 2018). Luvussa 2.3.2.2 käsitellyn basalioman muuttuminen IFE/istmus:n kaltaisiksi soluiksi on riippuvainen Wnt-signaaloinnista. Hedgehog-signaaloinnin estäminen yhdessä Wnt-estäjän kanssa voisi olla mahdollinen basalioman yhdistelmähoito solumuuntumista vastaan (Biehs ym. 2018). Luvussa 2.2.2.4 käsiteltiin kastroatioresistenssin eturauhassyövän hoidon aiheuttaman solujen NEPC-tilaan siirtyminen, joka on yksi lääketoleranssia ja elinajanodotetta laskeva tekijä, johon ei ole kohdennettua hoitoa. NEPC-tilan tutkiminen on käynnissä ja esimerkiksi DPYSL5 ilmentymisen kasvu on korreloinut NEPC-tilaan siirtymistä ja geenin poisto heikensi NEPC-tilaan siirtymistä (Kaarijärvi ym. 2024), jonka takia DPYSL5 voisi olla tulevaisuudessa potentiaalinen lääkekehityskohde.

3.1.4 Mikroympäristön muuttuminen

Myös mikroympäristö vaikuttaa lääketoleranssiin. Yksi tärkeimpiä lääketoleranssia aiheuttavia syövän mikroympäristön soluja ovat CAF:t. Lääketoleranssissa CAF:t vaikuttavat pääasiassa kemoterapiatoleranssiin. Useita CAF:n vaikuttavia lääkkeitä on kehitteillä, jotka vaikuttavat muun muassa CAF:ien määrän vähenemiseen tai vaikuttavat CAF:ien uudelleenohjelmoimiseen takaisin normaaleiksi fibroblasteiksi. (Shah ym. 2022). Ensimmäiseen taktiikkaan pohjautuen yhdistelmähoito kemoterapialla ja kohdentamalla fibroblasteja aktivoivaa proteiinia (engl. fibroblast activating protein, FAP), laski CAF:ien määrää, heikensi syövän kasvua ja paransi selviytymistä hiirissä verrattuna vain kemoterapiahoitoa saaviin hiiriin (LI ym. 2016). Toisen taktiikan mukaan voitaisiin uudelleenohjelmoida jo erilaistuneet CAF:t takaisin normaaleiksi fibroblasteiksi. Yhdessä

tutkimuksessa tämä onnistui NADPH oxidase 4/1 (NOX4/1) -estäjän avulla. Lisäksi CAF:ien uudelleenohjelmoimisen seurauksena syöpäsolut herkistyivät enemmän immunoterapialle. (Ford ym. 2020). Tämä voisi siis olla potentiaalinen yhdistelmähoito tulevaisuudessa.

Toisena tärkeinä lääketoleranssia aiheuttavina syövän mikroympäristön soluina ovat TAM:t. TAM:ja voidaan kohdistaa estämällä makrofagien muuttuminen, muuttamalla syövän mikroympäristön M2-makrofagit takaisin M1-makrofageiksi tai estämällä TAM:ien erittämiä molekyylejä, jotka vaikuttavat syöpäsolujen lääketoleranssiin. STAT3- ja STAT6-signalointireittien aktivaatio saa aikaan makrofagien muuttumisen M2-tyypin makrofageiksi. Näiden signalointireittien estäminen on estänyt makrofagien muuttumista M2-tyypin makrofageiksi (Binnemars-Postma ym. 2018; Mu ym. 2018). Makrofagien muuttumisen esto todennäköisesti häiritsisi syövän kasvamista ja M2-tyypin makrofagien aiheuttamaa lääketoleranssia. Tätä voitaisiin hyödyntää yhdessä alkuperäisen lääkkeen kanssa, mikä parantaisi syöpähoitojen tehokkuutta. Kuten luvussa 2.4.2 esitettiin TAM:ien erittämä TNF- α lisäsi MEK-estäjän lääketoleranssia melanoomassa. TAM:ien erittämää TNF- α erittymistä pystyttiin estämään I κ B kinaasi (IKK) -estäjällä, joka paransi MEK-estäjän tehoa melanoomasoluissa (Smith ym. 2014).

3.2 Adaptiivinen hoito

Syövän jatkuva hoito samalla lääkkeellä todennäköisesti aina johtaa lääketoleranssiin ja resistenttien kantojen kehittymiseen. Tämän takia on kehitetty konsepti adaptiivisesta hoidosta, jossa lääkettä annetaan jaksoittain. Kun syöpähoito aloitetaan, lääkkeille herkät syöpäsolut kuolevat. Samaan aikaan, kun nopeasti jakautuvat solut kuolevat, lääkettä sietäviä DTP-soluja alkaa kehittymään. Kun DTP-solut lisääntyvät, hoitojen anto lopetetaan (engl. drug holiday). Lääkkeen lopettamisen jälkeen lääkettä sietävät syöpäsolut siirtyvät takaisin alkuperäiseen tilaan, jossa ne olivat lääkkeille herkkiä. Tällöin lääkkeen anto voidaan aloittaa uudestaan, kunnes syöpäpopulaatiossa kehittyi uudestaan DTP-soluja. (Zhang ym. 2017). Esimerkiksi anaplastisen suurisoluisen lymfooman jaksottainen ALK (engl. anaplastic lymphoma kinase) -estäjän annostelu yhdessä kemoterapian kanssa johti parempaan hoitovasteeseen ja tapahtumavapaaseen selviytymiseen (Pokorna ym. 2022). Samoin CRPC:n pilottitutkimuksessa adaptiivinen hoito osoittautui paremmaksi vaihtoehdoksi. Jaksottaisessa annostelussa saavutettiin merkittävä parannus hoitovasteen pituuteen. (Zhang ym. 2017).

Samoin BRAF-estäjän jaksottainen annostelu esti resistenttien melanoomasyöpäkantojen syntymisen tutkimuksen aikana verrattuna jatkuvaan annosteluun eläinkokeissa (Thakur ym. 2013). Näistä voidaan todeta, että adaptiivinen hoito voi johtaa parantuneeseen hoitovasteeseen ja antaa lisää aikaa syövän etenemisen osalta. Kuitenkin menetelmässä on vielä ongelmia ja kehittämisen varaa, koska myös tässä syntyvä lääketoleranssi ja -resistenssi haittaa syövän pitkäaikaista hoitoa. Lisäksi kaikissa tutkimuksissa ei olla päästy edellä mainittujen tutkimusten kanssa samoihin tuloksiin. Näissä tutkimuksissa adaptiivinen hoito ei tuottanut parempaa ennustetta potilaissa verrattuna jatkuvaan annosteluun (Algazi ym. 2020; Magnan ym. 2015).

4 Päätelmät ja tulevaisuuden näkymät

Syöpä on yksi vakavimmista ja eniten kuolemia aiheuttavista sairauksista. Syövän pitkäaikaisen tutkimuksen tuloksena syöpään on kehitetty lukuisia lääkkeitä ja hoitoja. Kuitenkin syövän hoidon isoimpana ongelmana on syövän kehittämä lääketoleranssi ja -resistenssi, joka yleensä kehittyy ennemmin tai myöhemmin lähes jokaiselle lääkkeelle. Syöpälääkkeitä on kuitenkin lukuisia, jonka takia yhden lääkkeen tehon loputtua potilaalle voidaan antaa uutta parempaa vastetta tuottava lääke tai lääkkeitä. Syöpälääkkeitä ei kuitenkaan ole loputtomasti, jonka takia pitkään jatkuneen syöpähoidon seurauksena potilaalle ei enää löydy toimivia lääkkeitä. Lääkeresistenssin kehittyminen tapahtuu yleensä lääketoleranssin kautta. Lääkkeen vaikutuksen alaisena syöpäsolut alkavat kehittämään toleranssin mekanismeja, joiden avulla ne alkavat sietämään lääkehoitoja paremmin. Lääketoleranssi ei kuitenkaan tarkoita täyttä vastustuskykyä eli resistenssiä lääkkeille, vaan väliaikaista tilaa, joka voidaan kumota lääkkeen lopettamisella. Jos toleranttien syöpäsolujen lääkehoitoja jatketaan samoilla lääkkeillä pitkään, solujen mutaatioiden seurauksena voi syntyä pysyvästi resistenttejä kantoja. Tämän takia uusien lääkkeiden ja hoitomuotojen kehittäminen syövän lääketoleranssin mekanismeja vastaan on erityisen tärkeää. Näin voitaisiin estää syöpäsolujen sietokyvyn kehittymistä alkuperäisille lääkkeille ja sitä kautta myös estää mahdollisten resistenttien kantojen syntyä ja syövän uusiutumista.

