

Alisa Aalto

KASVAIMEN MIKROYMPÄRISTÖN VAIKUTUS RINTASYÖVÄN ETENEMISELLE

Kandidaatintutkielma
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Lokakuu 2025

TIIVISTELMÄ

Alisa Aalto: Kasvaimen mikroympäristön vaikutus rintasyövän etenemiselle
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Bioteknologian ja biolääketieteen tekniikan kandidaattiohjelma
Lokakuu 2025

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti yleisin syöpä naisilla ja yksi merkittävimmistä syöpäkuolemien aiheuttajista. Rintasyöpä on erittäin heterogeeninen sairaus, jossa molekulaariset alatyypit ja kasvaimen sijainti sekä koostumus vaikuttavat syövän etenemiseen. Rintasyövän kuolleisuus johtuu pääasiassa sen kyvystä muuttua vastustuskykyiseksi eli resistentiksi lääkkeille ja metastasoitua eli levitä primaarikasvaimesta elimistön eri osiin. Tämä tekee rintasyövän invasiivisimmista alatyypeistä vaikeasti ennustettavia ja hoidettavia. Yleisimmin rintasyöpä muodostaa etäpesäkkeitä luustoon, keuhkoihin, maksaan ja aivoihin.

Kasvaimen biofysikaalinen mikroympäristö on merkittävässä roolissa rintasyövän kehittämisessä sekä etenemisessä. Tämä perustuu solujen kykyyn aistia niiden ulkopuolelta tulevia voimia, ja muuttaa näitä fyysisiä signaaleja solun käyttäytymistä ja identiteettiä ohjaavaksi, sähköiseksi tai biokemialliseksi solunsisäiseksi toiminnaksi. Kasvaimen 3D mikroympäristössä tapahtuvat biomekaaniset, biokemialliset sekä immunologiset muutokset vaikuttavat syöpäsolun regeneratiivisen fenotyypin omaksumiseen eli plastisuuteen, ja tämän ominaisuuden hyödyntämiseen primaarikasvaimesta irtoamisessa. Mikroympäristön ja solujen vuorovaikutussuhteiden ymmärtäminen on ratkaisevaa taudin aggressiivisuuden ja metastasoitumisen mekanismien selvittämisen, sekä yksilöityjen syöpähoitojen kehittämisen kannalta.

Metastaasin kliininen merkitys korostaa tarvetta kehittää *in vitro*-malleja, joilla voidaan tutkia rintasyövän metastasointiin liittyviä kasvainsolujen ja niiden mikroympäristön välisiä biofysikaalisia vuorovaikutuksia. Tällaisiin malleihin kuuluvia Lab-on-a-chip (LOC) -järjestelmiä voidaan käyttää alustana luomaan *in vivo* -olosuhteita jäljittelevä kasvaimen 3D mikroympäristö. LOC-järjestelmissä mikroympäristö voidaan koostaa useista eri solutyypeistä ja mekaanisilta tai biokemiallisilta ominaisuuksiltaan alkuperäisen kasvaimen tai metastaattisen kohdekudoksen kaltaiseksi.

Tämän tutkielman tavoitteena on tutustua kasvaimen mikroympäristön merkitykseen rintasyövän etenemisessä. Tutkielmassa käsitellään rintasyöpää ja sen metastasoitumiseen liittyviä prosesseja, ja kuvaillaan kasvaimen mikroympäristön ominaisuuksia ja solujen kykyä aistia mikroympäristöstään tulevia voimia. Lisäksi tutkielmassa esitellään kasvainsolujen ja niiden mikroympäristön tutkimiseksi kehitettyjä 3D LOC-järjestelmiä. Lopuksi tutkielmassa keskitytään siihen, miten mikroympäristö vaikuttaa rintasyövän etenemiseen liittyviin tekijöihin kuten invasiivisuuteen, kasvaimen heterogeenisyyteen, immunoväistömekanismeihin sekä lääkeresistenttiteen tarkastellen ja jäsentäen viimeaikaista tutkimustietoa. Työssä pyritään yhdistämään eri näkökulmia kasvaimen mikroympäristön vuorovaikutussuhteista, jotta voidaan paremmin hahmottaa rintasyövän leviämisen monimutkaisuutta ja tuoda esille ne tekijät, jotka on otettava huomioon metastasointia tutkittaessa.

Avainsanat: Rintasyöpä, etäpesäke, kasvaimen mikroympäristö, heterogeenisyys, metastaasi, *in vitro*, lab-on-a-chip, invasiivisuus, lääkeresistenttisyys

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

ABSTRACT

Alisa Aalto: The Influence of the Tumor Microenvironment on Breast Cancer Progression
Bachelor's Thesis
Tampere University
Bachelor's Programme in Biotechnology and Biomedical Engineering
October 2025

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide and represents one of the leading causes of cancer-related deaths. Breast cancer is a highly heterogenous disease in which molecular subtypes, tumor location and tumor composition influence disease progression. Breast cancer mortality is primarily due to its ability to develop resistance to therapeutic agents and spread from the primary tumor to different parts of the body. This makes the most invasive subtypes of breast cancer challenging to predict and treat. Breast cancer most commonly forms metastases in the bones, lungs, liver and brain.

The biophysical tumor microenvironment has a crucial role in the development and progression of breast cancer. This is based on the ability of cells to sense external mechanical forces and to transform these physical signals into intracellular bioelectrical and biochemical processes that regulate cell behaviour and identity. Within the 3D tumor microenvironment, biomechanical, biochemical and immunological alterations contribute to the regenerative phenotype, also known as cellular plasticity, which facilitates the detachment of cancer cells from the primary tumor site. A comprehensive understanding of the interactions between tumor cells and their microenvironment is essential for determining disease aggressiveness, metastatic potential, as well as for the development of personalized cancer therapies.

The clinical significance of metastasis highlights the need for advanced *in vitro* platforms that enable the research of the biophysical interactions between breast cancer cells and their microenvironment during metastatic spread of breast cancer. Lab-on-a-chip (LOC) systems, which represent such models, can be used to recreate 3D tumor microenvironment that closely mimics *in vivo* conditions. Within LOC systems, the microenvironment can be composed of multiple cell types and engineered to resemble the mechanical or biochemical properties of the primary tumor site or the metastatic tissue.

The aim of this thesis is to examine the role of the tumor microenvironment in the progression of breast cancer. The work discusses breast cancer and the processes associated with its metastasis and describes the characteristics of the tumor microenvironment as well as the ability of cancer cells to sense forces from its microenvironment. In addition, 3D lab-on-a-chip (LOC) systems developed for the research of breast cancer cells and their microenvironment are presented. Finally, the thesis focuses on how the microenvironment contributes to key factors in breast cancer progression, including invasiveness, tumor heterogeneity, immune evasion methods and chemoresistance, through a review of recent research findings. By integrating different perspectives on the interactions within the tumor microenvironment, the work seeks to provide a better understanding of the complexity of breast cancer metastasis and to highlight the factors that must be considered when studying this process.

Keywords: Breast cancer, metastasis, tumor microenvironment, heterogeneity, *in vitro*, lab-on-a-chip, invasiveness, chemoresistance

The originality of this thesis has been checked using the Turnit's OriginalityCheck service.

ALKUSANAT

Tämä kirjallisuuskatsaus on tehty Tampereen yliopiston lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunnassa osana kandidaatin tutkintoani. Haluaisin kiittää ohjaajaani Elinä Mäntylää mielenkiintoiseen aiheeseen ohjaamisesta sekä tuesta ja kannustuksesta työn aikana. Lisäksi haluan kiittää perhettä ja ystäviäni tuesta kirjoitusprosessin aikana.

Tampere, 16.10.2025

Alisa Aalto

TEKOÄLYSOVELLUSTEN KÄYTTÖ OPINNÄYTETYÖSSÄ

Opinnäytteessäni käytetyt tekoälytyökalut ja niiden käyttötarkoitukset on kuvailtu alla:

Työkalun nimi (ja versio): Scopus AI

Käyttötarkoitus ja osio, jossa työkalua käytettiin: Työkalua käytettiin ideointiin sekä haastavien käsitteiden selvittämiseen työn tiedonhakuvaiheessa. Tekoälytyökalun käyttö rajoittui avustaviin tehtäviin ennen varsinaisen kirjoitusprosessin aloitusta eikä niillä ollut vaikutusta kirjoittajan tieteellisiin johtopäätöksiin.

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien tekoälyllä tuotetut osat, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	7
2. RINTASYÖPÄ	9
2.1 Rintasyöpä.....	9
2.2 Rintasyövän metastaasi.....	9
3. KASVAIMEN MIKROYMPÄRISTÖ.....	12
3.1 Soluväliaine.....	14
3.2 Solujen ja mikroympäristön biomekaaniset vuorovaikutukset.....	15
3.3 Rintasyövän <i>in vitro</i> -mallit.....	17
4. MIKROYMPÄRISTÖN VAIKUTUS RINTASYÖVÄN ETENEMISELLE	20
4.1 Invasiivisuus.....	20
4.2 Kasvaimen heterogeenisyys.....	21
4.3 Immunoväistömekanismit	22
4.4 Kemoresistenssi.....	23
5. YHTEENVETO	25
LÄHTEET	27

LYHENTEET JA MERKINNÄT

BMDC	Luuydinsolu, engl. bone marrow-derived dendritic cell
CAF	Syöpään liittyvä fibroblasti, engl. cancer-associated fibroblast
CTC	Kiertävä kasvainsolu, engl. circulating tumor cell
CXCL12	C-X-C-motiivin sisältävä kemokiini 12, engl. CXC motif chemokine 12
DOX	Dokсорubisiini, engl. doxorubicin
ECM	Soluväliaine, engl. extracellular matrix
EMT	Epiteeli-mesenkyymisiirtymä, engl. epithelial-mesenchymal transition
ER	Estrogeenireseptori, engl. estrogen receptor
HER2	Ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori 2, engl. human epidermal growth factor receptor 2
HIF-1 α	Hapenpuutteesta indusoituva tekijä 1-alfa, engl. hypoxia-inducible factor 1-alpha
Ki-67	Solujen jakautumista osoittava Ki-67 proteiini, engl. proliferation marker protein Ki-67
LINC-kompleksi	Tuma- ja solulimaa yhdistävä kompleksi, engl. linker of nucleoplasm and cytoplasm complex
LOC	Lab-on-a-chip
MET	Mesenkyymi-epiteelisiirtymä, engl. mesenchymal-epithelial transition
MDSC	Myeloidisoluihin kuuluva estäjäsolu, engl. myeloid-derived suppressor cell
MMP	Matriksin metalloproteiinaasi, engl. matrix metalloproteinase
NET	Neutrofiilien solunulkoinen ansa, engl. neutrophil extracellular trap
PD1	Solukalvoreseptori PD-1, engl. programmed cell death protein 1
PK1	Pyruvaattidehydrogenaasikinaasi 1, engl. pyruvate dehydrogenase kinase 1
PD-L1	PD-1: n ligandina toimiva proteiini PD-L1, engl. programmed cell death ligand 1
PDO	Potilasperäinen organoidi, eng. patient-derived organoid
PKM2	Pyruvaattikinaasi M2, engl. pyruvate kinase M2
PMN	Pre-metastaattinen mikroympäristö, engl. pre-metastatic niche
PR	Progesteronireseptori, engl. progesterone receptor
TAM	Kasvaimeen hakeutuva makrofagi, engl. tumor-associated macrophage
TGF- β	Transformoiva kasvutekijä beeta, engl. transforming growth factor beta
TME	Kasvaimen mikroympäristö, engl. tumor microenvironment
TNBC	Triplanegatiivinen rintasyöpä, engl. triple-negative breast cancer
Treg	Säätelävä T-solu, engl. regulatory T cell
VEGF-A	Verisuonten endoteelikasvutekijä A, engl. vascular endothelial growth factor A
YAP	YAP-signaalinvälittäjäproteiini, engl. yes-associated protein

