

(Reunapalkin otsikko / pääotsikko :) Suusyövän epigenetiikka

(Juokseva otsikko:) Suusyövän epigenetiikka

Hyväksytty julkaistavaksi 8.8.2023.

Kirjoittajat:

Hanna Malinen LuK, HLL¹

Arto Mannermaa FT, Professori.²

Maria Siponen HLT, EHL, kliininen opettaja^{2,3}
maria.siponen@uef.fi

¹Viitasaaren kaupunki, Keski-Suomen hyvinvointialue

²Itä-Suomen yliopisto

³Kuopion yliopistollinen sairaala

Kirjoitus perustuu HLL Hanna Malisen syventävien opintojen opinnäytetyöhön.

Kirjoittajien ilmoittamat sidonnaisuudet:

Arto Mannermaa: Sivutoimet: tutkimuspäällikkö, varajohtaja, Itä-Suomen Biopankki. Apurahat ja luentopalkkiot: Roche.

Maria Siponen: Sivutoimet: yksityishammaslääkäri, Hammasmehiläinen Kuopio, konsultti Coronaria Diagnostiikka Oulu. Luentopalkkiot: Apollonia.

Tiivistelmä

Suun levyepiteelikarsinooma on suuontelon yleisin syöpä. Sen syntyyn liittyy varsinaisten geenimutaatioiden lisäksi epigeneettisen säätelyn muutoksia. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tutkia epigeneettisen säätelyn roolia suun levyepiteelisyövän patogeenisissä sekä mahdollisia epigenetiikan klinisiä sovelluksia.

Epigenetiikalla tarkoitetaan mekanismeja, jotka säätelevät geenien ilmentymistä ilman että DNA:n emäsjärjestys muuttuu. Toisin kuin geenimutaatiot epigeneettiset muutokset voivat myös palautua. Epigeneettisiä mekanismeja ovat DNA:n metylaatio, histonien kovalenttiset muokkaukset sekä niin sanotut ei-koodaavat RNA:t, joista parhaiten tunnetaan mikro-RNA:t. Epigeneettinen säätely voi vähentää tai voimistaa geenin ilmentymistä.

Suusyövässä on havaittu DNA:n metylaation ja mikro-RNA:iden ilmentymisen poikkeavuutta ja histonien asetylaation tason vähentymistä. Nämä muutokset epigeneettisessä säätelyssä vaikuttavat erityisesti solujen kasvua sääteleviin geeneihin, ja näiden geenien epänormaali toiminta voi johtaa syövän syntyyn.

Epigeneettinen tieto voi auttaa löytämään suun levyepiteelisyöväälle spesifejä merkkiaineita ja uusia hoitomuotoja.

The role of epigenetics in the pathogenesis of OSCC

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common cancer of the oral cavity. In addition to genetic mutations, there are changes in epigenetic regulation in oral cancer. The aim of this literature review is to study the role of epigenetics in the pathogenesis of OSCC and the possible clinical applications of epigenetic information.

Epigenetics means regulatory mechanisms that modify the expression of genes without changing the DNA base sequence. In contrast to gene mutations, the epigenetic changes are reversible. The epigenetic mechanisms are DNA methylation, histone covalent modifications and the so-called non-coding RNAs, of which the most common are micro-RNAs. The epigenetic regulation can suppress or amplify gene expression.

Studies have shown altered DNA methylation and expression of micro-RNAs, and a decreased level of histone acetylation in OSCC. These changes in the epigenetic regulation affect, in particular, the genes that control cell growth and the abnormal function of these genes can lead to carcinogenesis.

The epigenetic information can help in finding specific biomarkers and new treatment modalities for OSCC.

