

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Nekroptoosi syöpätaudeissa - pahantekijä vai pelastaja?

Belfrage, Hanna

2022

---

Belfrage , H , Louhimo , J & Puolakkainen , P 2022 , ' Nekroptoosi syöpätaudeissa - pahantekijä vai pelastaja? ' , Duodecim , Vuosikerta. 138 , Nro 5 , Sivut 395-402 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16725.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/356221>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Hanna Belfrage, Johanna Louhimo ja Pauli Puolakkainen

## Nekroptoosi syöpätaudeissa – pahantekijä vai pelastaja?

Ohjelmoitunut apoptoosi, joka ei aiheuta tulehdusvastetta ja kontrolloimaton nekroosi, joka aiheuttaa tulehdusreaktion vapauttamalla solun sisältöä soluvälitilaan, ovat hyvin tunnettuja solukuolemamuotoja. Ohjelmoitunut nekroptoosi on tulehdusreaktion aiheuttava solukuolema, jonka aktivoitumis- ja signaalireitit muistuttavat apoptoosia. Nekroptoosilla on monitahoinen osuus syövän synnyssä, kasvussa ja estossa. Nekroptoosin muokkaama mikroympäristö voi edistää tai hidastaa syövän kasvua. Nekroptoosi pystyy aktivoimaan immuunijärjestelmän tunnistamaan ja tuhoamaan pahanlaatuisesti käyttäytyviä soluja. Toisaalta nekroptoosin aiheuttama tulehdusvaste voi suosia angiogeneesiä, syöpäsolujen jakautumista ja etäpesäkkeiden lähettämistä. On kehitetty syöpälääkkeitä, joilla voidaan tuhota syöpäsoluja ohittamalla apoptoosiresistenssi nekroptoosin välityksellä. Ymmärtämällä paremmin nekroptoosin osuus myös tulehduksellisten tautien patogeneesissä voitaisiin nekroptoosiin vaikuttamalla mahdollisesti estää tulehdukseen liittyvää syövän kehittymistä.

Säädely ja ohjelmoitu solukuolema on tärkeä mekanismi elimistön sekä fysiologisissa että patofysiologisissa prosesseissa: vaurioituneet solut pitää poistaa kudosten homeostaasin ylläpitämiseksi. Toisaalta muuntunut solukuolema on tärkeä mekanismi tulehdusten ja mahdollisesti myös kasvainten biologiassa. Solukuoleman määritelmiä esitetään **TIETOLAATIKOSSA**.

### Nekroptoosi

Nekroptoosia on tutkittu aktiivisesti reilun vuosikymmenen ajan. Äskettäin Aikakauskirjassa julkaistussa katsauksessa esitellään nekroptoosin mekanismeja sekä osuutta infektioissa ja tulehdussairauksissa (1). Nekroptoosi käynnistyy ulkoisesta ärsykkeestä, esimerkiksi virustai bakteeri-infektion yhteydessä, tai signaalista kuten tuumorinekroositekijän (TNF) sitoutumisesta TNF-reseptoriin 1 (TNFR1). Tämän seurauksena solunsisäinen RIP1 (receptor-interacting protein kinase 1) aktivoituu.

Mikäli tarjolla on riittävästi kaspasi 8:aa, johtaa RIP1:n aktivaatio apoptoosiin. Jos kas-

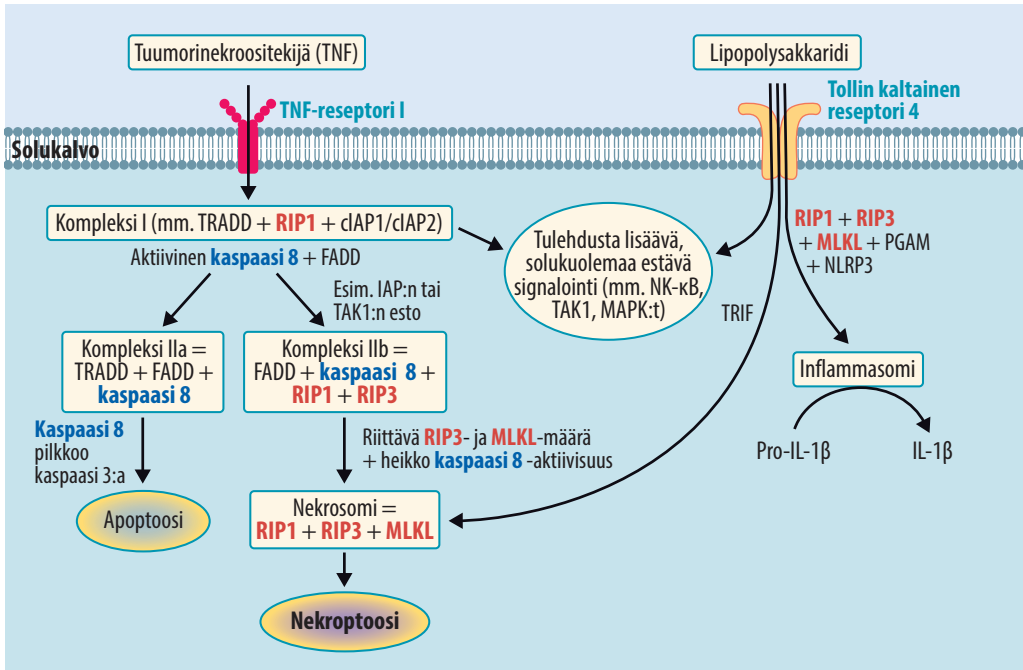
#### TIETOLAATIKKO. Määritelmät.