1. JOHDANTO

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti yleisin syöpä naisilla ja yksi merkittävimmistä syöpäkuolemien aiheuttajista (Wilkinson ja Gathani, 2022). Rintasyöpä aiheutti yli 670 000 kuolemantapausta maailmanlaajuisesti vuonna 2022, mikä vastaa 6,9 prosenttia kaikista syöpäkuolemista (Bray ym. 2024). Rintasyövän kuolleisuus johtuu pääasiassa sen kyvystä muuttua vastustuskykyiseksi lääkille (kemoresistentiksi) ja metastasoitua eli levitä primaarikasvaimesta elimistön eri osiin, mikä tekee rintasyövän invasiivisimmista alatyypeistä vaikeasti ennustettavia (Fares ym. 2020). Tämän vuoksi tarvitaan lisää tutkimustietoa rintasyövän biologisista mekanismeista ja niihin liittyvistä tekijöistä, jotka vaikuttavat syövän etenemiseen.

Metastaasi eli etäpesäkkeiden muodostuminen on monivaiheinen prosessi, jonka yksityiskohtia ei vielä täysin ymmärretä. Kasvaimen solujen on kyettävä irtautumaan primaarikasvaimesta, tunkeutumaan ympäröivään kudokseen, kulkeuduttava verenkierron tai imusuoniston kautta uuteen kudokseen ja kiinnittymään sinne. Tämä vaatii muun muassa soluväliaineen koostumuksen muutoksia, syöpäsolujen kykyä aistia ja hyödyntää biomekaanisia signaaleja, immuunipuolustuksen väistämistä sekä sopeutumista uuteen kudospäristöön. (Fares ym. 2020) Yleisimmin rintasyöpä muodostaa etäpesäkkeitä luustoon, keuhkoihin, maksaan ja aivoihin (Chen ym. 2018).

Kasvaimen mikroympäristö (engl. tumor microenvironment, TME) on merkittävässä roolissa syövän etenemisessä. Mikroympäristö koostuu muun muassa syöpäsoluista, immuunisoluista, stroomasoluista, sekä soluväliaineesta (engl. extracellular matrix, ECM). Näiden komponenttien keskinäiset vuorovaikutukset luovat ympäristön, joka voi edistää kasvaimen kasvua ja leviämistä. (De Visser ja Joyce, 2023) Vaikka geneettisten ja epigeneettisten muutosten merkitys rintasyövän etenemisessä on laajalti tunnistettu, kasvaimen mikroympäristön biomekaanisten ärsykkeiden, kuten soluväliaineen jäykkyyden sekä mekaanisen kuormituksen, ja solujen mekaanisen jännityksen roolia metastasoinnin edistäjänä on vasta alettu ymmärtämään (Akinpelu ym. 2024). Kasvaimen mikroympäristön komponenttien sekä metastaasiprosessin biologisten mekanismien ymmärtäminen on olennaista, jotta voidaan suunnitella entistä tehokkaampia diagnostisia menetelmiä aikaisemman havaitsemisen mahdollistamiseksi sekä kehittää yksilöityjä hoitomuotoja.

Tässä tutkielmassa keskitytään kasvaimen mikroympäristön ja metastasoinnin väliseen yhteyteen. Työn tavoitteena on selvittää viimeaikaista tutkimustietoa jäsentäen, miten kasvaimen mikroympäristö vaikuttaa rintasyövän etenemiseen. Tutkielmassa perehdytään ensin rintasyöpään sairautena, ja selvitetään metastasoitumisen vaiheita. Lisäksi kartoitetaan kasvaimen mikroympäristön ominaisuuksia, ja solujen voimien aistimisen ja biomekaniikan periaatteita. Tutkielmassa luodaan katsaus uusimpiin prekliinisiin metastasointiin liittyviin tutkimuksiin sekä *in vitro*-malleihin, joiden

avulla voidaan mallintaa kasvaimen mikroympäristöä ja sen vuorovaikutussuhteita. Lopuksi käsitellään sitä, miten kasvaimen mikroympäristö vaikuttaa rintasyövän invasiivisuuteen, heterogeenisyyteen, immunoväistömekanismeihin ja kemoresistenttien kehittymiseen.

2. RINTASYÖPÄ

2.1 Rintasyöpä

Vuonna 2022 rintasyöpä oli maailman yleisin syöpä naisilla, ja siihen sairastui arviolta 2,3 miljoonaa ihmistä (Bray ym. 2024). Varhaisvaiheen diagnoosin ja hoitojen avulla noin 70–80 % primaarisista rintasyövistä on parannettavissa. Sen jälkeen, kun syöpä on levinnyt rinnan tai kainalon imusolmukkeiden ulkopuolelle, hoito on huomattavasti haastavampaa kuin paikallisen rintasyövän, ja paranemisennuste huononee. (Harbeck ym. 2019) Kasvainten välinen ja kasvaimen sisäinen heterogeenisyys sekä molekulaariset alatyypit vaikuttavat merkittävästi rintasyövän ennusteeseen ja hoitotuloksiin (Lüönd ym. 2021).

Rintasyöpä voidaan luokitella alatyyppeihin immunohistokemiallisesti solujen pinnallaan ilmentävien estrogeenireseptorin (engl. estrogen receptor, ER), progesteronireseptorin (engl. progesterone receptor, PR) sekä ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptori 2:n (engl. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) perusteella. Lisäksi rintasyöpä voidaan luokitella molekulaaristen geenien ilmentymisprofiileihin perustuviin alatyyppeihin kuten: luminaaliseen A-tyyppiin (ER+, PR+, HER2-); luminaaliseen B-tyyppiin (ER+, PR+, HER2+/-); HER2-positiiviseen (HER2+, ER-, PR-); ja triplanegatiiviseen rintasyöpään (TNBC; ER-, PR-, HER2-). (Harbeck ym. 2019)

Alatyypien erottelussa voidaan käyttää myös solujen jakautumista osoittavaa proliferaatiomarkkeria Ki-67. Erottelun perusteella luminaaliset alatyypit voidaan jakaa luminaaliseen A-tyyppiin, jolle on ominaista matala proliferaatioaste, sekä luminaaliseen B-tyyppiin, jossa proliferaatio on selvästi suurempaa. HER2-alatyypissä HER2 yliekspressio johtaa aggressiivisempaan tautimuotoon ja huonompaan tautiennusteeseen. (Harbeck ym. 2019, Orrantia-Borunda ym. 2022) Triplanegatiivinen rintasyöpä (engl. triple-negative breast cancer, TNBC) on kaikkein aggressiivisin molekulaarinen alatyyppeihin, ja sillä on tyypillisesti korkea solujen proliferaatioaste, suurempi riski etäpesäkkeisiin sekä kyky kehittää kemoresistenttiyttä (Moon ym. 2020, Orrantia-Borunda ym. 2022).

2.2 Rintasyövän metastaasi

Etäpesäkkeiden kehittymistä kehon osiin, jotka sijaitsevat kaukana alkuperäisestä primaarikasvaimesta, kutsutaan metastasoinniksi. Metastaasien muodostuminen edellyttää, että syöpäsolut kykenevät irtautumaan alkuperäisestä kasvaimesta, siirtymään verenkierron kautta muualle elimis-

töön, sopeutumaan uuden kudoksen mikroympäristöön sekä väistämään immuunipuolustuksen tuhoavan vasteen. Tätä vaiheittaista syövän leviämiseen viittaavaa prosessia kutsutaan metastaasikaskadiksi. (Fares ym. 2020)

Metastaasikaskadi käynnistyy invaasiovaiheella, jolla tarkoitetaan primaarikasvaimen pahanlaatuisuudesta muuntumista invasiivisemmäksi fenotyyppiksi, joka kykenee tunkeutumaan ympäröivään kudokseen (Agrawal ym. 2025). Invaasion ja etäpesäkkeiden muodostumisen aktivoitumiseen vaikuttavat useat epigeneettiset tekijät, jotka laukeavat erilaisten ympäristövaikutteiden seurauksena. Tällaisia ärsykeitä ovat muun muassa ikääntyminen, soluväliaineen komponenttien välittämät adheesiovälitteiset signaalit, soluväliaineen kokemat mekaaniset voimat, solujen väliset interaktiot sekä liukoiset signaalintimolekyylit. (Fares ym. 2020) Invaasion kautta syöpäsolut irtautuvat toisistaan, siirtyvät pois primaarikasvaimen ytimestä ja tunkeutuvat ympäröivään stroomaan (De Visser ja Joyce, 2023). Tämä voi tapahtua joko yksittäisinä soluina tai kollektiivisesti säikeinä ja soluryhmittyminä (Fares ym. 2020). Invaasion aikana solut altistuvat erilaisille mekaanisille voimille, kuten leikkaaville ja puristaville voimille. Solujen tukirangan löystyminen eli rakenteellinen pehmeneminen parantaa niiden muovautuvuutta näissä olosuhteissa ja edesauttaa tunkeutumista ympäröivään kudokseen. (Agrawal ym. 2025)

Kasvava kasvain tarvitsee uutta verisuonitusta saadakseen riittävästi happea ja ravinteita, jotta se voi kasvaa ja kehittyä. Tämä vaihe tunnetaan myös nimellä angiogeneesi ja sen tärkein laukaiseva tekijä on hypoksia eli hapenpuute ja siihen reagoivat molekyylit. (De Visser ja Joyce, 2023) Lisäksi olennainen osa invaasiota on epiteeli-mesenkymysiirtymä (engl. epithelial mesenchymal transition, EMT), jossa epiteelisolut menettävät kiinnittymiskykynsä ja polaarisuutensa, ja muuttuvat invasiivisemmiksi mesenkymaalisiksi soluiksi (Lüönd ym. 2021). Normaalisti epiteelisolut ovat tiiviisti vuorovaikutuksessa toistensa kanssa sekä solun ulkoisen tukirangan kanssa. EMT säätelee palautuvia biokemiallisia reaktioita, jotka mahdollistavat epiteelisolun muuntumisen mesenkymaattiseen fenotyyppiin, ja antavat epiteelisoluille niin sanotun epiteeli-mesenkymaattisen plastisuuden, joka on keskeistä syövän etenemiselle ja etäpesäkkeiden muodostumiselle. (Fares ym. 2020) Tätä plastisuutta säätelee erilaiset kasvutekijät kuten transformoiva kasvutekijä beeta (engl. transforming growth factor beta, TGF- β), jota voivat erittää sekä itse syöpäsolut että kasvaimen mikroympäristön muut solut (De Visser ja Joyce, 2023).