Suun levyepiteelikarsinooma on yleisin suuontelon syöpä ja maailmanlaajuisesti uusia tapauksia todetaan vuosittain noin 350 000 (1). Tässä kirjoituksessa suusyövällä tarkoitetaan levyepiteelikarsinoomaa. Suusyöpä on yleisempi miehillä kuin naisilla. Merkittävimmät altistavat tekijät ovat tupakkatuotteiden käyttö ja alkoholi. Myös korkeariskisten HPV-virustyyppien aiheuttama infektio, huono suuhygienia, vähän kuitua ja paljon punaista lihaa sisältävä ruokavalio ovat suusyövän riskitekijöitä (2, 3). Lisäksi suun limakalvomuutokset, kuten leukoplakia, erytroplakia ja lichen planus altistavat suusyövälle. Suusyövän ensimmäinen oire on yleensä suun valkea, punoittava, haavainen tai koholla oleva limakalvomuutos, joka ei parane kahden viikon aikana (2). Muita oireita voivat olla hampaan liikkuvuuden lisääntyminen, nielemisen ja puheen vaikeudet ja proteesin muuttunut istuvuus (3). Kipu on yleensä jo pidemmälle edenneen suusyövän oire (2). Suusyövän tyyppipaikkoja ovat kieli ja suunpohja. Suusyövän diagnoosi tehdään aina biopsian perusteella, sillä limakalvomuutoksen pahanlaatuisuutta ei voida luotettavasti arvioida pelkästään kliinisesti (3). Suusyövän ensisijainen hoito on leikkaushoito. Jos kasvainta ei saada poistettua kokonaan tai syöpä on levinnyt, potilaalle annetaan sädehoitoa, joka yhdistetään usein kemoterapiaan (4). Suomessa suusyöpäpotilaista on viiden vuoden kuluttua diagnoosista elossa 61–67 % (2). Ennuste on sitä parempi, mitä aikaisemmin diagnoosi tehdään.

Muiden syöpien tapaan myös suusyövän syntyyn liittyy vahvasti geenien poikkeava toiminta. Merkittävin selittävä tekijä syövän synnyssä on sattuma, sillä eliniän pituuden kasvaessa solunjakautumisten lukumäärä kasvaa ja mutaatioiden todennäköisyys lisääntyy. Myös karsinogeenit, kuten alkoholi ja tupakka, voivat aiheuttaa mutaatioita, eli muutoksia DNA:n emäsjärjestykseen. Mikäli mutaatiot osuvat erityisesti solun kasvua sääteleviin geeneihin, eli

kasvua lisääviin proto-onkogeeneihin ja sitä rajoittaviin kasvunrajoitegeeneihin, ja muuttavat geenin toimintaa tai säätelyä, voi seurauksena olla syövän kehittyminen. Mutaatioiden seurauksena solu menettää kykynsä reagoida kasvua rajoittaviin signaaleihin ja alkaa jakautua hallitsemattomasti. Myös apoptoosi eli solukuolema estyy. Nämä muutokset johtavat paikallisen syöpäkasvaimen syntyyn. Muita kasvaimen kasvuun ja sen leviämiseen johtavia muutoksia ovat invaasiokyky, eli syöpäsolujen leviäminen tyvikalvon läpi muihin kudoksiin, angiogeneesin eli verisuonten uudismuodostuksen käynnistyminen sekä kasvaimen kyky levitä ympäristöstään muualle elimistöön, eli metastasoitua. Edellä mainittujen lisäksi on havaittu myös muita syövän syntyyn ja leviämiseen liittyviä ominaispiirteitä (5).

Geenimutaatioiden lisäksi syövän syntyyn liittyvät myös epigeneettisen säätelyn häiriöt. Häiriöitä voivat aiheuttaa samat tekijät, jotka aiheuttavat myös varsinaisia geenimutaatioita (6).

Mitä epigenetiikka on?

Epigenetiikalla tarkoitetaan mekanismeja, jotka säätelevät geenien ilmentymistä ilman että DNA:n emäsjärjestys muuttuu. Toisin kuin varsinaiset geenimutaatiot epigeneettiset muutokset voivat myös palautua. Lisäksi muutokset ovat osin perinnöllisiä. Epigeneettisten muutosten seurauksena geenin toiminta voi lisääntyä, hiljentyä, tai lakata kokonaan (7). Näillä muutoksilla on suuri merkitys useissa biologisissa prosesseissa, kuten yksilönkehityksessä. Epigeneettisiä mekanismeja ovat DNA:n metylaatio, histonien kovalenttiset muokkaukset ja ei-koodaavat RNA:t (Kuva).