**Apoptoosi.** Ohjelmoituneita solukuolemamekanismeja on useampia. Pisimpään tunnettu ohjelmoitunut solukuolema on apoptoosi, joka vaatii riittävää kaspasientsyymien aktivaatiota. Apoptoosissa kromatiini tiivistyy ja soluelimet vapautuvat apoptoottisina kappaleina, jotka fagosytoidaan ja näin ollen vältytään tulehdusreaktiolta. Apoptoosi voi käynnistyä useiden erilaisten aktivoitumisreittien kautta.

**Nekroptoosi.** Traumaattisempi ohjelmoituneen solukuoleman muoto on nekroptoosi, jossa akuutin soluvaurion seurauksena solu hajoaa äkillisesti. Kuten kontrolloimattomassa ja hallitsemattomassa nekroosissakin, solun sisältö vapautuu soluvälitilaan ja tulehdussignaaleina toimivat molekyylit aiheuttavat tulehduksen (1).

**Lysosomaalinen solukuolema** tapahtuu lysosomin sisällön vuotaessa sytosoliin. Lysosomit ovat solunsäisiä kierrätyskeskuksia, jotka hajottavat makromolekyylejä. Katepsiini-proteasi ohjelmoi lysosomaalisen solukuolemaprosessin (2).

**Autofagia** on osa solujen lysosomaalista hajotus- ja kierrätysjärjestelmää. Autofagia on katabolinen prosessi, jossa poistetaan vaurioituneita soluelimiä ja proteiineja ja kierrätetään omia soluelimiä ja -rakenteita. Nekroptoosi indusoi autofagiaa, mikä puolestaan voi tilanteen mukaan aktivoida tai inaktivoida apoptoosia kaspasi 8 -aktivaation kautta (3).



**KUVA 1.** Nekroptoottinen solunsisäinen signalointi pääpiirteittäin (1).

cIAP = cellular inhibitor of apoptosis protein; FADD = Fas-associated death domain protein; IL = interleukiini; MAPK = mitogeeniaktivoituva proteiinikinaasi; MLKL = mixed lineage kinase domain-like protein; NF- $\kappa$ B = tumekijä kappa B; NLRP = NACHT, LRR and PYD domains-containing protein; PGAM = mitochondrial serine/threonine protein phosphatase; RIP = receptor-interacting protein kinase; TAK = transforming growth factor-beta-activated kinase; TRADD = tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein; TRIF = Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor protein inducing interferon-beta

paasi 8:aa ei ole saatavilla, RIP1 dimerisoituu ja puolestaan aktivoi RIP3:n, ja näin muodostuu nekrosomikompleksi. Nekrosomi aktivoi edelleen MLKL:ää (mixed lineage kinase domain-like protein), minkä seurauksena MLKL oligomerisoituu, sitoutuu solukalvoon ja tekee siihen huokosia. Tämän seurauksena solun sisältöä sekä vaurioitostokuvia (damage-associated molecular pattern, DAMP) vuotaa ulos, mikä aiheuttaa tulehdusreaktion sekä sytokiinin ja kemokiinin vapautumisen aktivoituista tulehdussoluista. Nekroptoosin solunsisäinen aktivaatioketju esitetään **KUVA 1** SA 1.

On esitetty, että nekroptoosin estämisellä nekrostatiinilla (Nec-1) voisi olla laajaa terapeuttista käyttöarvoa useissa tulehdussellisissa tautitiloissa, mukaan lukien koronavirusinfektioissa. Sytokiinit IL-6, TNF ja IL-1 $\beta$  aiheuttavat COVID-19-infektiossa ennusteen kannalta

kriittistä sytokiini-myrskyä, ja samojen sytokiininien on osoitettu vapautuvan myös nekroptoosissa (4).