Syöpäsoluissa lääketoleranssia kehittyvät useilla mekanismeilla. Näihin kuuluvat muun muassa solunjakautumisen hidastuminen/pysähtyminen, metabolian muuttuminen, soluidentiteetin muuttuminen sekä syövän mikroympäristön muuttuminen. Mielenkiintoisesti jokaiseen mekanismiin liittyy mahdollisesti syöpäkantasolut. Syöpäkantasolujen erinomainen mukautumiskyky muuttuviin ympäristöihin tekee niistä mestariselviytyjiä syöpähoitojen aikana. Ne pystyvät muuttamaan solunjakautumistaan, metaboliaansa ja soluidentiteettiään parantaakseen selviytymistä muuttuvissa ympäristöissä. Lisäksi syövän mikroympäristön solut voivat lisätä ja ylläpitää syöpäsolujen kantasoluominaisuuksia, mikä edelleen vaikeuttaa syövän kokonaista eliminointia. Tutkielmassa kuvatut DTP-solut siis jakavat paljon samoja ominaisuuksia syöpäkantasolujen kanssa ja saattavat siis vahvasti liittyä syöpäkantasoluihin. Lisäksi on myös muita mekanismeja tutkielman ulkopuolella, joita kuvataan DTP-solujen ominaisuuksiksi, kuten solukuolemaa estävien mekanismien lisääntyminen, parantunut DNA-vauriovaste ja lisääntynyt efflux-proteiinien tuotto solukalvoille (Lei ym. 2023). Myös nämä mekanismit ovat osoitettu liittyvän syöpäkantasoluihin (Phi ym. 2018).

Lääkekehitys syövän kehittämää toleranssin mekanismeja vastaan on osoittautunut haasteelliseksi, ja vielä tänäkään päivänä ei ole onnistuttu kehittämään lääkkeitä, jotka estäisivät täysin toleranssin muodostumisen. Syitä tälle on monia. Syövän suuri mukautumiskyky muuttuviin ympäristöihin on nopeaa ja arvaamatonta. Kun yhtä tai useampaa signaalointireittiä estetään, syöpäsolut kehittävät uusia tapoja kiertää lääkkeiden vaikutuksia ja selviytyvät. Lisäksi lääketoleranssin mekanismit eivät toimi yksinään vaan monesti tapahtuvat yhdessä ja samaan aikaan, joten pelkästään yhden toleranssin mekanismin eliminointi ei todennäköisesti riitä täydelliseen lääketoleranssin estämiseen. Todennäköisesti täytyisi siis kehittää useampia lääkkeitä, joilla yhdessä voitaisiin estää useita toleranssin mekanismeja ja näin estää resistenssin kehittyminen. Tämän avulla voitaisiin parantaa useiden alkuperäisten lääkkeiden tehokkuutta ja vaikutusaikaa. Todennäköisesti täydellistä toleranssin mekanismien eliminointia on mahdotonta tehdä, koska on mahdollista, että syöpä pystyy kehittämään näitäkin tulevaisuuden lääkkeitä vastaan uusia toleranssin ja resistenssin mekanismeja.

Nyt ja tulevaisuudessa täytyy siis jatkaa syövän lääketoleranssin mekanismien tutkimista, sekä etsiä markkereita, joilla voitaisiin ennustaa mahdollisten mekanismien muodostuminen. Tämän avulla lääketoleranssia voitaisiin ennaltaehkäistä lääketoleranssia estävillä lääkkeillä, jolloin alkuperäisen lääkkeen teho kestäisi pidempää. Lisäksi jo toleranssia muodostaville syöville täytyy kehittää uusia hoitoja. Näillä hoidoilla voitaisiin mahdollisesti palauttaa jo lääkkeitä sietävät solut takaisin lääkkeille herkiksi soluiksi, mikä estäisi palautumattoman resistentin kehittymisen. Tällä hetkellä tiedetään, että pelkästään syöpäsolut itsessään eivät aiheuta lääketoleranssia vaan se voi myös olla seurausta syövän mikroympäristön soluista. Näin ollen lääkekehitys lääketoleranssia vastaan ei voi keskittyä vain syöpäsoluihin vaan myös niitä ympäröiviin soluihin. Kaiken lisäksi parempia diagnostimenetelmiä tarvitaan määrittämään lääkehoitojen vastetta syöpään. Tällä hetkellä ei ole mahdollista löytää syöpähoitojen jälkeistä minimaalista jäännöstautia, joka koostuu muutamista soluista tai pienistä syöpäsolurykelmistä, jotka selviytyivät syöpähoidoista ja pysyvät kehossa hiljaisina soluina. Tämän takia ei voida olla täysin varmoja siitä, että onko syöpä kokonaan voitettu vai piilekö kehossa hiljaisia soluja, jotka voisivat tulevaisuudessa aiheuttaa syövän uusiutumisen. Tähän on myös ehdotettu hoitokeinoja, jossa MRD:n hiljaiset solut pidettäisiin lopullisesti hiljaisessa tilassa aiheuttamatta syövän uusiutumista (Recasens ja Munoz 2019). Nämä ovat asioita, joilla tulevaisuudessa päästäisiin lähemmäksi syövän kokonaista parantamista, sekä ihmisten ja syövän välisen taistelun voittamista.

5 Viitteet

- Aggarwal, Rahul, Jiaoti Huang, Joshi J. Alumkal, Li Zhang, Felix Y. Feng, George V. Thomas, Alana S. Weinstein, Verena Friedl, Can Zhang, Owen N. Witte, Paul Lloyd, Martin Gleave, Christopher P. Evans, Jack Youngren, Tomasz M. Beer, Matthew Rettig, Christopher K. Wong, Lawrence True, Adam Foye, Denise Playdle, Charles J. Ryan, Primo Lara, Kim N. Chi, Vlado Uzunangelov, Artem Sokolov, Yulia Newton, Himisha Beltran, Francesca Demichelis, Mark A. Rubin, Joshua M. Stuart, ja Eric J. Small. 2018. "Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study". *Journal of Clinical Oncology* 36(24):2492–2503. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6880.
- Algazi, Alain P., Megan Othus, Adil I. Daud, Roger S. Lo, Janice M. Mehnert, Thach-Giao Truong, Robert Conry, Kari Kendra, Gary C. Doolittle, Joseph I. Clark, Michael J. Messino, Dennis F. Moore, Christopher Lao, Bryan A. Faller, Rangaswamy Govindarajan, Amy Harker-Murray, Luke Dreisbach, James Moon, Kenneth F. Grossmann, ja Antoni Ribas. 2020. "Continuous versus Intermittent BRAF and MEK Inhibition in Patients with BRAF-Mutated Melanoma: A Randomized Phase 2 Trial". *Nature Medicine* 26(10):1564–68. doi: 10.1038/s41591-020-1060-8.
- Aloia, Andrea, Daniela Müllhaupt, Christophe D. Chabbert, Tanja Eberhart, Stefanie Flückiger-Mangual, Ana Vukolic, Ossia Eichhoff, Anja Irmisch, Leila T. Alexander, Ernesto Scibona, Dennie T. Frederick, Benchun Miao, Tian Tian, Chaoran Cheng, Lawrence N. Kwong, Zhi Wei, Ryan J. Sullivan, Genevieve M. Boland, Meenhard Herlyn, Keith T. Flaherty, Nicola Zamboni, Reinhard Dummer, Gao Zhang, Mitchell P. Levesque, Wilhelm Krek, ja Werner J. Kovacs. 2019. "A fatty acid oxidation-dependent metabolic shift regulates the adaptation of BRAF-mutated melanoma to MAPK inhibitors". *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 25(22):6852–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0253.
- Anderson, Nicole M., ja M. Celeste Simon. 2020. "Tumor Microenvironment". *Current biology : CB* 30(16):R921–25. doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
- Arozarena, Imanol, ja Claudia Wellbrock. 2019. "Phenotype Plasticity as Enabler of Melanoma Progression and Therapy Resistance". *Nature Reviews Cancer* 19(7):377–91. doi: 10.1038/s41568-019-0154-4.
- Bareford, M. Danielle, Hossein A. Hamed, Yong Tang, Nichola Cruickshanks, Matthew E. Burow, Paul B. Fisher, Richard G. Moran, Kenneth P. Nephew, Steven Grant, ja Paul Dent. 2011. "Sorafenib Enhances Pemetrexed Cytotoxicity through an Autophagy-Dependent Mechanism in Cancer Cells". *Autophagy* 7(10):1261–62. doi: 10.4161/auto.7.10.17029.
- Barney, Lauren E., Christopher L. Hall, Alyssa D. Schwartz, Akia N. Parks, Christopher Sparages, Sualyneth Galarza, Manu O. Platt, Arthur M. Mercurio, ja Shelly R. Peyton. 2020. "Tumor cell-organized fibronectin maintenance of a dormant breast cancer population". *Science Advances* 6(11):eaaz4157. doi: 10.1126/sciadv.aaz4157.
- Basu, Sukanya, Yang Dong, Rahul Kumar, Collene Jeter, ja Dean G. Tang. 2022. "Slow-Cycling (Dormant) Cancer Cells in Therapy Resistance, Cancer Relapse and Metastasis". *Seminars in cancer biology* 78:90–103. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.04.021.
- Baulida, Josep. 2017. "Epithelial-to-mesenchymal transition transcription factors in cancer-associated fibroblasts". *Molecular Oncology* 11(7):847–59. doi: 10.1002/1878-0261.12080.