Seuraava metastaattisen etenemisen vaihe on syöpäsolujen intravasaatio, jossa syöpäsolut tunkeutuvat veri- tai imusuoniin (Fares ym. 2020). Syöpään liittyvät fibroblastit (engl. cancer-associated fibroblast, CAF) edistävät tätä prosessia erittämällä CXCL12-kemokiiniä (engl. CXC motif chemokine 12, CXCL12), joka houkuttelee kasvaimen hakeutuvia makrofageja (engl. tumor-associated macrophage, TAM) verisuonten läheisyyteen. Näillä alueilla TAM-makrofagit erittävät verisuonten endoteelikasvutekijä A:ta (engl. vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), joka ha-

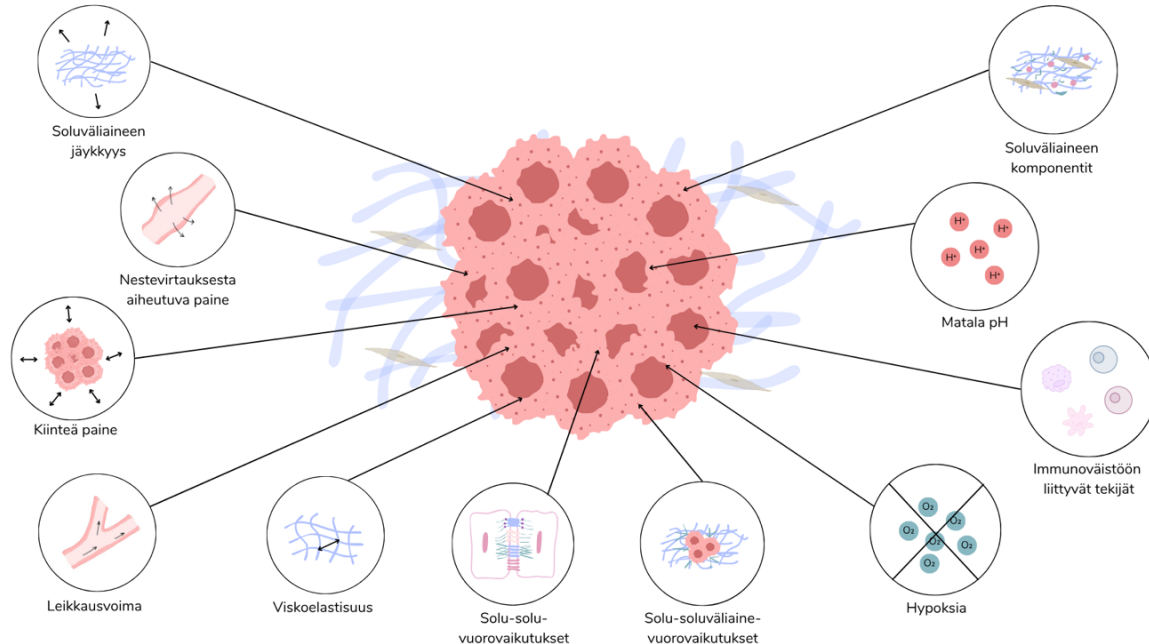
jottaa verisuonten soluliitoksia ja lisää näin niiden tilapäistä läpäisevyyttä. Tämä mahdollistaa syöpäsolujen helpomman pääsyn verenkiertoon edistään metastaasikaskadia. (De Visser ja Joyce, 2023)

Verenkiertoon joutuu usein niin kutsuttuja kiertäviä kasvainsoluja (engl. circulating tumor cell, CTC), joiden on kestettävä verenkierron aiheuttamat voimat, kuten nestevirtauksen aiheuttama leikkausjännitys (engl. shear stress) ja vältettävä immuunijärjestelmän aktivoituminen (Agrawal ym. 2025). Vaikka monet CTC:t kiertävät yksittäisinä soluina, erityisesti soluklusterit, jotka sisältävät myös verihiutaleita, stroomasoluja ja neutrofiilejä, ovat tehokkaampia muodostamaan etäpesäkkeitä. Kiertävät kasvainsolut kiinnittyvät verisuonen seinämään ja siirtyvät kohdekudokseen transendoteelisen migraation eli ekstravasaation kautta. Lopuksi syöpäsolut paikallistuvat toissijaiseen kudokseen ja lisääntyvät kolonisaation kautta muodostaen toissijaisia kasvaimia. Uuden verisuoni-verkoston muodostuminen toissijaisen kasvaimen ympärille on myös keskeistä onnistuneelle kolonisaatiolle. (Fares ym. 2020)

Edellä esitettyjen vaiheiden kautta rintasyöpä leviää primaarikasvaimesta kauemmas elimistöön. Rintasyövässä organotropista eli elinkohtaista leviämistä säätelevät rintasyövän alatyypit, kohdekudoksen mikroympäristö, syöpäsolujen ja elimen väliset vuorovaikutukset sekä metastaattisten kasvainten signalointireitit. Yleisimmin rintasyöpä muodostaa etäpesäkkeitä luustoon, keuhkoihin, maksaan ja aivoihin. (Chen ym. 2018) Tutkimuksissa on osoitettu, että rintasyövän alatyypien välillä on merkittäviä eroja metastaasien tyypillisissä kohdekudoksissa. Triplanegatiivinen ja HER2-positiivinen alatyypit metastasoivat yleisimmin keuhkoihin tai maksaan, kun taas molemmat luuminaaliset alatyypit muodostavat luustometastaaseja selvästi useammin. (Bartmann ym. 2017) Metastaasikaskadin eri vaiheissa syöpäsolut joutuvat kohtaamaan vaihtelevia mekaanisia rasituksia, kuten nestevirtauksen aiheuttamia leikkausvoimia ja kudospaineen puristusta. Selviytyäkseen ja edetäkseen solujen on jatkuvasti mukautettava mekaanista käyttäytymistään, esimerkiksi pehmentämällä tukirankaansa tai säätelemällä supistuvuuttaan. Näiden sopeutumismekanismien ymmärtäminen onkin tällä hetkellä yksi aktiivisimmista tutkimussuunnista rintasyövän leviämisen ja kudokohtaisen metastasoinnin selvittämisessä.

3. KASVAIMEN MIKROYMPÄRISTÖ

Kasvaimen mikroympäristö (engl. tumor microenvironment, TME) edistää kasvaimen syntyä ja kehittymistä tarjoamalla kasvaimelle ympäristön, jonka avulla se voi kiinnittyä, saada ravinteita ja väistää immuunijärjestelmän hyökkäyksiä. TME koostuu pääasiassa solukomponenteista, soluväliaineesta (ECM), verisuonistosta (veri- ja imusuonet) sekä näiden välisistä vuorovaikutussuhteista. Solukomponentteihin kuuluu monenlaisia soluja, kuten immuunisoluja, syöpään liittyviä fibroblasteja, endoteelisoluja, perisyyttejä sekä kudskohtaisesti vaihtelevia solutyyppejä, kuten rasvasoluja ja hermosoluja. Syöpäsolut rakentavat kasvaimelle suotuisan ympäristön houkuttelemalla sekä uudelleenohjelmoimalla elimistön terveitä soluja sekä muokkaamalla soluväliainetta ja verisuonistoa. (De Visser ja Joyce, 2023) Kasvaimen mikroympäristön biofysikaaliset ja -mekaaniset muutokset, kuten puristus- ja leikkausvoimat, nestevirtauksesta aiheutuva paine sekä soluväliaineen jäykkyyden tai viskoelastisuuden lisääntyminen, vaikuttavat syöpäsolujen käyttäytymiseen ja edistävät osaltaan kasvaimen kasvua, että etäpesäkkeiden syntyä (Kalli ym. 2023). Kasvaimen mikroympäristön komponentteja sekä vuorovaikutussuhteita on havainnollistettu alla olevassa kuvassa (Kuva 1) ja niitä on käsitelty tarkemmin tutkielman myöhemmissä osioissa.



Kuva 1: Kasvaimen mikroympäristö. Rintasyöpäkasvaimen mikroympäristön ominaisuudet, kuten soluväliaineen jäykkyys ja viskoelastisuus, sen sisältämät komponentit sekä vuorovaikutussuhteet, vaikuttavat merkittävästi syövän etenemiseen. Mekaaninen stressi, kuten nestevirtauksesta aiheutuva paine, leikkausvoima tai kasvaimen kasvusta johtuva kiinteä paine, ovat myös merkityksellisiä. Lisäksi hypoksia, matala pH, immunologiset tekijät sekä mikroympäristön muiden solujen väliset vuorovaikutukset muokkaavat kasvaimen käyttäytymistä.