DNA:n metylaatio on yleisin epigeneettinen muutos (9). Siinä DNA:n sytosiiniemäkseen liittyy metyyliryhmä (CH₃) demetyylitransferaasi (DNMT) -nimisen entsyymin katalysoimana. Tästä seuraa geenin ilmentymisen väheneminen, sillä metylaatio tapahtuu usein geenin aktiivisuutta säätelevällä promoottorialueella, johon geenin luennan käynnistävän transkriptiofaktorin tulisi kiinnittyä. Transkriptiofaktori ei kuitenkaan kykene kiinnittymään metyloituneeseen promoottorialueeseen, joten geenin ilmentyminen vähenee (10).

Histonit ovat proteiinirakenteita, joiden ympärille DNA-rihma pakkautuu. Histonit ja niiden ympärille kiertynyt DNA muodostavat nukleosomin, jotka muodostavat tiiviin kromatiinirakenteen mahdollistaen DNA:n tiiviin pakkautumisen tumaan (9). Histoneita on yhteensä kahdeksan erilaista. Kussakin histonissa on aminohappotähde, johon voidaan translaation jälkeen liittää erilaisia kemiallisia ryhmiä. Tätä tapahtumaa kutsutaan histonien kovalenttiseksi muokkaukseksi. Aminohappotähteeseen voidaan lisätä esimerkiksi asetyyli- tai metyyliryhmä, ubikinoni, tai fosfori. Muokkaukset vaikuttavat DNA:n tertiäärirakenteeseen tehden siitä joko tiiviimmän, jolloin transkriptiofaktoreiden sitoutuminen ja geenin toiminta vaikeutuu, tai löyhemmän, mikä helpottaa kyseisiä prosesseja. Nämä muokkaukset ovat dynaamisia tapahtumia, joissa eri kemiallisia ryhmiä lisätään ja poistetaan histoneista jatkuvasti. Kovalenttisista muokkauksista asetylaatio on parhaiten tunnettu. Histonien asetylaatio lisää geenin ilmentymistä avaamalla kromatiinia ja helpottaa näin esimerkiksi transkriptiofaktoreiden ja RNA-polymeraasin toimintaa. Asetylaation tasoa säätelee kaksi entsyymiä: histoniasetyylitransferaasi (HAT) lisää asetylaatiota ja histonideasetylaasi (HDAC) vastaavasti vähentää sitä (7).

Ei-koodaavista RNA:ista parhaiten tunnetaan mikro-RNA:t (mi-RNA:t). Ne ovat pieniä, 20–30 nukleotidia pitkiä (11), yksijuosteisia RNA-molekyylejä, jotka kykenevät inaktivoimaan tai hajottamaan valmiin lähetti-RNA:n, mikä vähentää kohdegeenin ilmentymistä. Mi-RNA:t syntyvät, kun niiden esiastegeeni transkriptoituu ja syntynyt esiaste on käynyt läpi biologisia muokkauksia (12). Mi-RNA:t ovat merkittävä geenien ilmentymisen säätelijä, sillä ne saattavat säädellä jopa 60 % ihmisen genomista. Säätely on monimutkaista, sillä yksi mi-RNA voi sitoutua useisiin eri lähetti-RNA:ihin ja vaikuttaa siten lukuisten eri geenien toimintaan. Lisäksi eri mi-RNA:t voivat vaikuttaa myös toisiinsa, mikä vaikeuttaa säätelyn tuntemista (11). Mi-RNA:t osallistuvat useisiin solun prosesseihin, kuten proliferaatioon, erilaistumiseen ja apoptoosiin (10).

Epigeneettiset muutokset suusyövässä

DNA:n metylaatio

Suusyövässä on havaittu useita DNA:n metylaatioon liittyviä muutoksia, jotka ovat samantyyppisiä kuin muissakin syöpätaudeissa. Tällöin hypometylaatiota esiintyy genomissa laajuisesti, ja erityisesti kasvunrajoitegeenit ovat hypermetyloituneita (6). Hypometylaatiosta seuraa genomissa epästabiiliutta, joka on tyypillistä syöpäsoluille. Siinä solun perimään tulee tavallista helpommin muutoksia solunjakautumisen aikana. Tämä voi tarkoittaa suurempaa pistemutaatioiden määrää tai merkittävämpiä muutoksia, kuten poikkeamia kromosomin rakenteessa tai määrässä. Genomissa epästabiilius antaa syöpäsoluille kasvuetua muun muassa siten, että solusykli lyhenee ja solu menettää kykynsä reagoida kasvua rajoittaviin signaaleihin. Hypometylaatio lisää genomissa epästabiiliutta siten

että normaalisti metyloituneet eli inaktiiviset genomin alueet, kuten toistojaksot, demetyloituvat (12).