- Baum, Buzz, Jeffrey Settleman, ja Margaret P. Quinlan. 2008. "Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease". *Seminars in Cell & Developmental Biology* 19(3):294–308. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.02.001.
- Biehs, Brian, Gerrit J. P. Dijkgraaf, Robert Piskol, Bruno Alicke, Soufiane Boumahdi, Franklin Peale, Stephen E. Gould, ja Frederic J. de Sauvage. 2018. "A Cell Identity Switch Allows Residual BCC to Survive Hedgehog Pathway Inhibition". *Nature* 562(7727):429–33. doi: 10.1038/s41586-018-0596-y.
- Binnemars-Postma, Karin, Ruchi Bansal, Gert Storm, ja Jai Prakash. 2018. "Targeting the Stat6 Pathway in Tumor-Associated Macrophages Reduces Tumor Growth and Metastatic Niche Formation in Breast Cancer". *The FASEB Journal* 32(2):969–78. doi: 10.1096/fj.201700629R.
- Bohn, Toszka, Steffen Rapp, Natascha Luther, Matthias Klein, Till-Julius Bruehl, Nobuhiko Kojima, Pamela Aranda Lopez, Jennifer Hahlbrock, Sabine Muth, Shogo Endo, Stefanie Pektor, Almut Brand, Kathrin Renner, Vanessa Popp, Katharina Gerlach, Dennis Vogel, Christina Lueckel, Danielle Arnold-Schild, Jacques Pouyssegur, Marina Kreutz, Magdalena Huber, Jochem Koenig, Benno Weigmann, Hans-Christian Probst, Esther von Stebut, Christian Becker, Hansjoerg Schild, Edgar Schmitt, ja Tobias Bopp. 2018. "Tumor Immuno-evasion via Acidosis-Dependent Induction of Regulatory Tumor-Associated Macrophages". *Nature Immunology* 19(12):1319–29. doi: 10.1038/s41590-018-0226-8.
- Boumahdi, Soufiane, ja Frederic J. de Sauvage. 2020. "The Great Escape: Tumour Cell Plasticity in Resistance to Targeted Therapy". *Nature Reviews. Drug Discovery* 19(1):39–56. doi: 10.1038/s41573-019-0044-1.
- Cancer Today. 2024. "Cancer Today". Noudettu 20. helmikuuta 2024 (<https://gco.iarc.who.int/today/>).
- Cardoso, Fatima, ja Giuseppe Curigliano. 2018. "A Rude Awakening from Tumour Cells". *Nature* 554(7690):35–36. doi: 10.1038/d41586-018-01140-z.
- Chandrasekar, Thenappan, Joy C. Yang, Allen C. Gao, ja Christopher P. Evans. 2015. "Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC)". *Translational Andrology and Urology* 4(3):365–80. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
- Chen, Chia-Lin, Dinesh Babu Uthaya Kumar, Vasu Punj, Jun Xu, Linda Sher, Stanley M. Tahara, Sonja Hess, ja Keigo Machida. 2016. "NANOG metabolically reprograms tumor-initiating stem-like cells through tumorigenic changes in oxidative phosphorylation and fatty acid metabolism". *Cell metabolism* 23(1):206–19. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.004.
- Chen, Jian, Yanjiao Li, Tzong-Shiue Yu, Renée M. McKay, Dennis K. Burns, Steven G. Kernie, ja Luis F. Parada. 2012. "A Restricted Cell Population Propagates Glioblastoma Growth after Chemotherapy". *Nature* 488(7412):522–26. doi: 10.1038/nature11287.
- Choi, Cheol-Hee. 2005. "ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal". *Cancer Cell International* 5:30. doi: 10.1186/1475-2867-5-30.
- Craene, Bram De, ja Geert Berx. 2013. "Regulatory Networks Defining EMT during Cancer Initiation and Progression". *Nature Reviews Cancer* 13(2):97–110. doi: 10.1038/nrc3447.
- De Conti, Giulia, Matheus Henrique Dias, ja René Bernards. 2021. "Fighting Drug Resistance through the Targeting of Drug-Tolerant Persister Cells". *Cancers* 13(5):1118. doi: 10.3390/cancers13051118.