Tässä vuorovaikutusverkostossa metaboliset tekijät vaikuttavat merkittävästi kasvainsolujen käyttäytymiseen sekä vahvistavat osaltaan mikroympäristön pro-metastaattista tilaa. Hypoksia eli hapenpuute aktivoi hapenpuutteesta indusoituvan tekijän HIF-1 α :n (engl. hypoxia inducible factor 1-alpha). Se sopeuttaa solut alhaiseen hapen määrään sekä edistää angiogeneesiä. Matala pH mikroympäristössä muodostuu kohonneen kudostason paineen, hypoksian ja laktaatin kertymisen seurauksena. Matala pH yhdessä hypoksian kanssa aktivoi glykolyttisiä entsyymejä, PDK1 (engl. pyruvate dehydrogenase kinase 1) ja PKM2 (engl. pyruvate kinase M2), mikä muuttaa solujen aineenvaihduntaa, tukee niiden selviytymistä sekä edistää syöpäsolujen invaasiota. (Zhou ym. 2022)

Rintasyövän mikroympäristössä immuunijärjestelmällä on sekä kasvainta hillitsevä että edistävä vaikutus. Kasvaimen kehittyessä immuunisolut, jotka normaalisti tunnistavat ja tuhoavat poikkeavia soluja sekä ylläpitävät kudoshomeostaasia, muuttavat toimintaansa kasvaimen kasvua suosivaan suuntaan. Säätävät T-solut (engl. regulatory T cell, Treg) estävät T-solujen aktivoitumista ja lisääntymistä. Myeloidiset solut, kuten TAM-makrofagit, neutrofiilit ja monosyytit, ohjautuvat fenotyyppihin, jotka tukevat angiogeneesiä, immunosuppressiota sekä metastaasien muodostusta. Lisäksi myeloidisoluihin kuuluvat estäjäsolut (engl. myeloid-derived suppressor cell, MDSC) vahvistavat immunosuppressiota estämällä T-, NK, B- ja dendriittisolujen toimintaa. Samalla efektorisolujen, kuten CD8+ T-solujen ja NK-solujen, toiminta heikkenee niiden uupuessa ja menettäessä sytotoksiset kykynsä. (Lüönd ym. 2021; De Visser ja Joyce, 2023)

Metaboliset tekijät sekä immuunivasteen muokkaus alkuperäisen kasvaimen mikroympäristössä edistävät myös toissijaisen kasvaimen mikroympäristön muodostusta. Kasvaimet indusoivat kohdekudokseen tarkasti järjestäytyneitä mikroympäristöjä, jotka edistävät syöpäsolujen kolonisaatiota, liikkumista ja leviämistä. Tätä kutsutaan pre-metastaattiseksi mikroympäristöksi (engl. pre-metastatic niche, PMN), ja viittaa nimenomaan etäpesäkkeen esiasteena toimivaan mikroympäristöön, joka valmistelee kudoksen vastaanottamaan syöpäsoluja. (De Visser ja Joyce, 2023) PMN:n muodostuminen on monivaiheinen prosessi, joka alkaa paikallisilla muutoksilla, kuten verisuonten läpäisevyyden lisääntymisellä ja hyytymien muodostuksella. Tämä mahdollistaa immuunisolujen sekä eri luuydinsolujen (engl. bone marrow-derived cell, BMDC) rekrytoinnin kohdekudokseen. Samalla syöpäsolujen vapauttamat eksosomit ja proteiinit muokkaavat soluväliainetta helpottaen syöpäsolujen kiinnittymistä ja tunkeutumista itse kudokseen. Inflammaatio ja immunosuppressiivisten solujen kertyminen viimeistelevät PMN:n kehittymisen syöpäsoluille suotuisaksi ympäristöksi, jossa ne voivat selviytyä ja muodostaa uusia etäpesäkkeitä. (Winkler ym. 2020)

3.1 Soluväliaine

Soluväliaine (engl. extracellular matrix, ECM) on olennainen osa sekä kasvaimen mikroympäristöä että etäpesäkkeen esiasteena toimivaa mikroympäristöä. Soluväliaine on erittäin dynaaminen verkosto, joka ympäröi erilaisia soluja ja soluista riippumattomia komponentteja, ja vastaa solujen välisestä sekä solujen ja soluväliaineen välisestä viestinnästä. Soluväliaineella on kaksi pääasiallista muotoa, jotka eroavat toisistaan funktion, koostumuksen sekä sijainnin suhteen. Interstitiaalinen soluväliaine (engl. interstitial matrix) muodostaa kolmiulotteisia huokoisia verkostoja, jotka yhdistävät stroomasolut keskenään ja takaavat kudosten rakenteellisen eheyden. Soluväliaineen toinen osa, tyvikalvo (engl. basement membrane), on tiiviimpi levyksi järjestäytynyt rakenne, joka toimii solujen tukirakenteena, erottaa kudoksia toisistaan ja ohjaa solujen erilaistumista sekä liikkumista. (Fares ym. 2020; Winkler ym. 2020)

Soluväliaineeseen kuuluu glykosaminoglykaaneja ja proteoglykaaneja, säikeisiä kollageeneja, tyvikalvon proteiineja sekä fibronectiiniä. Kasvainsolut houkuttelevat paikallisia fibroblasteja, rasvasoluja ja luuytimestä peräisin olevia mesenkymaalaisia kantasoluja, muuttaen ne syöpään liittyviksi fibroblasteiksi, jotka puolestaan muokkaavat ja uudelleenjärjestävät kasvaimen mikroympäristöä. (Akinpelu ym. 2024) Soluväliaineen jäykkyys (engl. ECM stiffness) kuvaa sen mekaanista kovuutta sekä elastisuutta ja se määräytyy soluväliaineen koostumuksen, komponenttien määrän sekä niiden keskinäisen järjestäytymisen mukaan. Mitä tiheämpi ja järjestäytyneempi soluväliaine on, sitä jäykempi ympäristö syöpäsoluille muodostuu. (Agrawal ym. 2025) Jäykkyyden lisäksi soluväliaineelle on ominaista viskoelastisuus, eli kyky käyttäytyä sekä kiinteän että nesteen tavoin. Tämä viskoelastinen luonne vaikuttaa siihen, miten solut kokevat mekaanisia voimia, mutta myös solujen liikkumiseen, kasvukykyyn sekä invaasiopotentiaaliin. (Akinpelu ym. 2024)

Rintasyövän kehityksen aikana soluväliaineessa tapahtuu lukuisia koostumuksen, rakenteen sekä mekaanisten ominaisuuksien muutoksia verrattuna homeostaasissa olevaan rintarauhaskudokseen. Tästä koko prosessista käytetään nimitystä soluväliaineen uudelleenmuokkaus (engl. ECM-remodelling). (Winkler ym. 2020) Glykoproteiinit, kuten fibronectiini ja tenaskiini, yhdistävät ECM:n säikeitä toisiinsa ristsidoksin, mikä lisää soluväliaineen vastustuskykyä ulkoisia voimia kohtaan sekä säätelee sen elastista ja plastista käyttäytymistä (Agrawal ym. 2025). Ristsidokset ovat kovalenttisia sidoksia, joita syntyy ECM:n rakenteellisten proteiinien, erityisesti kollageenin, välille. Nämä rakenteet lujittavat sekä jäykistävät soluväliainetta, ja tämä vaikuttaa syöpäsolujen liikkuvuuteen ja kasvaimen metastasointiin. (Zhou ym. 2022) Syöpään liittyvät fibroblastit tukevat tätä jäykistymistä entisestään aktivoimalla soluväliaineen rakenteellisia proteiineja, erittämällä soluväliainetta hajottavia matriksin metalloproteinaaseja (engl. matrix metalloproteinase, MMP) sekä tuemalla kollageenin ristsidosten muodostumista (Akinpelu ym. 2024). Syöpäsolut eivät ainoastaan

ole riippuvaisia fibroblastien MMP-erityksestä, vaan tuottavat myös itse proteaaseja ECM:n muokkaamiseksi. Kolmiulotteisissa malleissa on havaittu, että syöpäsolut voivat tunkeutua tyvikalvon läpi hyödyntämällä sekä proteaaseja että mekaanisia voimia. Nämä voimat syntyvät solujen tilavuuden kasvusta, joka venyttää tyvikalvoa, sekä paikallisista supistuvista voimista, jotka vaikuttavat tyvikalvon tasossa. (Chang ym. 2024)

Vaikka rintasyövän eri alatyypin kliininen merkitys on laajalti tunnistettu, kasvaimen soluväliaineen heterogeenisyyden merkitys on suurimmaksi osaksi aliarvioitu. Tan ym. (2023) tutkimuksessa verrattiin eri molekyyliatyypeistä peräisin olevien soluväliaineiden koostumusta normaalin rintakudoksen soluväliaineeseen. Tulokset osoittivat, että kasvainperäiset soluväliaineet, erityisesti trip-lanegatiivisen alatyypin soluväliaine, olivat koostumukseltaan tiheämpää ja rakenteellisesti järjestäytyneempää, mikä saattaisi viitata kohonneeseen kudosjäykkyyteen. Kohonnut kudosjäykkyys voi edistää rintasyöpäkasvaimen etenemistä lisäämällä angiogeneesiä ja verisuonten läpäisevyyttä sekä syöpäsolujen proliferaatiota. Soluväliaineen jäykistyminen voi itsessään myös aktivoida osittaisen epiteeli-mesenkymysiirtymän, jossa solut säilyttävät joitakin epiteelisiä piirteitä, mutta omaksuvat samalla mesenkymaalisia ominaisuuksia, kuten liikkuvuutta ja tunkeutumiskykyä. (Akinpelu ym. 2024)

3.2 Solujen ja mikroympäristön biomekaaniset vuorovaikutukset

Syöpäsolujen kasvua on tutkittu paljon geneettisten ja epigeneettisten tekijöiden näkökulmasta, mutta tutkimukset ovat pitkään sivuuttaneet biomekaaniset tekijät, jotka vaikuttavat etäpesäkkeiden syntyyn. Biomekaanisilla vuorovaikutuksilla tarkoitetaan sitä miten mekaaniset voimat vaikuttavat soluihin, kudoksiin ja niiden toimintaan, ja toisaalta myös sitä, miten solut itse tuottavat voimia vaikuttaen ympäristöönsä. Kasvaimen mikroympäristön solut altistuvat sekä ulkoisille että sisäisille mekaanisille ärsykeille, ja näihin reagoidessaan ne käyttävät mekaanista aistimista ja signalointia, jotka säätelevät solujen kiinnittymistä, liikkuvuutta, erilaistumista ja jakautumista. (Zhou ym. 2022)

Kasvainsolut ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa ympäristönsä kanssa, ja ne kokevat sekä välittävät mekaanisia signaaleja solukalvolta aina tumaan saakka. Mekaaninen ärsyke välittyy solun ulkopuolisesta soluväliaineesta soluun integriinien kautta, jotka toimivat solukalvon läpäisevinä rakenteina ja mahdollistavat sitoutumisen soluväliaineen eri komponentteihin, kuten kollageeniin ja fibronektiiniin. Integriinit, joiden havaitaan olevan yliekspressoituneena kasvaimissa, yhdistyvät solun sisäiseen tukirankaan adaptoriproteiinien, kuten taliinin ja kindliinin avulla, ja voivat toimia mekanosensoreina, jotka reagoivat fyysisiin ärsykkeisiin muuttamalla rakennettaan ja vahvistamalla sitoutumistaan soluväliaineeseen. (Pratt ym. 2020, Kalli ym. 2023) Fokaaliadheesiot ovat puolestaan integriinien välityksellä muodostuvia solukiinnikkeitä, joissa aktivoituneet integriinit, adaptoriproteiinit ja muut tukirangan komponentit yhdistyvät. Fokaaliadheesiot mahdollistavat solun sisäisen jännityksen muodostumisen, joka on tärkeää solun

liikkeelle ja muodolle. (Zhou ym. 2022) Rintasyövässä tietyt integriinityypit, kuten $\alpha 3\beta 1$ -integiini, voivat edistää metastaasien muodostumista, osittain juuri fokaaliadheesioiden ja lisääntyneen solujännityksen kautta (Pratt ym. 2020).