## Tulehdus ja syöpä

Jo vuonna 1863 Rudolf Virchow totesi tulehduksen ja syövän yhteyden löytämällä valkosoluja neoplastisista kudoksista. Nykyään kroonisen tulehduksen tiedetään altistavan useiden syöpien kehittymiselle. Esimerkkejä infektioihin ja tulehdukseen liittyvistä syövästä on **TAULUKOSSA 1** (5,6).

Tulehduskipulääkkeiden käytön on osoitettu liittyvän useiden eri syöpien riskin pienentymiseen (5). Lisäksi tiedetään nimenomaan TNF:n ja muidenkin sytokiininien tärkeä vaikutus paitsi tulehduksessa mutta myös syövän kehittämisessä ja leviämässä (5).

**TAULUKKO 1.** Infektioihin ja tulehdukseen liittyviä syöpiä (5,6).

Infektio tai tulehdus	Syöpä
<i>Helicobacter pylori</i>	Mahasyöpä ja limakalvoon liittyvän imukudoksen lymfooma (MALT-lymfooma)
Skistosomiaasi	Virtsarakkasyöpä
Hepatiittivirukset B ja C	Maksasolusyöpä
Papilloomavirus (HPV)	Kohdunkaula-, penis- ja kurkunpääsyöpä
Tyypin 8 herpesvirus	Kaposin sarkooma
HIV ja AIDS	Non-Hodgkin-lymfooma, epidermoidikarsinooma, Kaposin sarkooma
Barrettin metaplasia	Ruokatorven adenokarsinooma
Tulehduksellinen suolistosairaus	Kolorektaalisyöpä
Krooninen haimatulehdus	Haimasyöpä
Krooninen sappirakkotulehdus	Sappirakkosyöpä
Tupakointi ja keuhkohtaumatauti	Keuhkosityöpä
Asbestoosi	Mesotelioma
UV-säteilyn aiheuttama ihotulehdus	Melanooma

## Nekroptoosin merkitys

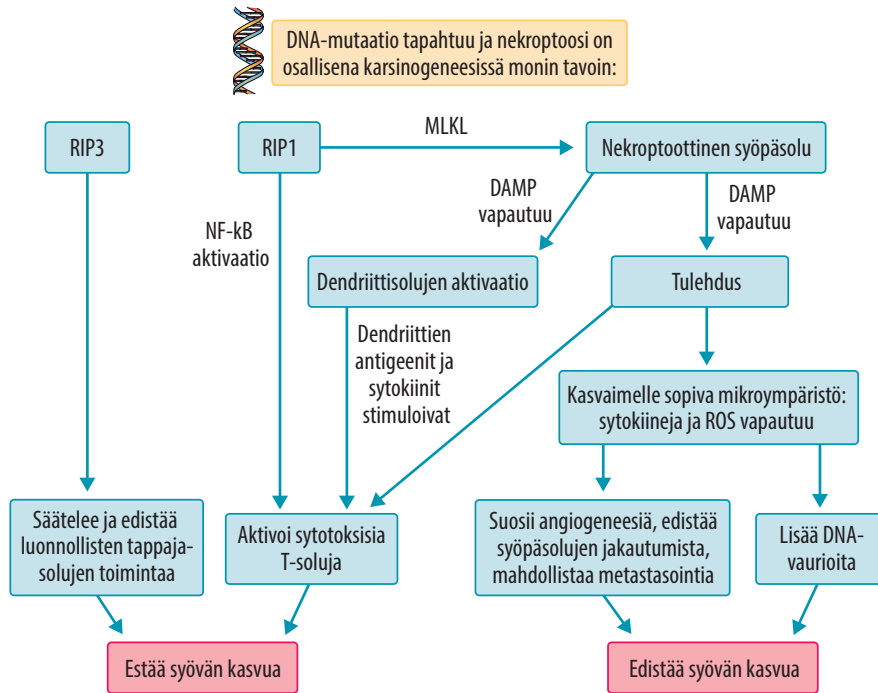
**Syövän synty ja kontrollointi.** Syöpäkasvaimen kehittyessä tapahtuu DNA-mutaatioita, jotka johtavat solun pahanlaatuiseen käyttäytymiseen. Normaali solun jakautuminen on tarkan säätelyn ohjaama prosessi; apoptoosilla eliminoidaan yksittäisiä virheellisiä tai vaurioituneita soluja. Vastaavasti keskeinen syövän synnyn mekanismi on solujen kontrolloimaton jakautuminen. Syöpäsolukon jakautumiskyky lisääntyy, ja syöpäsolut pystyvät välttämään kehon suojaa syöpää vastaan (7). Mikäli apoptoosi inaktivoituu, nekroptoosi voi puolestaan estää syövän kasvua. Tilanteen ja energian eli adenosiinitrifosfaatin (ATP) saatavuuden mukaan nekroptoosi voi olla myös ensisijainen solukuolemamekanismi (8).