- Duy, Cihangir, Meng Li, Matt Teater, Cem Meydan, Francine E. Garrett-Bakelman, Tak C. Lee, Christopher R. Chin, Ceyda Durmaz, Kimihito C. Kawabata, Eugen Dhimolea, Constantine S. Mitsiades, Hartmut Doehner, Richard J. D'Andrea, Michael W. Becker, Elisabeth M. Paietta, Christopher E. Mason, Martin Carroll, ja Ari M. Melnick. 2021. "Chemotherapy Induces Senescence-Like Resilient Cells Capable of Initiating AML Recurrence". *Cancer Discovery* 11(6):1542–61. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1375.
- Dörr, Jan R., Yong Yu, Maja Milanovic, Gregor Beuster, Christin Zasada, J. Henry M. Däbritz, Jan Liseč, Dido Lenze, Anne Gerhardt, Katharina Schleicher, Susanne Kratzat, Bettina Purfürst, Stefan Walenta, Wolfgang Mueller-Klieser, Markus Gräler, Michael Hummel, Ulrich Keller, Andreas K. Buck, Bernd Dörken, Lothar Willmitzer, Maurice Reimann, Stefan Kempa, Soyoung Lee, ja Clemens A. Schmitt. 2013. "Synthetic Lethal Metabolic Targeting of Cellular Senescence in Cancer Therapy". *Nature* 501(7467):421–25. doi: 10.1038/nature12437.
- Feng, William W., Owen Wilkins, Scott Bang, Matthew Ung, Jiaqi Li, Jennifer An, Carmen del Genio, Kaleigh Canfield, James DiRenzo, Wendy Wells, Arti Gaur, R. Brooks Robey, Jessie Yanxiang Guo, Ryan L. Powles, Christos Sotiriou, Lajos Pusztai, Maria Febbraio, Chao Cheng, William B. Kinlaw, ja Manabu Kurokawa. 2019. "CD36-Mediated Metabolic Rewiring of Breast Cancer Cells Promotes Resistance to HER2-Targeted Therapies". *Cell Reports* 29(11):3405. doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.008.
- Ferrer, Léonie, Matteo Gaj Levra, Marie Brevet, Martine Antoine, Julien Mazieres, Giulio Rossi, Rita Chiari, Virginie Westeel, Michel Poudenx, Jacques Letreut, Radj Gervais, Giorgia Osman, Nicolas Girard, Anne Claire Toffart, Silvia Novello, ja Denis Moro-Sibilot. 2019. "A Brief Report of Transformation From NSCLC to SCLC: Molecular and Therapeutic Characteristics". *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 14(1):130–34. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.2028.
- Ford, Kirsty, Christopher J. Hanley, Massimiliano Mellone, Cedric Szyndralewicz, Freddy Heitz, Philippe Wiesel, Oliver Wood, Maria Machado, Maria-Antoinette Lopez, Anusha-Preethi Ganesan, Chuan Wang, Ankur Chakravarthy, Tim R. Fenton, Emma V. King, Pandurangan Vijayanand, Christian H. Ottensmeier, Aymen Al-Shamkhani, Natalia Savelyeva, ja Gareth J. Thomas. 2020. "NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer-associated fibroblast-mediated CD8 T-cell exclusion from tumors". *Cancer research* 80(9):1846–60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3158.
- Fustaino, Valentina, Dario Presutti, Teresa Colombo, Beatrice Cardinali, Giuliana Papoff, Rossella Brandi, Paola Bertolazzi, Giovanni Felici, ja Giovina Ruberti. 2017. "Characterization of epithelial-mesenchymal transition intermediate/hybrid phenotypes associated to resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer cell lines". *Oncotarget* 8(61):103340–63. doi: 10.18632/oncotarget.21132.
- Galdieri, Luciano, Arijita Jash, Olga Malkova, Diane D. Mao, Patrick DeSouza, Yunli E. Chu, Amber Salter, Jian L. Campian, Kristen M. Naegle, Cameron W. Brennan, Hiroaki Wakimoto, Stephen T. Oh, Albert H. Kim, ja Milan G. Chheda. 2021. "Defining Phenotypic and Functional Heterogeneity of Glioblastoma Stem Cells by Mass Cytometry". *JCI Insight* 6(4):e128456, 128456. doi: 10.1172/jci.insight.128456.
- Giaccone, Giuseppe, ja Yongfeng He. 2023. "Current knowledge of small cell lung cancer transformation from non-small cell lung cancer". *Seminars in Cancer Biology* 94:1–10. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.05.006.
- Glodde, Nicole, Tobias Bald, Debby van den Boorn-Konijnenberg, Kyohei Nakamura, Jake S. O'Donnell, Sabrina Szczepanski, Maria Brandes, Sarah Eickhoff, Indrajit Das, Naveen Shridhar, Daniel Hinze, Meri Rogava, Tetje C. van der Sluis, Janne J. Ruotsalainen, Evelyn

- Gaffal, Jennifer Landsberg, Kerstin U. Ludwig, Christoph Wilhelm, Monika Riek-Burchardt, Andreas J. Müller, Christoffer Gebhardt, Richard A. Scolyer, Georgina V. Long, Viktor Janzen, Michele W. L. Teng, Wolfgang Kastenmüller, Massimiliano Mazzone, Mark J. Smyth, Thomas Tüting, ja Michael Hölzel. 2017. "Reactive Neutrophil Responses Dependent on the Receptor Tyrosine Kinase C-MET Limit Cancer Immunotherapy". *Immunity* 47(4):789-802.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.012.
- Han, Weidong, Hongming Pan, Yan Chen, Jie Sun, Yanshan Wang, Jing Li, Weiting Ge, Lifeng Feng, Xiaoying Lin, Xiaojia Wang, Xian Wang, ja Hongchuan Jin. 2011. "EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Activate Autophagy as a Cytoprotective Response in Human Lung Cancer Cells". *PLOS ONE* 6(6):e18691. doi: 10.1371/journal.pone.0018691.
- Hangauer, Matthew J., Vasanthi S. Viswanathan, Matthew J. Ryan, Dhruv Bole, John K. Eaton, Alexandre Matov, Jacqueline Galeas, Harshil D. Dhruv, Michael E. Berens, Stuart L. Schreiber, Frank McCormick, ja Michael T. McManus. 2017. "Drug-Tolerant Persister Cancer Cells Are Vulnerable to GPX4 Inhibition". *Nature* 551(7679):247. doi: 10.1038/nature24297.
- Hata, Aaron N., Matthew J. Niederst, Hannah L. Archibald, Maria Gomez-Caraballo, Faria M. Siddiqui, Hillary E. Mulvey, Yosef E. Maruvka, Fei Ji, Hyo-eun C. Bhang, Viveksagar Krishnamurthy Radhakrishna, Giulia Siravegna, Haichuan Hu, Sana Raof, Elizabeth Lockerman, Anuj Kalsy, Dana Lee, Celina L. Keating, David A. Ruddy, Leah J. Damon, Adam S. Crystal, Carlotta Costa, Zofia Piotrowska, Alberto Bardelli, Anthony J. Iafrate, Ruslan I. Sadreyev, Frank Stegmeier, Gad Getz, Lecia V. Sequist, Anthony C. Faber, ja Jeffrey A. Engelman. 2016. "Tumor Cells Can Follow Distinct Evolutionary Paths to Become Resistant to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition". *Nature Medicine* 22(3):262–69. doi: 10.1038/nm.4040.
- Jiang, Chen Chen, Fritz Lai, Rick F. Thorne, Fan Yang, Hao Liu, Peter Hersey, ja Xu Dong Zhang. 2011. "MEK-Independent Survival of B-RAFV600E Melanoma Cells Selected for Resistance to Apoptosis Induced by the RAF Inhibitor PLX4720". *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 17(4):721–30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2225.
- Kaarijärvi, Roosa, Heidi Kaljunen, Lucia Nappi, Ladan Fazli, Sonia H. Y. Kung, Jaana M. Hartikainen, Ville Paakinaho, Janne Capra, Kirsi Rilla, Marjo Malinen, Petri I. Mäkinen, Seppo Ylä-Herttua, Amina Zoubeidi, Yuzhuo Wang, Martin E. Gleave, Mikko Hiltunen, ja Kirsi Ketola. 2024. "DPYSL5 Is Highly Expressed in Treatment-Induced Neuroendocrine Prostate Cancer and Promotes Lineage Plasticity via EZH2/PRC2". *Communications Biology* 7(1):1–13. doi: 10.1038/s42003-023-05741-x.
- Kaur, Jasmeet, ja Shalmoli Bhattacharyya. 2021. "Cancer Stem Cells: Metabolic Characterization for Targeted Cancer Therapy". *Frontiers in Oncology* 11. doi: 10.3389/fonc.2021.756888.
- Konieczkowski, David J., Cory M. Johannessen, Omar Abudayyeh, Jong Wook Kim, Zachary A. Cooper, Adriano Piris, Dennie T. Frederick, Michal Barzily-Rokni, Ravid Straussman, Rizwan Haq, David E. Fisher, Jill P. Mesirov, William C. Hahn, Keith T. Flaherty, Jennifer A. Wargo, Pablo Tamayo, ja Levi A. Garraway. 2014. "A melanoma cell state distinction influences sensitivity to MAPK pathway inhibitors". *Cancer discovery* 4(7):816–27. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0424.
- Kurata, T., K. Tamura, H. Kaneda, T. Nogami, H. Uejima, G. Asai, K. Nakagawa, ja M. Fukuoka. 2004. "Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance". *Annals of Oncology* 15(1):173–74. doi: 10.1093/annonc/mdh006.