Tuman voimanvälitys eli tumaan kohdistuva mekaaninen säätely on tällä hetkellä ajankohtainen ja nopeasti kehittyvä tutkimusaihe, erityisesti syöpätutkimuksessa. Tuma on fyysisesti yhteydessä solukalvoon solun tukirangan kautta ja yhdistää kasvaimen mikroympäristön mekaaniset ärsykkeet geenien säätelyyn ja sitä kautta solun käyttäytymiseen (Pratt ym. 2020). Tuma- ja solulimaa yhdistävät kompleksit, niin sanotut LINC-kompleksit (engl. linker of nucleoskeleton and cytoskeleton), välittävät mekaanisia signaaleja solukalvolta tumaan. LINC-kompleksien avulla tuma kykenee reagoimaan mekaanisiin ärsykkeisiin muuttamalla tumarakennetta, järjestelemällä kromosomeja uudelleen sekä vaikuttamalla geenien ilmentymiseen. Tumakotelon alla sijaitseva tumalamina muodostuu välikokoisista säikeistä, tumalamiineista, jotka tarjoavat tumalle mekaanista tukea ja osallistuvat solun liikkeisiin. Erityisesti A-tyyppin lamiinit reagoivat soluväliaineen jäykkyyteen ohjaten solujen erilaistumista. (Zhou ym. 2022) Näin ulkopuoliset voimat voivat ohjata solun toimintoja aina geenien ilmentymiseen asti.

Kasvaimen mikroympäristössä esiintyvät mekaaniset poikkeavuudet, kuten erilaiset puristusvoimat ja soluväliaineen jäykkyys, vaikuttavat syöpäsoluihin edistäen kasvaimen kasvua ja etäpesäkkeiden muodostumista (Kalli ym. 2023). Mikroympäristön mekaaniset voimat voidaan jakaa erityisesti kolmeen päätyyppiin: kiinteään paineeseen (engl. solid stress), nesteen virtauksesta aiheutuvaan paineeseen eli leikkausvoimaan (engl. fluid stress) ja edellä mainittuun soluväliaineen jäykkyyteen sekä viskoelastisiin ominaisuuksiin. Kiinteä paine syntyy muun muassa kasvaimen solujen proliferaatiosta sekä kudosten vastapaineesta. (Zhou ym. 2022, Akinpelu ym. 2024) Lisäksi, solut kokevat voimakkaita kompressiivisia voimia kasvaimen kasvaessa sekä puristuessaan kudosten läpi metastaasin alkuvaiheiden aikana. Vastaavasti nestevirtauksen aiheuttamaa leikkausjännitystä solu voi kokea verenkierrossa tai imusuonistossa. Leikkausjännitys vaikuttaa esimerkiksi syöpäsolujen sitoutumiseen endoteelisoluihin sekä säätelee metastaasin etenemistä. (Agrawal ym. 2025) Solujen aistimat mekaaniset voimat säätelevät niiden käyttäytymistä ja geenien ilmentymistä esimerkiksi ohjaamalla transkriptiotekijöiden, kuten signaalinvälittäjäproteiini YAP:n (engl. yes-associated protein, YAP), solunsisäistä paikantumista. Ympäristön pehmentyessä tai kasvutiheyden laskiessa aistitut voimat aktivoivat YAP-signaalointia, jossa YAP siirtyy solulimasta tumaan ja aktivoi siellä rintasyöpäsolujen proliferaatiota sekä liikkuvuutta sääteleviä geenejä. (Khalil ym. 2024) Yhteenvetona voidaan todeta, että kasvaimen sisäiset ja ulkoiset biomekaaniset vuorovaikutukset säätelevät solujen liikkuvuutta, invaasiota sekä kasvua hyvin monella tapaa, ja ovat siten keskeisiä rintasyövän etenemisessä.

3.3 Rintasyövän *in vitro* -mallit

Rintasyövän metastasoituminen on merkittävin syy potilaan ennusteen heikkenemiseen, sillä etäpesäkkeet vaikeuttavat hoitoa ja lisäävät kuolleisuutta merkittävästi (Harbeck ym. 2019). Jotta biofysikaalisen mikroympäristön vaikutusta rintasyövän etenemiselle voitaisiin tutkia, ja jotta voitaisiin löytää uusia keinoja taistella näitä prosesseja vastaan, uusien tutkimusmallien kehittäminen on hyvin tärkeää. Perinteisiä 2D-soluviljelymalleja on pitkään käytetty syöpätutkimuksessa. Syöpätutkimuksessa 2D-mallit eivät kuitenkaan kykene mallintamaan solujen välisiä tai solujen ja soluväliaineen välistä kolmiulotteista (3D) vuorovaikutusta, eivätkä ne täten pysty jäljittelemään kasvaimen tai kohdekudoksen mikroympäristöä riittävän tarkasti. Näiden rajoitteiden vuoksi on kehitetty 3D-soluviljelymalleja, jotka mahdollistavat monimutkaisten soluprosessien tarkemman tutkimuksen laboratoriossa (*in vitro*) ja parantavat kykyä jäljitellä kasvaimen sekä sen mikroympäristön luonnollisia olosuhteita. (Jubelin ym. 2022) *In vitro* -mallit ovat välttämättömiä metastaasien tutkimisessa, koska ne tarjoavat kontrolloidun ja toistettavan 3D-ympäristön, jossa voidaan tarkastella syöpäsolujen käyttäytymistä, solu- ja mikroympäristövuorovaikutuksia sekä metastasoinnin eri vaiheita. Lisäksi *in vitro* -malleja voidaan hyödyntää soluväliaineen mekaanisten ja rakenteellisten ominaisuuksien tutkimiseen. Tällaisissa malleissa pyritään jäljittelemään soluväliaineen järjestäytymistä ja selvittämään, miten biomekaaniset signaalit ohjaavat solujen käyttäytymistä. (Jouybar ym. 2024)

Kun metastaasien kliininen merkitys kasvaa jatkuvasti, korostuu tarve kehittää entistä kehittyneempiä 3D *in vitro* -malleja. Viime vuosien nopea kehitys mikro- ja nanoteknologiassa onkin mahdollistanut uusien lab-on-a-chip (LOC) -alustojen luomisen. LOC-alustat perustuvat mikrofluidistiikkaan, jonka avulla voidaan hallita erittäin pieniä nestemääriä mikroskooppisen pienten kanavien kautta. Tämä mahdollistaa tarkasti kontrolloidun ravinteiden, kaasujen ja lääkkeiden annostelun laminaarivirtauksen avulla. LOC-alustat tarjoavat mahdollisuuden kasvattaa yhdessä erilaisia soluja, joita löytyy alkuperäisen kasvaimen mikroympäristöstä tai etäpesäkkeiden kohdekudoksista. Tämän takia LOC-alustat ovatkin herättäneet suurta kiinnostusta rintasyövän metastasoinnin eri vaiheiden tutkimuksessa. Lisäksi niitä voidaan hyödyntää syövän biomarkkereiden tunnistamiseen ja analysointiin potilasnäytteistä, mikä tukee varhaista diagnostiikkaa ja yksilöllisen hoidon suunnittelua. (Firatligil-Yildirim ym. 2023) 3D *In vitro* -mallien potentiaalia rintasyöpätutkimuksessa on havainnollistettu seuraavassa kuvassa (Kuva 2).



Kuva 2: Kolmiulotteiset *in vitro* -mallit rintasyöpätutkimuksessa. 3D *in vitro* -mallit mahdollistavat rintasyövän biologisten prosessien, kuten invaasion, lääkeresistenttiyden, soluvuorovaikutusten tutkimisen sekä rintasyövälle ominaisten biomarkkereiden etsimisen, joista saatu tutkimustieto edesauttaa uusien lääkkeiden ja hoitojen kehittämistä.

Ajankohtaisessa tutkimuksessa nousi esiin monenlaisia prekliinisiä *in vitro* -malleja, joita voidaan hyödyntää rintasyövän mekanismien ja metastaasien tutkimuksessa. Esimerkiksi Moon ym. (2020) kehittivät IDC-on-a-chip (engl. invasive ductal carcinoma, IDC-on-a-chip) -alustan, joka mallintaa rintarauhasen tiehyttä ja sitä ympäröivää 3D-kollageenimatriisia. Alustaa käytettiin rintasyöpäsolujen alatyypeille ominaisten invasiokäyttäytymismallien tutkimiseen, ja havaittiin, että TNBC-solut (MDA-MB-231 ja SUM-159PT) olivat invasiivisempia kuin luminaalisen A-alatyypin (MCF-7) solut. Puolestaan Firatligil-Yildirim ym. (2021) käyttivät tutkimuksessaan kahta LOC-alustaa, invaasio/ke-motaksis- (engl. invasion/chemotaxis, IC-chip) sekä ekstravasaatio-alustaa (engl. extravasation, EX-chip), joiden avulla voitiin tutkia rintasyöpäsolujen invaasiota ja ekstravasaatiota kudskohtai-siin mikroympäristöihin. Havaittiin, että invasiiviset MDA-MB-231-solut tunkeutuivat keuhkojen ja maksan mikroympäristöihin, kun taas ei-invasiiviset MCF-7-solut eivät. Lisäksi todettiin, että MDA-MB-231-solut ekstravasoituivat tehokkaammin keuhkoihin kuin maksaan tai rintaan.

Rintasyövän hoidon yksilöllistäminen on viime vuosina saanut uutta vauhtia potilasperäisten organoidien (eng. patient-derived organoid, PDO) avulla. Ne ovat 3D-solumalleja, jotka kasvatetaan suoraan potilaan kasvaimesta peräisin olevista soluista. Esimerkiksi Guillen ym. (2022) tutkimuksessa kehitettiin potilasperäisiä rintasyöpäorganoideja ja niiden yhdistelmiä eläinmalleihin, jotka edustivat erityisesti hoitoresistenttejä ja metastaattisia rintasyövän alatyyppejä. Malleja käytettiin

arvioimaan lääkeaineiden tehoa ja tutkimaan mallien potentiaalia ohjata yksilöllisiä hoitostrategioita. Tutkimuksessa korostettiin mallien kykyä ennustaa hoitovasteita, mikä voisi parantaa kliinisen päätöksenteon tarkkuutta ja yksilöllisyyttä. Vaikka kyseinen malli ei perustu fyysiseen mikrosiruteknologiaan, kuten yllä esitellyt mallit, se on mainitsemisen arvoinen tässä katsauksessa sen potentiaaliksi, erityisesti yksilöllisen lääketieteen sovelluksien näkökulmasta.