Nekroptoosi on monin tavoin osallisena karsinogeneesissä eli syövän synnyssä. Se pystyy karsinogeneesissä rekrytoimaan ja aktivoimaan immuunisoluja. Immuunijärjestelmä tunnistaa ja tuhoaa pahanlaatuisesti käyttäytyviä soluja, ja nekroptoosin seurauksena solusta vapautuvat vaurioitostokuviot ja immuunivastetta muuntavat sytokiinit aktivoivat puolustus溶uja estämään syövän syntyä ja kasvua. Mukana on sekä luontaiseen eli synnynnäiseen vastustuskykyyn että hankinnaiseen eli adaptiiviseen vastustuskykyyn liittyviä soluja: dendriittisoluja, syto-

toksisia T-soluja, M1-makrofageja, luonnollisia tappajasoluja sekä efektorimolekyylejä ja sytokiineja (8). **KUVASSA 2** esitetään nekroptoosin mekanismeja syövän kehittymiseen vaikuttavissa immuunireaktioissa.

Nekroptoosin välttäminen voi olla syövän tapa kehittää solun kuolemattomuus eli kyky pysyä loputtomasti jakautumiskykyisenä. Nopeasti kasvavassa syövässä verisuonitus ei riitä turvaamaan kasvaimen verenkiertoa. Hapenpuutteen seurauksena kasvaimen ydin kuolioituu. Terveessä solussa hypoksia aktivoi nekroptoosin kautta solukuoleman, mutta syöpäsolut kykenevät ohjelmoimaan aineenvaihduntareittejä uudelleen, minkä seurauksena anaerobinen glykolyysi lisääntyy. Glykolyyttinen aineenvaihdunta vastustaa paremmin RIP1/RIP3-riippuvaista nekroptoosia, ja tällöin syöpäsolut selviävät hypoksiassa (9).

Nekroptoosissa vapautuvat sytokiinit voivat myös suosia verisuonten uudismuodostusta, edistää syöpäsolujen jakautumista ja aiheuttaa kasvaimelle sopivan immunosuppressiivisen mikroympäristön. Toistuva nekroptoosin käynnistyminen ja sen laukaisema tulehdusvaste voivat johtaa pitkittyneeseen tulehdukseen ja näin edistää syövän kasvua. Nekroptoosin tulehdusreaktio voi antaa syöväälle sopivan tulehdusmikroympäristön, jossa hapen reaktiiviset muodot (reactive oxygen species, ROS)



**KUVA 2.** Nekroptoosin mekanismit syövän kehittymiseen vaikuttavissa immuunireaktioissa.

DAMP = vaurioitokuvio, damage-associated molecular pattern, MLKL = mixed lineage kinase domain-like protein, RIP = receptor-interacting protein kinase, ROS = hapen reaktiiviset muodot, reactive oxygen species

muokkaavat solukon pahanlaatuisemmin käyttäytyväksi ja näin lisäävät solujen invasiivisia kasvuominaisuuksia (8).

Suuret ROS-pitoisuudet aktivoivat autofagiaa ja estävät syövän kehittymistä rajoittamalla nekroosia ja tulehdusta, mutta pystyvät myös hajottamaan syöpäsoluja, jotka yrittävät tunkeutua terveeseen kudokseen. Toisaalta myöhemmässä syövän kehitysvaiheessa metastatitiset solut, jotka eivät ole kiinnittyneet soluväliaineeseen, voivat jäädä eloon autofagian avulla. Autofagia voi auttaa soluja kolonisoimaan uudessa paikassa, ja autofagian avulla kontakti soluväliaineeseen katkeaa ja syöpäsolut pystyvät siirtymään lepotilaan (3).

**Syövän solutyypin kehittyminen.** Nekroptoosia seuraa tulehdusreaktio, jolloin siinä syntyvät sytokiinit voivat vaikuttaa syövän kehittymiseen eri syöpäsolutyyppeihin. Eläintutkimuksissa on todettu, että syövän erilaisten solutyypin kehittyminen riippuu kasvaimen mikroympäristöstä. Maksasolusyöpä kehittyi mikroympäristössä, jossa tapahtuu apoptoosia,

mutta maksansisäisessä sappitiesyövässä on sen sijaan osoitettu suurentuneita nekroptoosin merkkiaineiden määriä. Lääkkeillä tai geenien inaktivaatiolla kolangiokarsinooma voidaan konvertoida maksasolusyöväksi muuttamalla mikroympäristö apoptoosille suosiolliseksi nekroptoosin sijaan (10).