- Lathia, Justin, Huiping Liu, ja Daniela Matei. 2020. "The Clinical Impact of Cancer Stem Cells". *The Oncologist* 25(2):123–31. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0517.
- Lee, Kyung-Min, Jennifer M. Giltneane, Justin M. Balko, Luis J. Schwarz, Angel L. Guerrero-Zotano, Katherine E. Hutchinson, Mellissa J. Nixon, Mónica V. Estrada, Violeta Sánchez, Melinda E. Sanders, Taekyu Lee, Henry Gómez, Ana Lluch, J. Alejandro Pérez-Fidalgo, Melissa Magdalene Wolf, Gabriela Andrejeva, Jeffrey C. Rathmell, Stephen W. Fesik, ja Carlos L. Arteaga. 2017. "MYC and MCL1 Cooperatively Promote Chemotherapy-Resistant Breast Cancer Stem Cells via Regulation of Mitochondrial Oxidative Phosphorylation". *Cell Metabolism* 26(4):633-647.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.009.
- Lei, Zi-Ning, Qin Tian, Qiu-Xu Teng, John N. D. Wurdell, Leli Zeng, Yihang Pan, ja Zhe-Sheng Chen. 2023. "Understanding and Targeting Resistance Mechanisms in Cancer". *MedComm* 4(3):e265. doi: 10.1002/mco2.265.
- Li, Dongbo, Hongfei Ji, Xingjian Niu, Lei Yin, Yiran Wang, Yucui Gu, Jinlu Wang, Xiaoping Zhou, Han Zhang, ja Qingyuan Zhang. 2020. "Tumor-associated macrophages secrete CC-chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer". *Cancer Science* 111(1):47–58. doi: 10.1111/cas.14230.
- LI, MINMIN, MEI LI, TAO YIN, HUASHAN SHI, YUAN WEN, BINGLAN ZHANG, MEIHUA CHEN, GUANGCHAO XU, KEXIN REN, ja YUQUAN WEI. 2016. "Targeting of cancer-associated fibroblasts enhances the efficacy of cancer chemotherapy by regulating the tumor microenvironment". *Molecular Medicine Reports* 13(3):2476–84. doi: 10.3892/mmr.2016.4868.
- Li, Si, Fangying Xu, Jing Zhang, Lili Wang, Yang Zheng, Xuesong Wu, Jing Wang, Qiong Huang, ja Maode Lai. 2017. "Tumor-associated macrophages remodeling EMT and predicting survival in colorectal carcinoma". *Oncoimmunology* 7(2):e1380765. doi: 10.1080/2162402X.2017.1380765.
- Li, Xinyu, Yong Zhou, Yongshuang Li, Liang Yang, Yingbo Ma, Xueqiang Peng, Shuo Yang, Jingang Liu, ja Hangyu Li. 2019. "Autophagy: A novel mechanism of chemoresistance in cancers". *Biomedicine & Pharmacotherapy* 119:109415. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109415.
- Liau, Brian B., Cem Sievers, Laura K. Donohue, Shawn M. Gillespie, William A. Flavahan, Tyler E. Miller, Andrew S. Venteicher, Christine H. Hebert, Christopher D. Carey, Scott J. Rodig, Sarah J. Shareef, Fadi J. Najm, Peter van Galen, Hiroaki Wakimoto, Daniel P. Cahill, Jeremy N. Rich, Jon C. Aster, Mario L. Suvà, Anoop P. Patel, ja Bradley E. Bernstein. 2017. "Adaptive Chromatin Remodeling Drives Glioblastoma Stem Cell Plasticity and Drug Tolerance". *Cell Stem Cell* 20(2):233-246.e7. doi: 10.1016/j.stem.2016.11.003.
- Liu, Tianyi, Linli Zhou, Yao Xiao, Thomas Andl, ja Yuhang Zhang. 2022. "BRAF Inhibitors Reprogram Cancer-Associated Fibroblasts to Drive Matrix Remodeling and Therapeutic Escape in Melanoma". *Cancer Research* 82(3):419–32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0614.
- Loret, Nele, Hannelore Denys, Philippe Tummers, ja Geert Berx. 2019. "The Role of Epithelial-to-Mesenchymal Plasticity in Ovarian Cancer Progression and Therapy Resistance". *Cancers* 11(6):838. doi: 10.3390/cancers11060838.
- Lue, Hui-wen, Jennifer Podolak, Kevin Kolahi, Larry Cheng, Soumya Rao, Devin Garg, Chang-Hui Xue, Juha K. Rantala, Jeffrey W. Tyner, Kent L. Thornburg, Ann Martinez-Acevedo, Jen-Jane Liu, Christopher L. Amling, Charles Truillet, Sharon M. Louie, Kimberly E. Anderson, Michael J. Evans, Valerie B. O'Donnell, Daniel K. Nomura, Justin M. Drake, Anna Ritz, ja

- George V. Thomas. 2017. "Metabolic reprogramming ensures cancer cell survival despite oncogenic signaling blockade". *Genes & Development* 31(20):2067–84. doi: 10.1101/gad.305292.117.
- Luo, Tao, Jing Fu, An Xu, Bo Su, Yibing Ren, Ning Li, Junjie Zhu, Xiaofang Zhao, Rongyang Dai, Jie Cao, Bibo Wang, Wenhao Qin, Jinhua Jiang, Juan Li, Mengchao Wu, Gensheng Feng, Yao Chen, ja Hongyang Wang. 2016. "PSMD10/Gankyrin Induces Autophagy to Promote Tumor Progression through Cytoplasmic Interaction with ATG7 and Nuclear Transactivation of ATG7 Expression". *Autophagy* 12(8):1355–71. doi: 10.1080/15548627.2015.1034405.
- Magnan, Sindy, Ryan Zarychanski, Laurie Pilote, Laurence Bernier, Michèle Shemilt, Eric Vigneault, Vincent Fradet, ja Alexis F. Turgeon. 2015. "Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis". *JAMA Oncology* 1(9):1261–69. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2895.
- Marcoux, Nicolas, Scott N. Gettinger, Grainne O’Kane, Kathryn C. Arbour, Joel W. Neal, Hatim Husain, Tracey L. Evans, Julie R. Brahmer, Alona Muzikansky, Philip D. Bonomi, Salvatore Del Prete, Anna Wurtz, Anna F. Farago, Dora Dias-Santagata, Mari Mino-Kenudson, Karen L. Reckamp, Helena A. Yu, Heather A. Wakelee, Frances A. Shepherd, Zofia Piotrowska, ja Lecia V. Sequist. 2019. "EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37(4):278–85. doi: 10.1200/JCO.18.01585.
- Marzagalli, Monica, Fabrizio Fontana, Michela Raimondi, ja Patrizia Limonta. 2021. "Cancer Stem Cells—Key Players in Tumor Relapse". *Cancers* 13(3):376. doi: 10.3390/cancers13030376.
- Milanovic, Maja, Dorothy N. Y. Fan, Dimitri Belenki, J. Henry M. Däbritz, Zhen Zhao, Yong Yu, Jan R. Dörr, Lora Dimitrova, Dido Lenze, Ines A. Monteiro Barbosa, Marco A. Mendoza-Parra, Tamara Kanashova, Marlen Metzner, Katharina Pardon, Maurice Reimann, Andreas Trumpp, Bernd Dörken, Johannes Zuber, Hinrich Gronemeyer, Michael Hummel, Gunnar Dittmar, Soyoun Lee, ja Clemens A. Schmitt. 2018. "Senescence-Associated Reprogramming Promotes Cancer Stemness". *Nature* 553(7686):96–100. doi: 10.1038/nature25167.
- Mu, Xianmin, Wei Shi, Yue Xu, Che Xu, Ting Zhao, Biao Geng, Jing Yang, Jinshun Pan, Shi Hu, Chen Zhang, Juan Zhang, Chao Wang, Jiajia Shen, Yin Che, Zheng Liu, Yuanfang Lv, Hao Wen, ja Qiang You. 2018. "Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer". *Cell Cycle* 17(4):428–38. doi: 10.1080/15384101.2018.1444305.
- Müller, Judith, Oscar Krijgsman, Jennifer Tsoi, Lidia Robert, Willy Hugo, Chunying Song, Xiangju Kong, Patricia A. Possik, Paulien D. M. Cornelissen-Steijger, Marnix H. Geukes Foppen, Kristel Kemper, Colin R. Goding, Ultan McDermott, Christian Blank, John Haanen, Thomas G. Graeber, Antoni Ribas, Roger S. Lo, ja Daniel S. Peeper. 2014. "Low MITF/AXL Ratio Predicts Early Resistance to Multiple Targeted Drugs in Melanoma". *Nature Communications* 5:5712. doi: 10.1038/ncomms6712.
- Neuzillet, Cindy, Annemiläi Tijeras-Raballand, Romain Cohen, Jérôme Cros, Sandrine Faivre, Eric Raymond, ja Armand de Gramont. 2015. "Targeting the TGFβ pathway for cancer therapy". *Pharmacology & Therapeutics* 147:22–31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.001.
- Niu, Xingjian, Jianli Ma, Jingtong Li, Yucui Gu, Lei Yin, Yiran Wang, Xiaoping Zhou, Jinlu Wang, Hongfei Ji, ja Qingyuan Zhang. 2021. "Sodium/glucose cotransporter 1-dependent metabolic alterations induce tamoxifen resistance in breast cancer by promoting macrophage M2 polarization". *Cell Death & Disease* 12(6):509. doi: 10.1038/s41419-021-03781-x.

