Satu Tiainen
LL
Syöpätautien erikoislääkäri
KYS Syöpäkeskus, syöpätautien poliklinikka

Tulehdus ja sokeriaineenvaihdunta rintasyövässä

Satu Tiainen
Inflammation and Glucose Metabolism in Breast Cancer
Publications of the University of Eastern Finland, Dissertations in Health Sciences 701, 2022.

Olen syöpätautien erikoislääkäri ja työskentelen KYSin Syöpäkeskuksen syöpätautien poliklinikalla. Aloitin vuonna 2014 erikoistuvana lääkärinä tekemään tutkimustyötä kliinisen työn ohella. Pikkuhiljaa tutkimusprojektista muotoutui neljä vertaisarvioitua julkaisua, niihin perustuva väitöskirja ja tohtorin tutkinto syksyllä 2022.

Väitöskirjatutkimuksessani tutkittiin tiettyjen tulehdukseen ja sokeriaineenvaihduntaan liittyvien tekijöiden ennustearvoa rintasyöpäpotilailla sekä näiden tekijöiden keskinäisiä suhteita. Aineistona tutkimuksessa oli 278 rintasyöpäpotilasta, joilta oli leikattu rintasyöpä KYSissa vuosien 2001–2008 välisenä aikana. Puolet tapauksista oli hormonireseptori, HER2-positiivisia ja puolet HER2-negatiivisia rintasyöpiä.

Taustana tutkimukselle olivat aiemmat havainnot hyaluronaanin merkityksestä rintasyövän etenemisessä - suuren hyaluronaanin määrän rintasyöpäkasvaimessa oli havaittu liittyvän rintasyöpäpotilaiden huonompaan ennusteeseen. Hyaluronaani on sokerimolekyyli, jonka tutkimuksessa Itä-Suomen yliopistolla on pitkät perinteet, ja jolla on todettu olevan vaikutuksia myös tulehdusreaktion säätelyssä. Tulehdusreaktion tiedetään olevan merkittävässä roolissa syövän etenemisessä. Akuutti tulehdusreaktio voi estää syövän etenemistä, mutta krooninen tulehdus, jota ylläpitävät mm. M2-tyypin makrofagit ja säätelijä-T-solut, voi edistää syövän kasvua.

Väitöskirjatutkimukseni ensimmäisessä ja kolmannessa osatyössä keskityttiin makrofagien rooliin rintasyövässä. Ensimmäisessä osatyössä havaittiin, että korkea makrofagien ja erityisesti kroonista tulehdusta ylläpitävien M2-makrofagien määrä syöpäkasvaimessa liittyi huonompaan ennusteeseen rintasyöpäpotilailla. Nämä jo vuonna 2015 julkaistut tulokset ovat osaltaan vahvistaneet nykyistä melko vankkaa tutkimusnäyttöä makrofagien ennusteellisesta merkityksestä rintasyövässä. Korkea makrofagien määrä oli yhteydessä myös kasvaimen korkeaan hyaluronaanin määrään, mikä yhdessä aiempien solu- ja eläintöiden kanssa tukee hypoteesia hyaluronaanin roolista makrofagien kertymisessä rintasyöpäkasvaimeen. Lisäksi havaitsimme, että korkea M2-makrofagien määrä syöpäkasvaimessa oli yhteydessä potilaiden lihavuuteen sekä runsaasti rasvaa sisältävään rintakudokseen, mikä voisi olla yksi mahdollinen mekanismi näihin tekijöihin liittyvän huonomman ennusteen taustalla. Noin viidesosalla potilaista oli sekä korkea määrä M2-makrofageja että hyaluronaania kasvaimessa ja rasvarinta, ja näiden potilaiden ennuste oli erittäin huono.

> Kroonista tulehdusta ylläpitävien M2-makrofagien määrä syöpäkasvaimessa liittyi huonompaan ennusteeseen.

Toisessa osatyössä tutkittiin O-GlcNAc modifikaatioiden ennusteellista merkitystä rintasyövässä. O-GlcNAc modifikaatio tarkoittaa tietyn sokeriosan, N-asetyyliglukosamiinin, liittymistä solunsisäisiin proteiineihin, mikä voi muokata kyseisten proteiinien toimintaa. O-GlcNAc modifikaatio voi vaikuttaa mm. solunjakaantumisen ja tulehdusreaktion

säätelyyn ja sillä on yhtymäkohtia myös hyaluronaanin muodostumiseen. Havaitsimme, että immunohistokemiallisella värjäyksellä todettu korkea O-GlcNAc modifikaatioiden määrä rintasyöpäsoluissa liittyi potilaiden huonoon ennusteeseen. Lisäksi korkea O-GlcNAc modifikaatioiden määrä solulimassa oli yhteydessä sekä korkeaan hyaluronaania syntetisoivien hyaluronaanisyntaasien (HAS) että korkeaan hyaluronaanin määrään kasvaimessa, mikä tukee hypoteesia O-GlcNAc modifikaation merkityksestä hyaluronaanin muodostumisessa rintasyövässä.

Neljännessä osatyössä havaittiin, että myös rintasyöpäpotilaiden veren tulehdussoluprofiililla oli vaikutusta ennusteeseen. Sekä korkea neutrofiili-lymfosyyttisuhde (NLR) että korkea monosyytti-lymfosyyttisuhde (MLR) veressä liittyivät huonompaan ennusteeseen, mikä on linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa. Hieman yllättävänäkin uutena löydöksenä havaitsimme, että HER2-positiivisessa rintasyövässä korkea NLR ja MLR liittyivät huonoon ennusteeseen vain potilailla, jotka eivät olleet saaneet liitännäishoitona HER2-vasta-aine trastutsumabia. Tämä herättää ajatuksen, että trastutsumabi saattaisi muokata veren tulehdussoluprofiilia tai sen vaikutusta syövän etenemiseen, mutta asian selvittäminen vaatii vielä lisätutkimuksia.

Yhteenvetona, väitöskirjatutkimuksessani tutkittiin tiettyjen tulehdukseen ja sokeriaineenvaihduntaan liittyvien tekijöiden ennustearvoa rintasyövässä. Lisäksi tutkimuksen tulokset ovat antaneet viitteitä tutkittujen tekijöiden mahdollisista keskinäisistä yhteyksistä syövän etenemisessä, mutta kokonaisuudessaan mahdollisten syy-yhteyksien selvittäminen vaatii vielä lisätutkimuksia. Suomessa todetaan noin 5000 uutta rintasyöpää joka vuosi, ja vaikka rintasyövän ennuste yleensä ottaen on hyvä, kuolee Suomessa vuosittain noin 900 naista rintasyöpään. Uusien ennustetekijöiden ja mahdollisten hoitokohteiden tutkiminen on tärkeää hoidon suunnittelun tarkentamiseksi sekä potilaiden ennusteen parantamiseksi.

plusterveys
LÄÄKÄRIT

Oma tapa tehdä työtä

Haemme PlusTerveyteen uusia mielenterveyden ammattilaisia.

Etsimme joukkoomme psykiatreja sekä muita mielenterveyden ammattilaisia vastaanotoillemme ympäri Suomen.

Meillä jokainen voi suunnitella yksilöllisen työskentelypolun moniammatillisessa mielenterveyden ammattilaisten verkostossa. Meillä voit työskennellä yrittäjänä, ammatinharjoittajana tai suorassa työsuhteessa.

Ota yhteyttä:

rekrytointi@plusterveys.fi

Lue lisää:

plusterveys.fi/mielenterveys

SUOMALAISTA PALVELUA
FINNISH SERVICE