**Metastasointi.** Etäpesäkkeiden muodostuminen on usein syöpäsauroksien ratkaiseva ennustetekijä. Metastasoinnin keskeiset vaiheet ovat syöpäsolujen kulkeutuminen uuteen paikkaan ja tunkeutuminen hiussuonen seinämän läpi kasvamalla uudessa paikassa etäpesäkkeeksi. Myös etäpesäkkeiden muodostumisen kannalta nekroptoosilla on tärkeä mutta moninainen vaikutus, ja nekroptoosin lopullinen osuus metastasoinnissa on edelleen avoin (TAULUKKO 2). Syöpäsolut aktivoivat nekroptoosia DR6:n (death receptor ligand 6) aktivaation kautta, mikä aiheuttaa verisuonten endoteelin solukuolemaa. Tämä mahdollistaa syöpäsolun tunkeutumisen verisuonen seinämän läpi (11).

RIP3 aktivoi entsyymejä, jotka säätelevät

TNF:n aiheuttamaa hapen reaktiivisten muotojen muodostumista. Nekroptoosi voi siis täten säädellä happiradikaalien muodostumista, mikä vaikuttaa soluväliaineen irtoamiseen ja aineenvaihduntaan tuhoten metastaattisia soluja. Tämän mekanismin kautta nekroptoosi voi myös estää syöpäsolukon kykyä lähettää etäpesäkkeitä (3).

## Nekroptoosin ja sen säätelyn osuus eri syövyissä

Syöpiin liittyvät nekroptoosin säätelyn vaikutusten mekanismit ovat vielä suurelta osin epäselvät. Nekrosomikompleksin proteiinien RIP1, RIP3 ja MLKL geenien ilmentymisessä on havaittu muutoksia useissa syövyissä, niin verisyöpien kuin kiinteiden kasvainten osalta.

**TAULUKOSSA 3** esitetään nekroptoosissa tärkeiden proteiinien ilmentymisen muutoksia eri syöpäsairauksissa (8,12,13). Joidenkin syöpien osalta on saatu viitteitä sekä lisääntyneestä että vähentyneestä proteiinien ilmentymisestä. Myös RIP1-, RIP3- tai MLKL-proteiinien geenien somaattisia mutaatioita tai yksittäisiä nukleotidien muutoksia (yhden emäksen polymorfismit, single-nucleotide polymorphisms, SNP:t) on osoitettu eri syövyissä (**TAULUKKO 3**) (12).

**TAULUKON 3** esimerkkien lisäksi RIP3-puutoksen on osoitettu vähentävän koliittiin liittyvää tuumorigeneesiä (14). RIP1:n ja nekroptoosin eston nekrostatiinilla on todettu vähentävän suolen tulehdusta ja siihen liittyvää syövän kehittymistä (15). Toisaalta haimasyövässä nekroptoosi lisää kasvaimen immunosuppressiivista ympäristöä, jossa haimasyöpä kykenee kasvamaan ja kehittymään (12).

## Nekroptoosi merkkiaineena ja ennustetekijänä

Syövän parempaa diagnostiikkaa varten tarvitaan kliiniseen käyttöön edelleen uusia merkkiaineita, joiden avulla voidaan havaita ja diagnosoida sairaus alkuvaiheessa, arvioida luotettavasti sen vaikeutta sekä ennakoita yksilöllistä lääkevastetta (16). Nekroptoosiin liittyvien proteiinien ilmentyminen näyttää vaikuttavan

**TAULUKKO 2.** Nekroptoosin vaikutus syöpään ja metastasointiin (3,7–9,11).

### Syövän synnyssä

Nekroptoosin välttäminen estämällä RIP1:n, RIP3:n ja MLKL:n aktivaatiota

Tulehdusvaste voi suosia angiogeneesiä ja saa aikaan kasvaimelle sopivan mikroympäristön

Aiheuttaa autofagiaa, joka voi auttaa syöpäsoluja kolonisoimaan

### Syövän kasvussa

Glykolyttinen aineenvaihdunta hypoksiassa estää RIP1:tä tai RIP3:a

Tulehdusvaste voi suosia angiogeneesiä ja saa aikaan kasvaimelle sopivan mikroympäristön

Aiheuttaa autofagiaa, joka voi siirtää syöpäsolun lepotilaan

### Syövän estossa

Tappaa apoptoosille vastustuskykyisiä soluja

Rekrytoi ja aktivoi immuunisoluja

Synnyttää hapen reaktiivisia muotoja, jotka aktivoivat autofagiaa ja hajottavat syöpäsoluja

### Metastasoinnin muodostumisissa

DR6-aktivaatio

Mahdollistaa syöpäsolun tunkeutumisen verisuonen seinämän läpi

### Metastasoinnin estossa

Hapen reaktiivisten muotojen muodostuminen

Solvuväliaineen irtoamisen ja aineenvaihdunnan kautta tuhoaa metastaattisia soluja