- Oshimori, Naoki, Daniel Oristian, ja Elaine Fuchs. 2015. "TGF- β Promotes Heterogeneity and Drug Resistance in Squamous Cell Carcinoma". *Cell* 160(5):963–76. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.043.
- Pattabiraman, Diwakar R., Brian Bierie, Katharina Isabelle Kober, Prathapan Thiru, Jordan Krall, Christina Zill, Ferenc Reinhardt, Wai Leong Tam, ja Robert A. Weinberg. 2016. "Activation of PKA leads to mesenchymal-to-epithelial transition and loss of tumor-initiating ability". *Science (New York, N.Y.)* 351(6277):aad3680. doi: 10.1126/science.aad3680.
- Perlmutter, Mark A., ja Herbert Lepor. 2007. "Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer". *Reviews in Urology* 9(Suppl 1):S3–8.
- Phi, Lan Thi Hanh, Ita Novita Sari, Ying-Gui Yang, Sang-Hyun Lee, Nayoung Jun, Kwang Seock Kim, Yun Kyung Lee, ja Hyog Young Kwon. 2018. "Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment". *Stem Cells International* 2018:5416923. doi: 10.1155/2018/5416923.
- Pokorna, Petra, Giannoula Lakka Klement, Alzbeta Vasikova, Veronika Kanderova, Marta Jezova, Kristyna Noskova, Peter Mudry, Michal Kyr, Tomas Merta, Viera Bajciova, Zdenka Krenova, Hana Palova, Dalibor Valik, Lenka Zdrzilova Dubska, Ondrej Slaby, ja Jaroslav Sterba. 2022. "Minimal Residual Disease–Guided Intermittent Dosing in Patients With Cancer: Successful Treatment of Chemoresistant Anaplastic Large Cell Lymphoma Using Intermittent Lorlatinib Dosing". *JCO Precision Oncology* (6):e2100525. doi: 10.1200/PO.21.00525.
- Puig, Isabel, Stephan P. Tenbaum, Irene Chicote, Oriol Arqués, Jordi Martínez-Quintanilla, Estefania Cuesta-Borrás, Lorena Ramírez, Pilar Gonzalo, Atenea Soto, Susana Aguilar, Cristina Eguizabal, Ginevra Caratù, Aleix Prat, Guillem Argilés, Stefania Landolfi, Oriol Casanovas, Violeta Serra, Alberto Villanueva, Alicia G. Arroyo, Luigi Terracciano, Paolo Nuciforo, Joan Seoane, Juan A. Recio, Ana Vivancos, Rodrigo Dienstmann, Josep Taberner, ja Héctor G. Palmer. 2018. "TET2 controls chemoresistant slow-cycling cancer cell survival and tumor recurrence". *The Journal of Clinical Investigation* 128(9):3887–3905. doi: 10.1172/JCI96393.
- Rambow, Florian, Aljosja Rogiers, Oskar Marin-Bejar, Sara Aibar, Julia Femel, Michael Dewaele, Panagiotis Karras, Daniel Brown, Young Hwan Chang, Maria Debiec-Rychter, Carmen Adriaens, Enrico Radaelli, Pascal Wolter, Oliver Bechter, Reinhard Dummer, Mitchell Levesque, Adriano Piris, Dennie T. Frederick, Genevieve Boland, Keith T. Flaherty, Joost van den Oord, Thierry Voet, Stein Aerts, Amanda W. Lund, ja Jean-Christophe Marine. 2018. "Toward Minimal Residual Disease-Directed Therapy in Melanoma". *Cell* 174(4):843–855.e19. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.025.
- Ramirez, Michael, Satwik Rajaram, Robert J. Steininger, Daria Osipchuk, Maike A. Roth, Leanna S. Morinishi, Louise Evans, Weiyue Ji, Chien-Hsiang Hsu, Kevin Thurley, Shuguang Wei, Anwu Zhou, Prasad R. Koduru, Bruce A. Posner, Lani F. Wu, ja Steven J. Altschuler. 2016. "Diverse Drug-Resistance Mechanisms Can Emerge from Drug-Tolerant Cancer Persister Cells". *Nature Communications* 7(1):10690. doi: 10.1038/ncomms10690.
- Rath, Barbara, Adelina Plangger, ja Gerhard Hamilton. 2020. "Non-small cell lung cancer-small cell lung cancer transformation as mechanism of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer". *Cancer Drug Resistance* 3(2):171–78. doi: 10.20517/cdr.2019.85.
- Ravindran Menon, D., S. Das, C. Krepler, A. Vultur, B. Rinner, S. Schauer, K. Kashofer, K. Wagner, G. Zhang, E. Bonyadi Rad, N. K. Haass, H. P. Soyer, B. Gabrielli, R. Somasundaram, G. Hoefler, M. Herlyn, ja H. Schaidler. 2015. "A Stress-Induced Early Innate Response Causes Multidrug Tolerance in Melanoma". *Oncogene* 34(34):4448–59. doi: 10.1038/onc.2014.372.