Hypometylaatio saattaa edistää syövän syntyä myös siten, että genominlaajuinen hypometylaatio aktivoi proto-onkogeneja, jolloin ne muuttuvat onkogeneiksi ja lisäävät esimerkiksi solujen proliferaatiota ja invaasioherkkyyttä (10). Esimerkiksi surviviini on proto-onkogeeni, jonka hypometylaatiota on havaittu suusyövässä. Geeni lisää solujen proliferaatiota ja vähentää apoptoosia. Hypometylaatio voi aiheuttaa muutoksia myös geneettisessä leimautumisessa. Normaalisti yksilöllä on kustakin geenistä kaksi kopiota, eli alleelia. Joidenkin geenien kohdalla on kuitenkin niin, että vain toiselta vanhemmalta perityn alleelin tulee olla aktiivisena. Tällöin puhutaan geneettisestä leimautumisesta. Syövässä tämä voi kuitenkin häiriintyä, eli normaalisti inaktiivinen metyloitunut alleeli saattaa demetyloitua. Tämä aiheuttaa mahdollisesti haitallisia muutoksia geenien ilmentymisessä, mutta geneettiseen leimautumiseen liittyvien muutosten tarkkaa merkitystä suusyövässä ei tunneta. Suusyövän riskitekijöistä tupakointi voi aiheuttaa genominlaajuista hypometylaatiota (12).

Hypermetylaatio estää kasvunrajoitegeenien transkriptiota, jolloin niiden ilmentyminen vähenee. Tämä aiheuttaa muun muassa puutteita solusyklin säätelyssä, transkriptiofaktoreiden muuttunutta toimintaa ja häiriöitä apoptoosiin johtavissa signaaleissa. Nämä muutokset edistävät syövän syntyä. Suusyövässä hypermetylaatiota on tavattu erityisesti kasvunrajoitegeenien promoottorialueiden CpG-saarekkeissa. Ne ovat alueita, joissa sytosiini- ja guaniiniemäkset vuorottelevat. Näillä alueilla tapahtuu usein DNA:n metylaatiota, sillä niissä on

paljon sytosiiniemästä, johon metylaatio kohdistuu (6). Hypermetyloituneet geenit sijaitsevat usein kromosomien LOH-alueilla. LOH (loss of heterozygosity) tarkoittaa sitä, että kasvunrajoitegeenin vastinalleeli on kadonnut. Mikäli kasvunrajoitegeenin toinen kopio on kadonnut ja jäljelle jäänyt hypermetyloituu, kasvunrajoitegeenin kasvua rajoittava vaikutus poistuu (10). Suusyövän merkittävimmät riskitekijät eli tupakka ja alkoholi aiheuttavat kasvunrajoitegeenien hypermetylaatiota todennäköisesti lisäämällä DNMT-entsyymin aktiivisuutta (13). On myös viitteitä siitä, että krooninen inflammaatio voi aiheuttaa kasvunrajoitegeenien hypermetylaatiota. Erityisesti pro-inflammatorinen sytokiini IL-6 voi välittää näitä vaikutuksia. Tupakointi lisää kyseisen sytokiinin määrää, joten tupakan epigeneettiset vaikutukset voivat välittyä myös tätä kautta (14). Taulukkoon 1 on koottu esimerkkejä suusyövässä todetuista hypermetyloituneista kasvunrajoitegeeneistä.