4. MIKROYMPÄRISTÖN VAIKUTUS RINTASYÖVÄN ETENEMISELLE

4.1 Invasiivisuus

Rintasyövässä metastaattinen leviäminen käynnistyy, kun syöpäsolut omaksuvat invasiivisia ominaisuuksia, joihin kuuluu liikkuvuuden lisääntyminen sekä kyky hajottaa soluväliainetta. Invasiivisuudella tarkoitetaan syöpäsolujen kykyä tunkeutua epiteelikudoksen läpi ympäröivään kudokseen, mikä on yksi syövän keskeisimmistä tunnusmerkeistä, ja se luo pohjan metastaattiselle leviämislle. Invaasion aikana syöpäsolut altistuvat kasvaimen mikroympäristön muuttuville olosuhteille, ja niiden on sopeuduttava näihin muutoksiin metastaasin etenemiseksi. (Winkler ym. 2020, De Visser ja Joyce, 2023)

Sekä invaasio että liikkuvuus yhdistetään yleisesti kirjallisuudessa epiteeli-mesenkymysiirtymään (EMT). Kyseisen prosessin aikana epiteelisolut menettävät vähitellen solujen väliset liitokset, vahvistavat kiinnittymistään soluväliaineeseen ja lisäävät supistuvuuttaan, mikä tekee niistä liikkuvia. Vastaavasti solujen kiinnittymisestä vastaavan proteiinin, E-kadheriinin, väheneminen heikentää solujen välistä kiinnittymistä ja mahdollistaa näin syöpäsolujen irtautumisen primaarikasvaimesta sekä tunkeutumisen ympäröivään kudokseen. Hypoksinen ympäristö ja hapenpuutteesta indusoidun tekijän HIF-1 α aktivoituminen voivat edelleen vähentää E-kadheriinin ilmentymistä ja täten edistää EMT:tä. Mikroympäristössä esiintyvät erilaiset solutyypit vaikuttavat myös merkittävästi invasiivisuuteen. Esimerkiksi kasvaimen tukikudoksen solut, kuten syöpään liittyvät fibroblastit, muokkaavat soluväliaineen rakennetta ja erittävät kasvutekijöitä, jotka tukevat syöpäsolujen liikkumista ja invaasiota. (Zhou ym. 2022; De Visser ja Joyce, 2023).

Kasvaimen invasiivisuuteen vaikuttavat merkittävästi myös soluväliaineen uudelleenmuokkaus sekä mekaaniset ominaisuudet. Soluväliaineen ristisidonta ja tiivistyminen lisäävät soluväliaineen jäykkyyttä, mikä aktivoi signaalintireittejä, jotka edistävät solujen liikkuvuutta. (Zhou ym. 2022) Samalla soluväliaineen tyvikalvon hajoaminen poistaa fyysikaalisen esteen syöpäsolujen leviämisen tieltä. Tyvikalvo voi hajota joko proteolyttisten mekanismien tai biomekaanisten voimien välittämän soluväliaineen uudelleenmuokkauksen kautta. Proteolyttisissä mekanismeissa syöpäsolut sekä aktivoituneet stroomasolut erittävät proteaaseja, jotka hajottavat kollageeniverkkoja ja luovat näin tilaa solujen leviämislle. Syöpäsolujen ja kasvaimen liittyvien fibroblastien pinnalla olevat aktiiviset rakenteet puolestaan sitoutuvat soluväliaineen molekyyliin integriinien avulla. Tämä

vetää soluväliaineen rakennekomponentteja erilleen ja kohdistaa voimaa tyvikalvoon, mikä mahdollistaa sen hajoamisen ilman proteaaseja. (Winkler ym. 2020) Yhteenvetona voidaan todeta, että invasiivisuus syntyy solunsisäisten muutosten sekä mikroympäristön vuorovaikutusten seurauksena ja mahdollistaa näin etäpesäkkeiden muodostumisen.

4.2 Kasvaimen heterogeenisyys

Rintasyöpä on erittäin heterogeeninen sairaus, joka voi johtua monenlaisista geneettisistä muutoksista rintarauhasen epiteelitasolla. Nämä muutokset johtavat yksilöllisesti hyvin erilaisiin taudinkuvien ilmenemismuotoihin potilailla. Potilaiden välisiä eroja, jotka liittyvät rintasyövän eri alatyyppeihin, kutsutaan intertumoraaliseksi heterogeenisyydeksi. Toisaalta myös saman potilaan kasvaimen sisällä voi esiintyä suurta monimuotoisuutta kasvaimen soluryhmien välillä ja tähän ilmiöön viitataan intratumoraalisella heterogeenisyydellä. Kasvaimen heterogeenisyys johtuu siis sekä sisäisistä että ulkoisista tekijöistä. Syöpäsolujen geneettinen profiili, kyky lisääntyä ja tunkeutua kudoksiin sekä kantasolumaisuus ja plastisuus, luovat pohjaa kasvaimen monimuotoisuudelle. Kasvaimen mikroympäristön olosuhteet, kuten hypoksia, verisuonituksen aste, syöpäsolujen vuorovaikutussuhteet muiden solujen sekä immuunijärjestelmän kanssa, muovaavat koko kasvainkokonaisuutta. Kasvaimen heterogeenisyys lisää sen kykyä sopeutua jatkuvasti muuttuviin olosuhteisiin sekä edistää syövän etenemistä, mutta samalla se heikentää potilaan ennustetta sekä hoitovastetta. (Lüönd ym. 2021)

Syöpäsolujen plastisuus tarkoittaa niiden kykyä joustavasti muuttaa fenotyyppistä tilaansa mikroympäristön ärsykkeiden ja geeniekspression muutosten kautta. Tämä muuntelukyky lisää kasvaimen heterogeenisyyttä ja auttaa syöpäsoluja sopeutumaan muuttuviin olosuhteisiin. Syöpäsolujen plastisuus mahdollistaa solujen siirtymisen eri fenotyyppisten EMT-hybriditilojen välillä eli soluilla voi olla sekä epiteliaalasia että mesenkymaalasia piirteitä samanaikaisesti. (Lüönd ym. 2021) Kuten aiemmin todettiin, kasvaimen soluväliaineen jäykistyminen on yhteydessä EMT-hybridin muodostumiseen (Akinpelu ym. 2024). Tämä korostaa mikroympäristön mekaanisten ominaisuuksien, kuten soluväliaineen komposition, muutosten merkitystä kasvaimen heterogeenisyydelle.

Tutzauer ym. (2024) tutkimuksessa verrattiin metastaattisen rintasyövän primaarikasvaimen ja sen metastaasien geeniekspressioprofiileja eri potilailla sekä eri metastaasisijainneissa. Tutkimuksessa havaittiin merkittäviä eroja primaarikasvaimen sekä sen metastaasien välillä. Primaarikasvaimissa solut ilmensivät luminaalisille alatyypeille ominaisia geeniekspressioprofiileja. Varhaisissa metastaaseissa solut muuttuivat plastisemmiksi, ilmensivät kantasolumaisuutta sekä omasivat kyvyn siirtyä EMT-tilojen välillä. Kehittyneemmissä metastaaseissa solut palasivat luminaaliseen profiiliin, mutta omasivat korkean proliferaatioasteen, mikä mahdollistaa nopean kasvun uudessa sijainnissa. On huomattava, että kyseisen tutkimuksen geeniekspressiodata perustuu koko näytteen

sisältämään RNA:han. Vaikka analyysiin käytetyt kasvaimen fraktiot eristettiin rikastamaan pääasiassa pelkkää kasvainsolukkoa, tämä menetelmä ei täysin poista mikroympäristön muiden solujen vaikutusta dataan. Tämän vuoksi havaitut muutokset geeniekspressiossa eivät välttämättä kuvasta pelkästään kasvainsolujen muutoksia, vaan heijastavat myös koko kasvaimen mikroympäristön vaihtelua, jonka voidaan myös tätä kautta todeta vaikuttavan rintasyövän heterogeenisyyteen.

4.3 Immunoväistömekanismit

Rintasyöpäkasvaimet pystyvät muodostamaan immuunipuolustukselta suojatun kasvainympäristön useiden mekanismien avulla. Tämä suojaus syntyy muun muassa estämällä T-solujen aktivaatiota ja tukahduttamalla jo paikalla olevien immuunisolujen toimintaa immunosuppressiivisten solujen sekä molekyylien avulla. Säätelevät T-solut muun muassa hillitsevät T-solujen aktivaatiota, TAM-makrofagit muokkaavat kasvainympäristöä immunosuppressiiviseksi ja myeloidisoluihin kuuluvat estäjäsolut rajoittavat sekä synnynnäistä että adaptiivista vastetta. (De Visser ja Joyce, 2023) Näiden ohella kasvainsolut hyödyntävät myös muita mekanismeja väistääkseen elimistön immuunipuolustuksen. Näistä mekanismeista tässä katsauksessa keskitytään kahteen erityisen kiinnostavaan: PD-L1/PD-1-välitteiseen estoon sekä kiertävien kasvainsolujen muodostamiin klustereihin. Nämä valittiin tarkempaan tarkasteluun, sillä PD-L1/PD-1-vuorovaikutus edustaa terapeuttisesti jo hyödynnettyä immuuniväistön mekanismia, kun taas CTC-klusterit kuvastavat kasvainsolujen biologista sopeutumista verenkiertoon.

Kasvaimet voivat kiertää immuunisolujen valvontaa hyödyntämällä kontaktiriippuvaista PD-L1/PD-1-reittiä. Syöpäsolut ilmentävät usein liiallisesti PD-L1-ligandia (engl. programmed cell death ligand 1, PD-L1), joka sitoutuessaan T-solujen pinnalla olevaan PD-1-reseptoriin (engl. programmed cell death protein 1, PD1) estää T-solujen aktivoitumisen. (De Visser ja Joyce, 2023) Klement ym. (2023) osoittivat, että kasvaimen PD-L1-ligandi sitoutuu myeloidisten solujen PD-1-reseptoriin ja estää tyypin I interferonivasteen, mikä heikentää sytotoksisten T-solujen rekrytoimista metastaseihin. Hiiren immunokompetentissa 4T1-mallissa, joka edustaa spontaanisti metastasoivaa rintasyöpää, PD-L1:n ilmentyminen keuhkometastaaseissa aiheutti voimakkaamman immunosuppressiivisen vasteen kuin vastaavassa primaarikasvaimessa. Vastaavasti ihmisen metastasoituneessa basaalisessa rintasyövässä PD-1-estäjähoidon vaste korreloi myeloidisten solujen tyypin I interferonivasteen kanssa, mikä tukee mekanismin merkitystä metastaasien immuuniväistössä.