- Recasens, Ariadna, ja Lenka Munoz. 2019. "Targeting Cancer Cell Dormancy". *Trends in Pharmacological Sciences* 40(2):128–41. doi: 10.1016/j.tips.2018.12.004.
- Rinkenbaugh, Amanda L., ja Albert S. Baldwin. 2016. "The NF- κ B Pathway and Cancer Stem Cells". *Cells* 5(2):16. doi: 10.3390/cells5020016.
- Roesch, Alexander, Adina Vultur, Ivan Bogeski, Huan Wang, Katharina M. Zimmermann, David Speicher, Christina Körbel, Matthias W. Laschke, Phyllis A. Gimotty, Stephan E. Philipp, Elmar Krause, Sylvie Pätzold, Jessie Villanueva, Clemens Krepler, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Markus Hoth, Boris C. Bastian, Thomas Vogt, ja Meenhard Herlyn. 2013. "Overcoming Intrinsic Multidrug Resistance in Melanoma by Blocking the Mitochondrial Respiratory Chain of Slow-Cycling JARID1Bhigh Cells". *Cancer Cell* 23(6):811–25. doi: 10.1016/j.ccr.2013.05.003.
- Sabisz, Michal, ja Andrzej Skladanowski. 2009. "Cancer Stem Cells and Escape from Drug-Induced Premature Senescence in Human Lung Tumor Cells: Implications for Drug Resistance and in Vitro Drug Screening Models". *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)* 8(19):3208–17. doi: 10.4161/cc.8.19.9758.
- Saxena, M., M. A. Stephens, H. Pathak, ja A. Rangarajan. 2011. "Transcription Factors That Mediate Epithelial–Mesenchymal Transition Lead to Multidrug Resistance by Upregulating ABC Transporters". *Cell Death & Disease* 2(7):e179–e179. doi: 10.1038/cddis.2011.61.
- Shah, Kairav, Sanchari Basu Mallik, Praveer Gupta, ja Abishek Iyer. 2022. "Targeting Tumour-Associated Fibroblasts in Cancers". *Frontiers in Oncology* 12:908156. doi: 10.3389/fonc.2022.908156.
- Sharma, Sreenath V., Diana Y. Lee, Bihua Li, Margaret P. Quinlan, Fumiyuki Takahashi, Shyamala Maheswaran, Ultan McDermott, Nancy Azizian, Lee Zou, Michael A. Fischbach, Kwok-Kin Wong, Kathleyn Brandstetter, Ben Wittner, Sridhar Ramaswamy, Marie Classon, ja Jeff Settleman. 2010. "A Chromatin-Mediated Reversible Drug-Tolerant State in Cancer Cell Subpopulations". *Cell* 141(1):69–80. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.027.
- Shekhani, Mohammed Talha, Ashika-Sita Jayanthi, Nityanand Maddodi, ja Vijayasaradhi Setaluri. 2013. "Cancer stem cells and tumor transdifferentiation: implications for novel therapeutic strategies". *American Journal of Stem Cells* 2(1):52–61.
- Shen, Shensi, Stéphan Vagner, ja Caroline Robert. 2020. "Persistent Cancer Cells: The Deadly Survivors". *Cell* 183(4):860–74. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.027.
- Shibue, Tsukasa, ja Robert A. Weinberg. 2017. "EMT, CSCs, and Drug Resistance: The Mechanistic Link and Clinical Implications". *Nature Reviews. Clinical Oncology* 14(10):611–29. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.44.
- Shiokawa, Daisuke, Hiroaki Sakai, Hirokazu Ohata, Toshiaki Miyazaki, Yusuke Kanda, Shigeki Sekine, Daichi Narushima, Masahito Hosokawa, Mamoru Kato, Yutaka Suzuki, Haruko Takeyama, Hideki Kambara, Hitoshi Nakagama, ja Koji Okamoto. 2020. "Slow-Cycling Cancer Stem Cells Regulate Progression and Chemoresistance in Colon Cancer". *Cancer Research* 80(20):4451–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0378.
- Smith, Michael P., Berta Sanchez-Laorden, Kate O'Brien, Holly Brunton, Jennifer Ferguson, Helen Young, Nathalie Dhomen, Keith T. Flaherty, Dennie T. Frederick, Zachary A. Cooper, Jennifer A. Wargo, Richard Marais, ja Claudia Wellbrock. 2014. "The immune-microenvironment confers resistance to MAP kinase pathway inhibitors through macrophage-derived TNF α ". *Cancer discovery* 4(10):1214–29. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1007.

- Song, Ke-Xin, Jun-Xian Wang, ja De Huang. 2023. "Therapy-induced senescent tumor cells in cancer relapse". *Journal of the National Cancer Center* 3(4):273–78. doi: 10.1016/j.jncc.2023.09.001.
- Song, Xiaohai, Yang Lan, Xiuli Zheng, Qianyu Zhu, Xuliang Liao, Kai Liu, Weihang Zhang, Qiangbo Peng, Yunfeng Zhu, Linyong Zhao, Xiaolong Chen, Yang Shu, Kun Yang, ja Jiankun Hu. 2023. "Targeting Drug-tolerant Cells: A Promising Strategy for Overcoming Acquired Drug Resistance in Cancer Cells". *MedComm* 4(5):e342. doi: 10.1002/mco2.342.
- Straussman, Ravid, Teppei Morikawa, Kevin Shee, Michal Barzily-Rokni, Zhi Rong Qian, Jinyan Du, Ashli Davis, Margaret M. Mongare, Joshua Gould, Dennie T. Frederick, Zachary A. Cooper, Paul B. Chapman, David B. Solit, Antoni Ribas, Roger S. Lo, Keith T. Flaherty, Shuji Ogino, Jennifer A. Wargo, ja Todd R. Golub. 2012. "Tumor microenvironment induces innate RAF-inhibitor resistance through HGF secretion". *Nature* 487(7408):500–504. doi: 10.1038/nature11183.
- Su, Shicheng, Jianing Chen, Herui Yao, Jiang Liu, Shubin Yu, Liyan Lao, Minghui Wang, Manli Luo, Yue Xing, Fei Chen, Di Huang, Jinghua Zhao, Linbin Yang, Dan Liao, Fengxi Su, Mengfeng Li, Qiang Liu, ja Erwei Song. 2018. "CD10+GPR77+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness". *Cell* 172(4):841–856.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.009.
- Talley, Jacob T., ja Shamim S. Mohiuddin. 2024. "Biochemistry, Fatty Acid Oxidation". teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Tanaka, Hiroshi, Evelyn Kono, Chau P. Tran, Hideyo Miyazaki, Joyce Yamashiro, Tatsuya Shimomura, Ladan Fazli, Robert Wada, Jiaoti Huang, Robert L. Vessella, Jaibin An, Steven Horvath, Martin Gleave, Matthew B. Rettig, Zev A. Wainberg, ja Robert E. Reiter. 2010. "Monoclonal Antibody Targeting of N-Cadherin Inhibits Prostate Cancer Growth, Metastasis and Castration Resistance". *Nature Medicine* 16(12):1414. doi: 10.1038/nm.2236.
- Tanaka, Yoshimichi, Yoshito Terai, Hiroshi Kawaguchi, Satoe Fujiwara, Saha Yoo, Satoshi Tsunetoh, Masaaki Takai, Masanori Kanemura, Akiko Tanabe, ja Masahide Ohmichi. 2013. "Prognostic impact of EMT (epithelial-mesenchymal-transition)-related protein expression in endometrial cancer". *Cancer Biology & Therapy* 14(1):13–19. doi: 10.4161/cbt.22625.
- Tang, Jean Y., Mina S. Ally, Anita M. Chanana, Julian M. Mackay-Wiggan, Michelle Aszterbaum, Joselyn A. Lindgren, Grace Ulerio, Melika R. Rezaee, Ginny Gildengorin, Jackleen Marji, Charlotte Clark, David R. Bickers, ja Ervin H. Epstein. 2016. "Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial". *The Lancet Oncology* 17(12):1720–31. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30566-6.
- Tay, Evelyn Yu-Xin, Yee-Leng Teoh, ja Matthew Sze-Wei Yeo. 2018. "Hedgehog Pathway Inhibitors and Their Utility in Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Current Evidence". *Dermatology and Therapy* 9(1):33–49. doi: 10.1007/s13555-018-0277-7.
- Thaiparambil, Jose T., Laura Bender, Thota Ganesh, Erik Kline, Pritty Patel, Yuan Liu, Mourad Tighiouart, Paula M. Vertino, R. Donald Harvey, Anapatriacia Garcia, ja Adam I. Marcus. 2011. "Withaferin A Inhibits Breast Cancer Invasion and Metastasis at Sub-Cytotoxic Doses by Inducing Vimentin Disassembly and Serine 56 Phosphorylation". *International Journal of Cancer* 129(11):2744–55. doi: 10.1002/ijc.25938.
- Thakur, Meghna Das, Fernando Salangsang, Allison S. Landman, William R. Sellers, Nancy K. Pryer, Mitchell P. Levesque, Reinhard Dummer, Martin McMahon, ja Darrin D. Stuart. 2013.