Histonien kovalenttiset muokkaukset

Myös histonien kovalenttisissa muokkauksissa tapahtuu muutoksia suusyövässä, mutta niitä ei ole tutkittu yhtä laajasti kuin DNA:n metylaatioissa tapahtuvia muutoksia, ja niiden merkitys suusyövän patogeneesissä onkin epäselvä (6). On kuitenkin havaittu, että histonien asetylaatio on suusyövässä vähentynyt ja myös muissa kovalenttisissa muokkauksissa, kuten histonien metylaatioissa, on muutoksia (taulukko 2).

Histonien vähäisemmän asetylaation syynä voi olla se, että suusyövässä histoniasetyylitransferraasi-entsyymin (HDAC) määrä on lisääntynyt (6, 12, 20). Entsyymin tehtävänä on poistaa asetyyliiryhmiä histonien aminohappotähteistä ja näin säädellä geenien

ilmentymistä. Asetyylaatio yleensä löyhentää kromatiinia ja siten helpottaa geenien luentaa, kun taas deasetyylaatiolla on päinvastainen vaikutus, eli geenien ilmentyminen vähenee. Histonien asetylaation taso vaikuttaa useisiin solun kannalta keskeisiin prosesseihin, kuten kasvun pysähtymiseen, erilaistumiseen ja apoptoosin käynnistymiseen (17). HDAC:n yli-ilmentyminen johtaa siihen, että edellä mainittuja tapahtumia säätelevien kasvunrajoitegeenien ilmentyminen vähenee, mikä altistaa syöväälle ja voi lisätä kasvaimen aggressiivisuutta. HDAC vaikuttaa invaasiota edistävasti myös muilla mekanismeilla, kuten edistämällä proliferaatiota lisäävien geenien ilmentymistä ja kasvattamalla solun mikrotubulusten aktiivisuutta, mikä helpottaa invaasiota. Lisäksi yli-ilmentynyt HDAC voi vähentää syövän kantasolujen määrää (20).

Mikro-RNA:t

Mikro-RNA:t osallistuvat keskeisten prosessien, kuten proliferaation ja apoptoosin säätelyyn. Syövässä on havaittu muutoksia eri mi-RNA:iden ilmentymisessä, eli syöpäkudoksessa useat mi-RNA:t ovat yli- tai ali-ilmentyneitä. Muutokset ilmentymisprofiileissa aiheutuvat todennäköisesti mutaatioista ja säätelyn muutoksista mi-RNA:ita koodaavissa geeneissä. Mutaatioiden syntyä edistää se, että mi-RNA:ta koodaavat geenit sijaitsevat usein kromosomeissa niin sanotuilla haurailta alueilla, jotka ovat herkkiä mutaatioille, kuten deleetioille, insertioille ja pistemutaatioille. Myös mi-RNA:iden esiasteissa voi tapahtua muutoksia, jolloin ne tunnistavat kohteensa huonommin ja ovat epästabiilimpia. Lisäksi muutokset kypsien mi-RNA:iden säätelyproteiineissa saattavat altistaa syöpään johtaviin häiriöihin niiden toiminnassa. Poikkeava ilmentyminen saattaa johtua myös kasvunrajoitegeenien hypermetylaatiosta (25, 26).

Syövän suhteen mi-RNA:t voidaan luokitella onkogeeneisiin karsinogeneesiä kiihdyttäviin sekä kasvua rajoittaviin, karsinogeneesiä hillitseviin mi-RNA:hin. (11).

Muiden syöpien tapaan myös suusyövässä on havaittu runsaasti erilaisia muutoksia liittyen mi-RNA:iden ilmentymiseen, mutta niiden tarkkaa merkitystä ei vielä tunneta (25, 26). On kuitenkin löydetty esimerkiksi useita mi-RNA:ita, joiden yli- tai ali-ilmentymisellä saattaa olla ennusteellista merkitystä suusyövässä eli muutokset tietyissä mi-RNA:issa saattavat liittyä kohonneeseen uusiutumisiin, metastasointiin ja hoitoresistenssiin (taulukko 3).

Epigenetiikan kliiniset sovellukset suusyövässä

Epigeneettistä tietoa voidaan hyödyntää etsittäessä diagnostista merkkiainetta suusyövälle. Merkkiaineet saattavat auttaa myös taudin ennusteen ja hoitovasteen arvioimisessa sekä mahdollisen uusiutumisen havaitsemisessa (35), mikä olisi tärkeää suusyövän seurannassa.