CTC-klusterit voivat puolestaan toimia immunoväistömekanismina erityisesti metastaasikaskadin sirkulaatiovaiheessa, kun niiden on vältettävä immuunijärjestelmän aktivaatio. Verihiutaleet suojaavat klustereita T-soluvälitteiseltä sytotoksisuudelta heikentämällä antigeenien esittelyä T-soluille. Tämä auttaa klustereita välttämään immuunijärjestelmän tunnistuksen. Neutrofiilit voivat tukea CTC-klustereiden selviytymistä muodostamalla neutrofiilien solunulkoisia ansoja (engl. neutrophil extracellular trap, NET), jotka sitovat kasvaimen soluja ja helpottavat niiden kiinnittymistä

verisuoniin. Samalla NET:it häiritsevät NK-solujen ja muiden immuunisolujen toimintaa edistäen edelleen aktiivista immunoväistöä. (De Visser ja Joyce 2023, Haynes ym. 2024) Kasvainsolut voivat siis hyödyntää monenlaisia mekanismeja välttääkseen immuunivasteen. Tällaiset immunoväistömekanismit mahdollistavat kasvainsolujen selviytymisen ja leviämisen, mikä edistää metastaasien muodostumista ja tukee rintasyövän etenemistä.

4.4 Kemoresistenssi

Kemoresistenssi eli syöpäsolujen kyky vastustaa hoitoja on kiistatta yksi suurimmista haasteista, joita syöpätutkimus kohtaa tällä hetkellä. Kemoresistenssin taustalla olevien mekanismien ymmärtäminen kasvaimen etenemisessä onkin välttämätöntä parempien hoitomenetelmien kehittämiseksi. Viimeaikaiset tutkimukset ovat korostaneet kasvaimen mikroympäristön ominaisuuksien merkitystä kemoresistenssin kehityksessä. Rintasyövän etenemisen aikana kasvaimen mikroympäristön poikkeavuudet käynnistävät solujen sisäisiä signaalireittejä, jotka aktivoivat solutason prosesseja, joiden kautta syöpäsolut voivat muuttaa käyttäytymistään sekä sopeutua kemoterapian aiheuttamaan stressiin. Esimerkiksi DNA:n korjausgeenejä liikaa ilmentävillä soluilla on havaittu suurempi resistenssi sytostaatteihin. Solut voivat myös poistaa niihin kohdistettua lääkettä ATP-sidonnaisten efflux-pumppujen avulla, mikä heikentää hoitovastetta. Lisäksi antiapoptoottisten proteiinien korkea ilmentyminen yhdistyy huonompiin hoitoennusteisiin. (Kalli ym. 2023)

Yhä useampi tutkimus viittaa siihen, että kemoresistenssiin liittyvät solunsisäiset reitit ovat yhteydessä kasvaimen mikroympäristön biomekaanisiin ominaisuuksiin, mikä avaa uuden näkökulman hoitovasteen säätelyyn. Mekaaniset ärsykkeet voivat vaikuttaa hoitovasteeseen aktivoimalla kemoresistenssiin liittyviä solutason prosesseja, jotka liitetään esimerkiksi kasvaimen heterogeenisyyden yhteydessä mainittuun EMT-hybriditilaan sekä syöpäkantasolumaisuuteen. (Kalli ym. 2023) Esimerkiksi Li ym. (2023) käyttivät tutkimuksessaan 3D-matriiseja (kollageeni, fibrinogeeni ja Matrigel) mallintamaan soluväliaineen olosuhteita ja niihin liittyviä mekaanisia voimia. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten soluväliaineesta peräisin oleva mekaaninen rasitus vaikuttaa rintasyöpäsolujen käyttäytymiseen, erityisesti kantasolumaisiin piirteisiin ja solujen siirtymiseen lepotilaan. Tulokset osoittivat, että kohtalainen mekaaninen rasitus (~45 Pa) aktivoi integriinivälitteisiä signaalireittejä, lisäten syöpäsolujen kasvupotentiaalia ja kantasolumaisia piirteitä. Voimakas mekaaninen rasitus (~450 Pa) voi puolestaan indusoida syöpäsolujen lepotilan, mikä voi lisätä solujen vastustuskykyä hoitoja kohtaan eli edistää kemoresistenssiä. Scott ym. (2024) puolestaan tutkivat solun kokemien mekaanisten voimien yhteyttä tumansisäiseen lääkeaineen ottoon. He havaitsivat solun tukirangan ja tumarakenteiden äkillisen häirinnän muuttavan solun mekaanista jännitystilaa, lisäten tuman herkkyyttä tietylle tumaan kohdistuvalle lääkeaineelle, doksorubisiinille (DOX). Kyseinen tutkimus osoittaa, että tumakalvon läpäisevyyden mekaaninen säätely voi olla merkittävä sekä aiemmin aliarvioitu mekanismi hoitovasteen säätelyssä.

Nanoteknologia tarjoaa varsin uuden ja nopeasti kehittyvän lähestymistavan rintasyövän hoitovasteen säätelyyn. Ajankohtaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että nanoteknologian avulla voidaan kohdentaa lääkkeitä suoraan kasvaimen mikroympäristöön sekä tehostaa hoitovastetta verrattuna perinteisiin terapeuttisiin menetelmiin. (Firatligil-Yildirim ym. 2023) Nanopartikkeleja hyödynnetään jo nykyisin rintasyövän hoidossa, ja useita uusia sovelluksia tutkitaan parhaillaan kliinisissä kokeissa (National Cancer Institute, 2025a), mikä vahvistaa niiden merkitystä osana tulevaisuuden syöpähoitoja. Esimerkiksi Rahdari ym. (2025) tutkimuksessa oli kohteena triplanegatiivinen rintasyöpä, joka on tunnetusti resistentti perinteisille kemoterapiahoidoille. Tavoitteena oli parantaa tietyn lääkeaineen, paklitakselin, tehoa resistenttejä syöpäsoluja vastaan kohdentamalla lääke suoraan kasvainympäristöön. Tutkimuksessa käytettiin C-peptidillä päällystettyjä kiinteitä lipidinopartikkeleja lääkkeen kuljetukseen. Kyseiset lipidinopartikkelit tehostivat paklitakselin vaikutusta syöpäsoluissa ja immunokompetentissa 4T1-hiirimallissa vähentäen kasvaimen kokoa sekä metastaaseja. Tämä korostaa nanoteknologian potentiaalia sekä kasvaimen mikroympäristön merkitystä rintasyövän kemoresistenssin hallinnassa, kun lääkehoidon tehoa voidaan parantaa kohdentamalla lääkehoidot suoraan kasvaimen mikroympäristöön.

5. YHTEENVETO

Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää kasvaimen mikroympäristön vaikutusta rintasyövän etenemiselle hyödyntäen viimeaikaista tutkimustietoa. Tutkielmassa käsiteltiin lisäksi rintasyöpää sairautena, ja millainen on rintasyövän kasvaimen mikroympäristö. Vaikka monia kasvaimen mikroympäristöön sekä metastaasikaskadiin liittyviä mekanismeja on tutkittu paljon, niiden yhteisvaikutusten kokonaiskuva on edelleen puutteellisesti hahmoteltu, ja vaatii poikkitieteellisiä, uusia lähestymistapoja 3D ympäristössä, jollainen kehommekin on. Tutkielmassa keskityttiinkin kuvailemaan viimeaikaisia 3D *in vitro* -malleja ja miten niiden käyttö on auttanut selvittämään syöpäsolujen ja niiden mikroympäristön biofysikaalisia vuorovaikutuksia ja tätä kautta rintasyövän leviämisen mekanismeja. Lopuksi työssä kuvailtiin miten mikroympäristö vaikuttaa rintasyövän etenemiseen pehrymällä sen aiheuttamiin muutoksiin invasiivisuudessa, kasvaimen heterogeenisyydessä, immunoväistömekanismeissa ja kemoresistenttitydessä.

Kirjallisuuden mukaan immuunijärjestelmällä on kasvaimen mikroympäristössä kaksijakoinen rooli. Normaalisti immuunisolut pyrkivät tunnistamaan ja eliminoimaan syöpäsoluja, mikä hillitsee kasvaimen leviämistä. Kasvainympäristö kykenee muokkaamaan immuunivastetta itselleen suotuisaksi erilaisten solullisten sekä molekulaaristen mekanismien kautta. Myös mikroympäristön biomekaaniset ominaisuudet, kuten soluväliaineen jäykkyys ja kudoksen rakenne, vaikuttavat merkittävästi kasvaimen solujen käyttäytymiseen. Solujen ja soluväliaineen väliset voimat ohjaavat syöpäsolujen kiinnittymistä, irtautumista sekä kulkeutumista, mikä on ratkaisevaa etäpesäkkeiden kehityksessä. Rintasyöpäkasvaimen leviämistä ei siis voida ymmärtää tarkastelemalla vain syöpäsoluja yksinään, vaan se on hyvin monimutkainen prosessi, jossa myös immuunijärjestelmän säätely sekä kudosten biomekaaniset ominaisuudet on otettava huomioon.

Rintasyöpä tunnetaan usein hoitoresistenttinä sairautena sen heterogeenisyyden vuoksi. Tämä tekee yksittäisiin kohteisiin tai mekanismeihin perustuvista hoidoista riittämättömiä nykyisellä tietämyksellä. Erityisesti hoitostrategiat, jotka huomioivat biomekaanisen mikroympäristön sekä solulliset ja molekulaariset mekanismit, tarjoavat lupaavan, uuden lähestymistavan. Myös nanoteknologian hyödyntäminen hoitovasteen säätelyssä näkyy ajankohtaisessa kliinisessä tutkimuksessa (Bhave ja Emory University, 2025, National Cancer Institute, 2025b). Jotta potilaalle voidaan kehittää tehokkaita ja yksilöllisiä hoitoja, on välttämätöntä ymmärtää entistä syvemmin kasvaimen mikroympäristön vuorovaikutussuhteita sekä keskeisimpiä fysiologisia, biokemiallisia, molekulaarisia ja biomekaanisia tekijöitä, jotka yhdessä ohjaavat kasvaimen etenemistä.

Kolmiulotteiset *in vitro* -mallit tarjoavat merkittäviä etuja perinteisiin 2D-malleihin verrattuna. Ne jäljittelevät paremmin kasvainsolujen 3D järjestäytymistä, solujen sekä kasvinympäristön vuorovaikutussuhteita, ja niihin voidaan yhdistää biomekaaninen näkökulma. Tämä tekee niistä erityisen hyödyllisiä kasvaimen leviämisen sekä lääkevasteiden tutkimisessa. Erityisesti potilasperäiset mallit, joissa hyödynnetään potilaan omia kasvainsoluja, voisivat yhdistää *in vitro* -mallit kliiniseen päätöksentekoon, kun voidaan tutkia yksilöllisiä resistenssimekanismeja ja lääkevasteita. Näin voitaisiin ottaa huomioon potilaskohtaiset erot syövän leviämismekanismeissa. Toki kasvaimen sisäinen heterogeisuus tuo tutkimukseen omat haasteensa.