- "Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance". *Nature* 494(7436):251–55. doi: 10.1038/nature11814.
- Toledo-Guzmán, Mariel E., Gabriele D. Bigoni-Ordóñez, Miguel Ibáñez Hernández, ja Elizabeth Ortiz-Sánchez. 2018. "Cancer stem cell impact on clinical oncology". *World Journal of Stem Cells* 10(12):183–95. doi: 10.4252/wjsc.v10.i12.183.
- Villanueva, Jessie, Adina Vultur, John T. Lee, Rajasekharan Somasundaram, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Angela K. Cipolla, Bradley Wubbenhorst, Xiaowei Xu, Phyllis A. Gimotty, Damien Kee, Ademi E. Santiago-Walker, Richard Letrero, Kurt D'Andrea, Anitha Pushparajan, James E. Hayden, Kimberly Dahlman Brown, Sylvie Laquerre, Grant A. McArthur, Jeffrey A. Sosman, Katherine L. Nathanson, ja Meenhard Herlyn. 2010. "Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by co-targeting MEK and IGF-1R/PI3K". *Cancer cell* 18(6):683–95. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.023.
- Vinogradova, Maia, Victor S. Gehling, Amy Gustafson, Shilpi Arora, Charles A. Tindell, Catherine Wilson, Kaylyn E. Williamson, Gulfer D. Guler, Pranoti Gangurde, Wanda Manieri, Jennifer Busby, E. Megan Flynn, Fei Lan, Hyo-Jin Kim, Shobu Odate, Andrea G. Cochran, Yichin Liu, Matthew Wongchenko, Yibin Yang, Tommy K. Cheung, Tobias M. Maile, Ted Lau, Michael Costa, Ganapati V. Hegde, Erica Jackson, Robert Pitti, David Arnott, Christopher Bailey, Steve Bellon, Richard T. Cummings, Brian K. Albrecht, Jean-Christophe Harmange, James R. Kiefer, Patrick Trojer, ja Marie Classon. 2016. "An Inhibitor of KDM5 Demethylases Reduces Survival of Drug-Tolerant Cancer Cells". *Nature Chemical Biology* 12(7):531–38. doi: 10.1038/nchembio.2085.
- Viswanathan, Vasanthi S., Matthew J. Ryan, Harshil D. Dhruv, Shubhroz Gill, Ossia M. Eichhoff, Brinton Seashore-Ludlow, Samuel D. Kaffenberger, John K. Eaton, Kenichi Shimada, Andrew J. Aguirre, Srinivas R. Viswanathan, Shrikanta Chattopadhyay, Pablo Tamayo, Wan Seok Yang, Matthew G. Rees, Sixun Chen, Zarko V. Boskovic, Sarah Javaid, Cherrie Huang, Xiaoyun Wu, Yuen-Yi Tseng, Elisabeth M. Roider, Dong Gao, James M. Cleary, Brian M. Wolpin, Jill P. Mesirov, Daniel A. Haber, Jeffrey A. Engelman, Jesse S. Boehm, Joanne D. Kotz, Cindy S. Hon, YU Chen, William C. Hahn, Mitchell P. Levesque, John G. Doench, Michael E. Berens, Alykhan F. Shamji, Paul A. Clemons, Brent R. Stockwell, ja Stuart L. Schreiber. 2017. "Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway". *Nature* 547(7664):453–57. doi: 10.1038/nature23007.
- Wan, Shanshan, Ende Zhao, Ilona Kryczek, Linda Vatan, Anna Sadovskaya, Gregory Ludema, Diane M. Simeone, Weiping Zou, ja Theodore H. Welling. 2014. "Tumor-Associated Macrophages Produce Interleukin 6 and Signal via STAT3 to Promote Expansion of Human Hepatocellular Carcinoma Stem Cells". *Gastroenterology* 147(6):1393–1404. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.039.
- Wang, Yu, Xingang Wang, Hui Zhao, Bo Liang, ja Qihang Du. 2012. "Clusterin Confers Resistance to TNF-Alpha-Induced Apoptosis in Breast Cancer Cells through NF-kappaB Activation and Bcl-2 Overexpression". *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 24(6):348–57. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000049.
- Watson, Spencer S., Mark Dane, Koei Chin, Zuzana Tatarova, Moqing Liu, Tiera Liby, Wallace Thompson, Rebecca Smith, Michel Nederlof, Elmar Bucher, David Kilburn, Matthew Whitman, Damir Sudar, Gordon B. Mills, Laura M. Heiser, Oliver Jonas, Joe W. Gray, ja James E. Korkola. 2018. "Microenvironment-Mediated Mechanisms of Resistance to HER2 Inhibitors Differ between HER2+ Breast Cancer Subtypes". *Cell systems* 6(3):329–342.e6. doi: 10.1016/j.cels.2018.02.001.

- Wiecek, Anna J., Stephen J. Cutty, Daniel Kornai, Mario Parreno-Centeno, Lucie E. Gourmet, Guidantonio Malagoli Tagliazucchi, Daniel H. Jacobson, Ping Zhang, Lingyun Xiong, Gareth L. Bond, Alexis R. Barr, ja Maria Secrier. 2023. "Genomic Hallmarks and Therapeutic Implications of G0 Cell Cycle Arrest in Cancer". *Genome Biology* 24(1):128. doi: 10.1186/s13059-023-02963-4.
- Wu, Wen-Shu, Stefan Heinrichs, Dong Xu, Sean P. Garrison, Gerard P. Zambetti, Jerry M. Adams, ja A. Thomas Look. 2005. "Slug Antagonizes p53-Mediated Apoptosis of Hematopoietic Progenitors by Repressing *puma*". *Cell* 123(4):641–53. doi: 10.1016/j.cell.2005.09.029.
- Yang, Jianqiang, Chloe Shay, Nabil F. Saba, ja Yong Teng. 2024. "Cancer Metabolism and Carcinogenesis". *Experimental Hematology & Oncology* 13(1):10. doi: 10.1186/s40164-024-00482-x.
- Yano, Seiji, Emiko Nakataki, Shinsaku Ohtsuka, Mami Inayama, Hideki Tomimoto, Nobutaka Edakuni, Soji Kakiuchi, Naoki Nishikubo, Hiroaki Muguruma, ja Saburo Sone. 2005. "Retreatment of Lung Adenocarcinoma Patients with Gefitinib Who Had Experienced Favorable Results from Their Initial Treatment with This Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor: A Report of Three Cases". *Oncology Research* 15(2):107–11.
- Zhang, Da-Yong, Michael J. Monteiro, Jun-Ping Liu, ja Wen-Yi Gu. 2021. "Mechanisms of Cancer Stem Cell Senescence: Current Understanding and Future Perspectives". *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 48(9):1185–1202. doi: 10.1111/1440-1681.13528.
- Zhang, Jingsong, Jessica J. Cunningham, Joel S. Brown, ja Robert A. Gatenby. 2017. "Integrating Evolutionary Dynamics into Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer". *Nature Communications* 8(1):1816. doi: 10.1038/s41467-017-01968-5.
- Zhang, Qiong-wen, Lei Liu, Chang-yang Gong, Hua-shan Shi, Yun-hui Zeng, Xiao-ze Wang, Yu-wei Zhao, ja Yu-quan Wei. 2012. "Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumor: A Meta-Analysis of the Literature". *PLoS ONE* 7(12):e50946. doi: 10.1371/journal.pone.0050946.
- Zhao, Zehua, Tianming Li, Liping Sun, Yuan Yuan, ja Yanmei Zhu. 2023. "Potential mechanisms of cancer-associated fibroblasts in therapeutic resistance". *Biomedicine & Pharmacotherapy* 166:115425. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115425.
- Zhao, Ziyi, Yong Mei, Ziyang Wang, ja Weiling He. 2022. "The Effect of Oxidative Phosphorylation on Cancer Drug Resistance". *Cancers* 15(1):62. doi: 10.3390/cancers15010062.
- Zhuang, Lin, Yan Ma, Qian Wang, Jing Zhang, Chen Zhu, Lu Zhang, ja Xiaoping Xu. 2016. "Atg3 Overexpression Enhances Bortezomib-Induced Cell Death in SKM-1 Cell". *PloS One* 11(7):e0158761. doi: 10.1371/journal.pone.0158761.
- Zou, Min, Roxanne Toivanen, Antonina Mitrofanova, Nicolas Floch, Sheida Hayati, Yanping Sun, Clémentine Le Magnen, Daniel Chester, Elahe A. Mostaghel, Andrea Califano, Mark A. Rubin, Michael M. Shen, ja Cory Abate-Shen. 2017. "Transdifferentiation as a Mechanism of Treatment Resistance in a Mouse Model of Castration-Resistant Prostate Cancer". *Cancer Discovery* 7(7):736–49. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1174.