Suusyöpä on edelleen levinneenä huonoennusteinen sairaus, jonka hoitomuodot ovat pysyneet jo pitkään varsin samanlaisina. Suusyövän hoito voi aiheuttaa potilaille vaikeita elämänlaatua huonontavia sivuvaikutuksia. Lisäksi suusyöpä kehittää suhteellisen helposti resistenssin sädehoitoa ja kemoterapiaa vastaan (3). Suusyövästä tähän mennessä löydetty epigeneettiset muutokset voivat tarjota uusia kohteita lääkeaineiden kehitykselle, mikä voi johtaa uusiin hoitomuotoihin tulevaisuudessa.

Merkkiaineet

Merkkiaine on sairaudelle spesifi molekyyli, jota voidaan käyttää apuna sairauden toteamisessa. Merkkiaineen tulee olla objektiivisesti mitattavissa, sensitiivinen ja spesifi. Lisäksi sen käyttämisen tulisi olla teknisesti yksinkertaista ja kustannustehokasta. Epigeneettiset muutokset suusyövässä saattavat olla potentiaalisia merkkiaineita. Suusyövässä spesifin merkkiaineen löytäminen on kuitenkin haastavaa (35), sillä syöpä itsessään on hyvin heterogeeninen sairaus ja sen edetessä syöpäsoluissa tapahtuu jatkuvasti uusia geneettisiä ja epigeneettisiä muutoksia (36).

Suusyövässä merkkiaineita voidaan tutkia esimerkiksi plasmasta, syljestä tai itse limakalvomutoksesta (35). Syöpäsoluista pääsee siirtymään veriin DNA:ta, josta voidaan tutkia molekyylibiologisin menetelmin esimerkiksi kasvainspesifistä geenien hypermetylaatiota ja löytää uusia ennusteellisia ja diagnostisia merkkiaineita (19, 37).

Syljestä löytyvä merkkiaine olisi käytännöllinen, sillä sylki on suorassa kontaktissa kasvaimen kanssa ja siitä löytyy korkealaatuista DNA:ta. Lisäksi sen kerääminen, kuljettaminen ja analysointi on suhteellisen yksinkertaista (18, 35). Käytännössä epigenetiikkaan perustuva merkkiaine voisi toimia siten, että hammaslääkäri ottaa potilaalta sylkinäytteen havaitessaan epäilyttävän limakalvomutoksen ja lähettää sen analysoitavaksi. Muutoksia geenien metylaatioissa ja mi-RNA:iden ilmentymisessä voidaan tutkia molekyyliprofiloinnin avulla (38). Uusiutumisen havaitsevaa merkkiainetta voitaisiin mahdollisesti tulevaisuudessa käyttää suusyöpäpotilaan seurannan tukena.

Nykyisin suusyövässä tunnetaan useita epigeneettisten muutosten seurauksena poikkeavasti ilmentyviä geenejä ja mi-RNA:ita (Taulukot 1 & 3), mutta tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella näistä mikään yksittäinen tai useamman merkkiaineen yhdistelmä ei ole osoittautunut sopivaksi merkkiaineeksi rutiininomaiseen kliiniseen käyttöön (26).

Hoitomuodot

Tällä hetkellä on olemassa kaksi epigenetiikkaan perustuvaa lääkeryhmää: DNMT-inhibiittorit ja HDAC-inhibiittorit. Kyseisten lääkeryhmien vaikutukset perustuvat siihen, että ne lisäävät kasvunrajoitegeenien ilmentymistä, mikä rajoittaa syöpäsolujen kasvua. Vaikutukset ilmenevät myös muilla mekanismeilla. DNMT-inhibiittorit voivat aktivoida immuunipuolustusta tunnistamaan syöpäsoluja purkamalla metylaatioita sellaisissa genomien osissa, jotka ovat yleensä metyloituneita. HDAC-inhibiittorit vähentävät myös proto-onkogeneenien ilmentymistä ja lisäävät happiradikaalien kertymistä syöpäsoluun, mikä johtaa apoptoosiin (39). HDAC-inhibiittorien lisäksi myös KDM-inhibiittorit voivat olla potentiaalinen hoitomuoto tulevaisuudessa (24).