DR6 = death receptor ligand 6, MLKL = mixed lineage kinase domain-like protein, RIP = receptor-interacting protein kinase

**TAULUKKO 3.** Nekroptoosin proteiinien ilmentymisen eri syövyissä (8,12,13).

RIP1 +	Glioblastooma, melanooma, keuhkasyöpä, haimasyöpä, maksasolusyöpä
RIP1 –	Kurkunpääsyöpä
RIP3 +	Haimasyöpä, munasarjasyöpä
RIP3 –	AML, KLL, melanooma, rintasyöpä, paksusuolisyöpä, munasarjasyöpä
MLKL +	Ruokatorvisyöpä, rintasyöpä, haimasyöpä, kohdunkaulasyöpä
MLKL –	AML, munasarjasyöpä, mahasyöpä, paksusuolisyöpä, haimasyöpä, kohdunkaulasyöpä
Mutaatio tai SNP	KML, non-Hodgkin-lymfooma, melanooma, mahasyöpä

AML = akuutti myeloinen leukemia, KLL = krooninen lymfaattinen leukemia, KML = krooninen myeloinen leukemia, MLKL = mixed lineage kinase domain-like protein, RIP = receptor-interacting protein kinase, SNP = yhden emäksen polyformismi, single-nucleotide polymorphism

**TAULUKKO 4.** Esimerkkejä syöpälääkkeistä, joilla on merkitystä nekroptoosissa (8,16,20–22).

<b>Nekrostatiini (Nec-1)</b>	Estää RIP1:tä (20)
<b>Aurorakinaasi A:n estäjä</b>	Estää haimasyövän kasvua inaktivoimalla nekrosomin, immuunipuolustuksen T-solut aktivoituvat syöpää vastaan (16)
<b>5-fluorourasiili, sisplatiini</b>	Aiheuttavat nekroptoosia syöpäsoluissa, mikäli kaspaasientsyymien aktivaatio on estetty
<b>Compound C (dorsomorfiini)</b>	Tuhoaa glioomasoluja autofagian tai nekroptoosin kautta
<b>CCT137690-lääkeyhdiste</b>	Lisää nekroptoosia ja immunologista solukuolemaa
<b>SMAC-mimeetti</b>	Aiheuttaa kaspaasi 8 -puutteisille hiirille RIP3:n aktivaation kautta lisääntynyttä nekroptoosia ja parempaa hoitovastetta kemoterapiaan (22)
<b>Pan-kaspaasin estäjä</b>	Aiheuttaa lisääntynyttä nekroptoosia ja parempaa antitumoraalista vastetta 5-fluorourasiiliin (23)
<b>Shikoniini, luontainen K-vitamiini</b>	Indusoi nekroptoosia, ohittaa apoptoosiresistenssiä RIP1:n ja RIP3:n välityksellä sekä primaarikasvaimessa että etäpesäkkeissä, esimerkiksi leukemiasa, haimasyövässä ja osteosarkoomassa (8)

RIP = receptor-interacting protein kinase, SMAC = second mitochondria-derived activator of caspase

syöpäpotilaiden ennusteeseen. Nämä merkkiaineet eivät ole vielä rutiinidiagnostiikassa käytössä, mutta eteneviä ihmistutkimuksia on käynnissä.

Glioblastooman sekä keuhko-, haima-, ruokatorvi- ja paksusuolisyöpien yhteydessä nekroptoottisten tekijöiden ilmentyminen on lisääntynyt, mikä liittyy huonompaan ennusteeseen (8,12). Vähentynyt MLKL:n ilmentyminen liittyy rinta-, kohdunkaula-, munasarja-, maha-, haima- ja paksusuolisyöpien huonompaan ennusteeseen (17).

Liitännäiskemoterapiaa saaneiden haimasyöpäpotilaiden, joiden kasvaimen MLKL-ilmentyminen oli vähäistä, kokonaiselossaoloaika todettiin lyhyemmäksi (18). MLKL on mahdollinen syövän merkkiaine. Päinvastoin kuin haimasyövän yhteydessä, paksusuoli- ja rintasyöpäpotilaiden osalta RIP3:n vähentynyt ilmentyminen liittyy huonoon ennusteeseen (12). Vastaavasti RIP3:n voimakkaan ilmentymisen on osoitettu liittyvän paksusuolisyöpäpotilaiden parempaan ennusteeseen (19).