Vaikka *in vitro* -mallit avaavat merkittäviä mahdollisuuksia yksilöllisessä lääketieteessä, niiden käyttöön liittyy myös haasteita. Keskeiset haasteet liittyvät ennen kaikkea käytännön toteutukseen sekä standardoinnin puutteeseen. Jotta potilaskohtaiset mallit voisivat tukea kliinistä päätöksentekoa, niiden olisi tuotettava luotettavia tuloksia suhteellisen nopeasti. Toistettavuuden parantaminen edellyttäisi yhtenäisiä viljelyprotokollia sekä vertailukelpoisten analyysimenetelmien käyttöä. (Jouybar ym. 2024) Lisäksi tämä vaatisi eri tutkimusalojen välistä laajamittausta yhteistyötä, jotta voitaisiin testata suuria määriä potilasnäytteitä erilaisilla molekyyliaprofiileilla. Tämä parantaisi tutkimusten toistettavuutta ja luotettavuutta. Näiden haasteiden selvittäminen on välttämätöntä, jotta kyseiset *in vitro* -mallit voisivat siirtyä mukaan kliiniseen päätöksentekoon.

Kaiken kaikkiaan tässä tutkielmassa tarkasteltu tutkimustieto osoittaa, että rintasyöpäkasvaimen mikroympäristö on merkittävässä roolissa rintasyövän etenemiselle. Yksittäiset tekijät, kuten immuunisolut, soluväliaine ja biomekaaniset vuorovaikutukset, ovat laajalti tunnistettu viimeaikaisessa tutkimuksessa, mutta yhtä olennaista on ymmärtää niiden yhteisvaikutukset. Etäpesäkkeiden kehittyminen on monien solullisten ja kasvinympäristöön liittyvien mekanismien monimutkaisen vuorovaikutuksen tulosta. Tutkimukset viittaavat lisäksi siihen, että solujen mikroympäristön ja mekaanisten ominaisuuksien muokkaaminen voi vaikuttaa syöpäsolujen plastisuuteen, lääkehoidon tehostamiseen sekä rintasyövän etenemisen hidastamiseen. Tämä korostaa mikroympäristön merkitystä ennustettaessa syövän kulkua sekä kehitettäessä entistä kohdennetumpia yksilöityjä hoitostrategioita.

LÄHTEET

- Agrawal, A., Javanmardi, Y., Watson, S. A., Serwinski, B., Djordjevic, B., Li, W., Aref, A. R., Jenkins, R. W., & Moeendarbary, E. (2025). Mechanical signatures in cancer metastasis. *Npj Biological Physics and Mechanics*, 2(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s44341-024-00007-x>
- Akinpelu, A., Akinsipe, T., Avila, L. A., Arnold, R. D., & Mistriotis, P. (2024). The impact of tumor microenvironment: Unraveling the role of physical cues in breast cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, 43(2), 823–844. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10166-x>
- Bartmann, C., Wischnewsky, M., Stüber, T., Stein, R., Krockenberger, M., Häusler, S., Janni, W., Kreienberg, R., Blettner, M., Schwentner, L., Wöckel, A., & Diessner, J. (2017). Pattern of metastatic spread and subcategories of breast cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(1), 211–223. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4225-4>
- Bhave, M. & Emory University. (2025). A Phase II Study of High Dose Radiotherapy in Combination with Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With PD-L1 Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer (No. NCT06492759). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492759). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492759>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chang, J., Saraswathibhatla, A., Song, Z., Varma, S., Sanchez, C., Alyafei, N. H. K., Indana, D., Slyman, R., Srivastava, S., Liu, K., Bassik, M. C., Marinkovich, M. P., Hodgson, L., Shenoy, V., West, R. B., & Chaudhuri, O. (2024). Cell volume expansion and local contractility drive collective invasion of the basement membrane in breast cancer. *Nature Materials*, 23(5), 711–722. <https://doi.org/10.1038/s41563-023-01716-9>
- Chen, W., Hoffmann, A. D., Liu, H., & Liu, X. (2018). Organotropism: New insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *Npj Precision Oncology*, 2(1), 4. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0047-0>
- De Visser, K. E., & Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 41(3), 374–403. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
- Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., & Fares, Y. (2020). Molecular principles of metastasis: A hallmark of cancer revisited. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 28–28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>

- Firatligil-Yildirim, B., Bati-Ayaz, G., Tahmaz, I., Bilgen, M., Pesen-Okkur, D., & Yalcin-Ozuysal, O. (2021). On-chip determination of tissue-specific metastatic potential of breast cancer cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 118(10), 3799–3810. <https://doi.org/10.1002/bit.27855>
- Firatligil-Yildirim, B., Yalcin-Ozuysal, O., & Nonappa. (2023). Recent advances in lab-on-a-chip systems for breast cancer metastasis research. *Nanoscale Advances*, 5(9), 2375–2393. <https://doi.org/10.1039/d2na00823h>
- Guillen, K. P., Fujita, M., Butterfield, A. J., Scherer, S. D., Bailey, M. H., Chu, Z., DeRose, Y. S., Zhao, L., Cortes-Sanchez, E., Yang, C.-H., Toner, J., Wang, G., Qiao, Y., Huang, X., Greenland, J. A., Vahrenkamp, J. M., Lum, D. H., Factor, R. E., Nelson, E. W., ... Welm, A. L. (2022). A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nature Cancer*, 3(2), 232–250. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00337-6>
- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- Haynes, N. M., Chadwick, T. B., & Parker, B. S. (2024). The complexity of immune evasion mechanisms throughout the metastatic cascade. *Nature Immunology*, 25(10), 1793–1808. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01960-4>
- Jouybar, M., Winde, C. M. de, Wolf, K., Friedl, P., Mebius, R. E., & Toonder, J. M. J. den. (2024). Cancer-on-chip models for metastasis: Importance of the tumor microenvironment. *Trends in Biotechnology*, 42(4), 431–448. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.10.001>
- Jubelin, C., Muñoz-Garcia, J., Griscom, L., Cochonneau, D., Ollivier, E., Heymann, M.-F., Vallette, F. M., Oliver, L., & Heymann, D. (2022). Three-dimensional in vitro culture models in oncology research. *Cell & Bioscience*, 12(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00887-3>
- Kalli, M., Poskus, M. D., Stylianopoulos, T., & Zervantonakis, I. K. (2023). Beyond matrix stiffness: Targeting force-induced cancer drug resistance. *Trends in Cancer*, 9(11), 937–954. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.07.006>
- Khalil, A. A., Smits, D., Houghton, P. D., Koorman, T., Jansen, K. A., Verhagen, M. P., van der Net, M., van Zwieten, K., Enserink, L., Jansen, L., El-Gammal, A. G., Visser, D., Pasolli, M., Tak, M., Westland, D., van Diest, P. J., Moelans, C. B., Roukens, M. G., Tavares, S., ... de Rooij, J. (2024). A YAP-centered mechanotransduction loop drives collective breast cancer cell invasion. *Nature Communications*, 15(1), 4866. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49230-z>
- Klement, J. D., Redd, P. S., Lu, C., Merting, A. D., Poschel, D. B., Yang, D., Savage, N. M., Zhou, G., Munn, D. H., Fallon, P. G., & Liu, K. (2023). Tumor PD-L1 engages myeloid PD-1 to suppress type I interferon to impair cytotoxic T lymphocyte recruitment. *Cancer Cell*, 41(3), 620-636.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.005>

- Li, C., Qiu, S., Liu, X., Guo, F., Zhai, J., Li, Z., Deng, L., Ge, L., Qian, H., Yang, L., & Xu, B. (2023). Extracellular matrix-derived mechanical force governs breast cancer cell stemness and quiescence transition through integrin-DDR signaling. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 247. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01453-0>
- Lüönd, F., Tiede, S., & Christofori, G. (2021). Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *British Journal of Cancer*, 125(2), 164–175. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01328-7>
- Moon, H.-R., Ospina-Muñoz, N., Noe-Kim, V., Yang, Y., Elzey, B. D., Konieczny, S. F., & Han, B. (2020). Subtype-specific characterization of breast cancer invasion using a microfluidic tumor platform. *PloS One*, 15(6), e0234012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234012>
- National Cancer Institute (NCI). (2025). Drugs approved for breast cancer (Päivitetty 24. Helmikuuta 2025). U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Haettu 19. syyskuuta 2025 osoitteesta <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/breast>
- National Cancer Institute (NCI). (2025). A Phase 1b Trial of ZEN003694 (ZEN-3694) With Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (No. NCT05422794). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05422794>
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. H. N. Mayrovitz, *Breast Cancer*. Exon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
- Pratt, S. J. P., Lee, R. M., & Martin, S. S. (2020). The Mechanical Microenvironment in Breast Cancer. *Cancers*, 12(6), 1452. <https://doi.org/10.3390/cancers12061452>
- Rahdari, T., Mahdavimehr, M., Ghafouri, H., Ramezanpour, S., Ehtesham, S., & Asghari, S. M. (2025). Advancing triple-negative breast cancer treatment through peptide decorated solid lipid nanoparticles for paclitaxel delivery. *Scientific Reports*, 15(1), 6043. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90107-y>
- Scott, N. R., Kang, S. & Parekh, S. H. (2024). Mechanosensitive nuclear uptake of chemotherapy. *Science advances*, 10(51), eadr5947. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr5947>
- Tan, Q., Xu, L., Zhang, J., Ning, L., Jiang, Y., He, T., Luo, J., Chen, J., Lv, Q., Yang, X., & Xie, H. (2023). Breast cancer cells interact with tumor-derived extracellular matrix in a molecular subtype-specific manner. *Biomaterials Advances*, 146, 213301. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213301>
- Tutzauer, J., Larsson, A.-M., Aaltonen, K., Bergenfelz, C., Bendahl, P.-O., & Rydén, L. (2024). Gene expression in metastatic breast cancer—Patterns in primary tumors and metastatic tissue with prognostic potential. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1343979>

- Wilkinson, L., & Gathani, T. (2022). Understanding breast cancer as a global health concern. *British Journal of Radiology*, 95(1130), 20211033. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>
- Winkler, J., Abisoye-Ogunniyan, A., Metcalf, K. J., & Werb, Z. (2020). Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nature Communications*, 11(1), 5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18794-x>
- Zhou, H., Wang, M., Zhang, Y., Su, Q., Xie, Z., Chen, X., Yan, R., Li, P., Li, T., Qin, X., Yang, H., Wu, C., You, F., Li, S., & Liu, Y. (2022). Functions and clinical significance of mechanical tumor microenvironment: Cancer cell sensing, mechanobiology and metastasis. *Cancer Communications*, 42(5), 374–400. <https://doi.org/10.1002/cac2.12294>