Tällä hetkellä DNMT- ja HDAC-inhibiittoreita käytetään verisyöpien hoidossa. Kyseisten lääkeaineryhmien teho kiinteissä kasvaimissa vaikuttaa vähäisemmältä. Sekä DNMT- että HDAC-inhibiittorit saattavat olla hyödyllisimpiä sytostaatteihin yhdistettäessä. Ne saattavat myös toimia paremmin yhdistelmähoitona kuin erikseen annettuna (39).

HDAC-inhibiittorien tehosta suusyövässä on saatu positiivisia tutkimustuloksia *in vitro*-tutkimuksissa ja koe-eläimillä, mutta ihmiskokeissa tulokset eivät ole olleet niin lupaavia silloin kun HDAC-inhibiittoreita on käytetty monoterapiana. Niillä on kuitenkin havaittu olevan synergistisiä vaikutuksia sytostaattien kanssa, ja ne saattavat parantaa sädehoidon vastetta (40).

Myös mi-RNA:ihin perustuvia hoitomuotoja on tutkittu syövän hoidossa. Kasvaimen kasvua hillitsevien mi-RNA:iden toimintaa voidaan tehostaa ja onkogeneenisten mi-RNA:iden toimintaa inhiboida. Kuitenkaan mi-RNA:ihin perustuvia hoitoja ei ole vielä kliinisessä käytössä, vaikka kliinisiä tutkimuksia onkin jo tehty (26, 30).

Yhteenveto

Suusyövän kehittymiseen liittyy useita muutoksia epigeneettisen säätelyn tasolla. Genominlaajuisesti DNA:n metylaatio vähenee, kun taas kasvunrajoitegeenit ovat hypermetyloituneita normaalitilaan nähden. Lisäksi suusyövässä histonien asetylaatio on vähäisempää ja mi-RNA:iden ilmentyminen poikkeaa terveestä kudoksesta. Poikkeavuudet epigeneettisessä säätelyssä antavat syöpäsoluille kasvuedun terveisiin soluihin nähden muun muassa rajoittamalla kasvunrajoitegeenien ilmentymistä. Kasvuetu voi johtaa vähitellen syöpäsolujen runsastumiseen ja syövän syntyyn.

Ymmärrys epigeneettisten mekanismien osuudesta suusyövän synnyssä on lisääntynyt huomattavasti, mutta selkeämmän kokonaiskuvan saamiseksi tutkimusta aiheesta tarvitaan

lisää. Suusyöpään liittyvien epigeneettisten muutosten tunteminen voi auttaa suusyövän merkkiaineiden löytämisessä ja uusien hoitomuotojen kehittämisessä.

Kirjallisuus

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M. ym. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144(8): 1941–53.
2. Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 [käypähoito.fi]. Päivitetty 22.05.2019, viitattu 27.10.2022.
3. Bagan J, Sarrion G, Jimenez, Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol* 2010; 46(6): 414–17.
4. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9): 11884–94.
5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12(1): 31–46.
6. Irimie AI, Ciocan C, Gulei D, Mehterov N, Atanasov AG, Dudea D. ym. Current Insights into Oral Cancer Epigenetics. *Int J Mol Sci* 2018; Feb 27;19(3): 670.
7. Dawson M, Kouzarides T. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. *Cell* 2012; 150(1): 12–27.
9. Taipale M. Epigenetiikka, geeninsäätely ja syöpä. *Duodecim Suppl* 2006; 122(21): 2611.
10. Mascolo M, Siano M, Ilardi G, Russo D, Merolla F, De Rosa G. ym. Epigenetic Disregulation in Oral Cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13(2): 2331–53.
11. Farazi TA, Hoell JI, Morozov, Tuschl T. MicroRNAs in Human Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013; 774: 1–20.
12. Gasche JA, Goel A. Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncol* 2012; 8(11): 1407–25.
13. Ghantous Y, Schussel J, Brait M. Tobacco and alcohol-induced epigenetic changes in oral carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2018; 30(3): 152–58.
14. Gasche JA, Hoffmann J, Boland CR, Goel A. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancer cells. *Int J Cancer* 2011; 129(5): 1053–63.
15. Hema KN, Smitha T, Sheethal HS, Mirnalini SA. Epigenetics in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP* 2017; 21(2): 252–9.
16. Flausino CS, Daniel FI, Modolo F. DNA methylation in oral squamous cell carcinoma: from its role in carcinogenesis to potential inhibitor drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 164: 103399.
17. D'Souza W, Saranath D. Clinical implications of epigenetic regulation in oral cancer. *Oral Oncol* 2015; 51(12): 1061–8.
18. Rapado-González Ó, López-Cedrún JL, López-López R, Rodríguez-Ces AM, Suárez-Cunqueiro MM. Saliva Gene Promoter Hypermethylation as a Biomarker in Oral Cancer. *J Clin Med* 2021; 10(9): 1931.
19. Hier J, Vachon O, Bernstein A, Ibrahim I, Mlynarek A, Hier M. ym. Portrait of DNA methylated genes predictive of poor prognosis in head and neck cancer and the implication for targeted therapy. *Sci Rep* 2021; 11: 10012.