### Nekroptoosin osuus onkologisessa hoidossa

Ohjelmoituneeseen solukuolemaan ja nekroptoosiin on mahdollista vaikuttaa lääkkeellisesti (**TAULUKKO 4**). Lääke voi estää tai aiheuttaa nekroptoottista solukuolemaa. Nekroptoosin kautta lääke voi aktivoida elimistön omaa im-

muunivastetta syöpäsoluja vastaan. Lääke voi estää nekroptoosin aiheuttamaa tulehdusta ja vaikuttaa kasvaimen mikroympäristöön.

Käytössä on jo lääkkeitä, joilla apoptoosille resistenttien syöpien syöpäsoluja voidaan tuhota nekroptoosin kautta. Esimerkiksi haiman duktaalisen adenokarsinooman hoitoon kuuluvat usein solunsalpaajat, esimerkiksi gemsitabiini. Hypoksiassa syöpäsolut pystyvät välttämään apoptoosia, ja haimasyövän epäonnistuneen gemsitabiinihoidon syy on usein apoptoosiresistenssi (16). Gemsitabiinin vaikutus eri solukuolemamekanismeihin on vielä avoin, mutta nekroptoosilla näyttäisi olevan tärkeä osuus. Gemsitabiini lisää RIP1:n ja RIP3:n ilmentymistä haimasyövässä mutta myös tuhoaa haimasyöpäsoluja estämällä MLKL:ää.

Sädehoidon on todettu laukaisevan nekroptoottista solukuolemaa anaplastisessa kilpirauhassyövässä, lisämunuaisen kuorikerroksen syövässä sekä hypertermian yhteydessä paksusuolisyövässä (8).

**Merkitys.** Solunsalpaajien liittäminen hoitoon mahdollistaa nykyisin yhä useammin esimerkiksi haimasyövän parantavan leikkaushoidon. Tästä huolimatta tarvitaan myös muita keinoja ja uusia merkkiaineita. Nekroptoositutkimukset ovat avanneet uusia näkymiä immuunipuolustuksen keinoihin, tulehduksen patogeneesiin ja mahdollisuuksiin vaikuttaa niihin. Syöpähoidon aiheuttama syöpäsolujen DNA-vaurio johtaa yleensä apoptoosin käynnisty-

miseen, ja nekroptoosi tarjoaa uusia keinoja ja mekanismeja hoitaa syöpiä, jotka pystyvät väistämään apoptoosia.

## Lopuksi

Nekroptoosin lopullinen osuus syövässä on vielä epäselvä, ja se näyttäisi olevan kaksiteräinen miekka. Nekroptoosiin liittyvillä geeneillä ja proteiineilla on tärkeä osa syövän synnyn ja kasvun estämisessä, mutta toisaalta ne toimivat myös joidenkin syöpien eduksi. Nekroptoosin aiheuttama kasvaimen mikroympäristö voi vaikuttaa syövän kykyyn lähettää etäpesäkkeitä ja syövän kehittymiseen eri syöpäsolutyyppeihin. Nekroptoosin välttäminen voi olla syövän tapa kehittää solujen kuolemattomuus. Toisaalta monissa syövässä nekroptoosisignaali-proteiinien määrät ovat suurempia syövässä kuin terveessä kudoksessa.

Karsinogeneesin merkkiaineet avaavat mahdollisuuden estää syöpää. Kohdennettu syöpähoito on mahdollista, jos merkkiaineiden avulla saadaan parempi kuva syövän etenemisestä. Merkkiaineen avulla voisimme paremmin selvittää nekroptoosin osuutta eri syövässä ja eri syöpätyypeissä. Lisäksi nekroptoosin riskivaikutus toisten solukuolemanuotojen kanssa

**HANNA BELFRAGE, LL, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri**  
HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala, Vatsakeskus  
Twitter: @BelfrageHanna

**JOHANNA LOUHIMO, LT, vatsaelinkirurgian dosentti, kliininen opettaja, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri**  
Kirurgian osasto, Clinicum, Helsingin yliopisto  
HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala, Vatsakeskus  
Twitter: @JLouhimo

**PAULI PUOLAKKAINEN, vatsaelinkirurgian professori, ylilääkäri**  
Kirurgian osasto, Clinicum, Helsingin yliopisto  
HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala, Vatsakeskus

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Seppo Meri

## Ydinasiat

- ▶ Nekroptoosin osuus syövän synnyssä, kasvussa ja estossa on epäselvä, ja se todennäköisesti vaihtelee eri syövässä.
- ▶ Mikäli apoptoosi on inaktivoitunut, voi nekroptoosi puolestaan toimia syövän kasvun estona.
- ▶ Nekroptoosi pystyy aktivoimaan immuunijärjestelmän, joka tunnistaa ja tuhoaa pahanlaatuisesti käyttäytyviä soluja.
- ▶ Nekroptoosin aiheuttama tulehdusvaste voi myös suosia angiogeneesiä, syöpäsolujen jakautumista sekä etäpesäkkeiden lähettämistä.
- ▶ Hoitojen kohdentaminen nekroptoosin vaikutusmekanismeihin avaa uusia mahdollisuuksia kehittää syöpähoitoa.

sekä nekroptoosin vuorovaikutus immuunijärjestelmän kanssa tulisi selvittää. Nekroptoosin osuuden selvittäminen syövän synnyssä voi auttaa merkittävästi syöpähoitojen kehittämisessä. ■

## SIDONNAISUDET

**Hanna Belfrage:** Apuraha (HUS Vatsakeskus), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (HUS Vatsakeskus)

**Johanna Louhimo:** Luottamustoimet (Suomen Lääkäriliitto, Professiojaos, Suomen Gastrokirurgit, Puheenjohtaja, Suomen Kirurgiyhdistyksen hallitus, Lääketieteen Koulutuksen yhdistyksen hallitus, UEMS General surgery section Suomen edustaja, European Board of Medical Assessors, hallitus), Muut sidonnaisuudet (Vastaanottotoiminta Mehiläinen)

**Pauli Puolakkainen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Cook, BBraun), luottamustoimet (Valviran ja Potilasvahinkolautakunnan asiantuntija), muut sidonnaisuudet (Vastaanottotoiminta Pihlajalinna-Dextra)



**KIRJALLISUUTTA**

1. Kuuliala K, Louhimo J, Meri S. Nekroptoosi infektiössä ja tulehdussairauksissa – solut viimeisellä portilla. *Duodecim* 2020;136:910–6.
2. Aits S, Jäättelä M. Lysosomal cell death at glance. *J Cell Sci* 2013;126:1905–12.
3. Su Z, Yang Z, Xu Y, ym. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer*, julkaistu verkossa 21.2.2015. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5.
4. Cao L, Mu W. Necrostatin-1 and necroptosis inhibition: pathophysiology and therapeutic implications. *Pharmacol Res*, julkaistu verkossa 9.11.2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105297.
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45.
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7.
7. Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen PL, ym., toim. *Syöpätaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013.
8. Gong Y, Fan Z, Yang C, ym. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer*, julkaistu verkossa 23.5.2019. DOI: 10.1186/s12943-019-1029-8.
9. Su Z, Yang Z, Xie L, ym. Cancer therapy in the necroptosis era. *Cell Death Differ* 2016;23:748–56.
10. Seehawer M, Hitomi J, Germscheid M, ym. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature* 2018;562:69–75.
11. Strilic B, Yang L, Albarrán-Juárez J, ym. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature* 2016;536:215–8.
12. Lalaoui N, Brumatti G. Relevance of necroptosis in cancer. *Immunol Cell Biol* 2017;95:137–45.
13. Qin X, Ma D, Tan Y-X, ym. The role of necroptosis in cancer: a double-edged sword? *B BBA Rev Cancer* 2019;1871:259–66.
14. Liu ZY, Zheng M, Li YM, ym. RIP3 promotes colitis-associated colorectal cancer by controlling tumor cell proliferation and CXCL1-induced immune suppression. *Theranostics* 2019;9:3659–73.
15. Liu ZY, Wu B, Guo YS, ym. Necrostatin-1 reduces intestinal inflammation and colitis-associated tumorigenesis in mice. *Am J Cancer Res* 2015;5:3174–85.
16. Xie Y, Zhu S, Zhong M, ym. Inhibition of aurora kinase A induces necroptosis in pancreatic carcinoma. *Gastroenterology* 2017;153:1429–43.
17. Hu B, Shi D, Lv X, ym. Prognostic and clinicopathological significance of MLKL expression in cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*, julkaistu verkossa 13.7.2018. DOI: 10.1186/s12885-018-4655-4.
18. Colbert LE, Fisher SB, Hardy CW, ym. Pronecrotic mixed lineage kinase domain-like protein expression is a prognostic biomarker in patients with early-stage resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2013;119:3148–55.
19. Conev NV, Dimitrova EG, Bogdanova MK, ym. RIPK3 expression as a potential predictive and prognostic marker in metastatic colon cancer. *Clin Invest Med* 2019;42:E31–8.
20. Degtrev A, Hitomi J, Germscheid M, ym. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol* 2008;4:313–21.
21. He GW, Günther C, Thonn V, ym. Regression of apoptosis-resistant colorectal tumors by induction of necroptosis in mice. *J Exp Med* 2017;214:1655–62.
22. Oliver Metzger M, Fuchs D, Tagscherer KE, ym. Inhibition of caspases primes colon cancer cells for 5-fluorouracil-induced TNF- $\alpha$ -dependent necroptosis driven by RIP1 kinase and NF- $\kappa$ B. *Oncogene* 2016;35:3399–409.