20. Giudice FS, Pinto DS, Nör JE, Squarize CH, Castilho RM. Inhibition of Histone Deacetylase Impacts Cancer Stem Cells and Induces Epithelial-Mesenchyme Transition of Head and Neck Cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8(3): e58672.
21. Webber LP, Wagner VP, Curra M, Vargas PA, Meurer L, Carrard VC. ym. Hypoacetylation of acetyl- histone H3 (H3K9ac) as marker of poor prognosis in oral cancer. *Histopathology* 2017; 71(2): 278–86.
22. Campos-Fernández E, Matsuo FS, Andrade MF, Servato JPS, Loyola AM, Cardoso SV. ym. Prognostic value of histone H3 serine 10 phosphorylation and histone H4 lysine 12 acetylation in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2019; 74(2): 227–38.
23. Chen Y, Kao S, Wang H, Yang M. Histone modification patterns correlate with patient outcome in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2013; 119(24): 4259–67.
24. Dorna D, Paluszczak J. The Emerging Significance of Histone Lysine Demethylases as Prognostic Markers and Therapeutic Targets in Head and Neck Cancers. *Cells* 2022; 11(6): 1023.
25. Wang J, Lv N, Lu X, Yuan R, Chen Z, Yu J. Diagnostic and therapeutic role of microRNAs in oral cancer. *Oncol Rep* 2021; 45(1): 58–64.
26. Xing L, Feng Z, Nie H, Liu M, Liu Y, Zhang X. ym. Research progress and clinical application prospects of miRNAs in oral cancer. *Mol Biol Rep* 2022; 49(11): 10653–65.
27. Fletcher AM, Heaford AC, Trask DK. Detection of Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using the Relative Expression of Tissue-Specific Mir-205. *Transl Oncol* 2008; 1(4): 202–8.
28. Chen Y, Song Y, Yu Y, Cheng W, Tong X. miRNA-10a promotes cancer cell proliferation in oral squamous cell carcinoma by upregulating GLUT1 and promoting glucose metabolism. *Oncol Lett* 2019; 17(6): 5441–6.
29. Russo D, Merolla F, Varricchio S, Salzano G, Zarrilli G, Mascolo M. ym. Epigenetics of oral and oropharyngeal cancers. *Biomed Rep* 2018; 9(4): 275–83.
30. D' Souza W, Kumar A. MicroRNAs in oral cancer: Moving from bench to bed as next generation medicine. *Oral Oncol* 2020; 111(7): 104916.
31. Manasa VG, Kannan S. Impact of microRNA dynamics on cancer hallmarks: An oral cancer scenario. *Tumor Biol* 2017; 39(3): 1010428317695920.
32. Moratin J, Hartmann S, Brands RC, Horn D, Fuchs A, Mutzbauer G. ym. MicroRNA expression correlates with disease recurrence and overall survival in oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(3): 523–529.
33. Hess J, Unger K, Maihoefer C, Schüttrumpf L, Weber P, Marschner S. ym. Integration of p16/HPV DNA Status with a 24-miRNA-Defined Molecular Phenotype Improves Clinically Relevant Stratification of Head and Neck Cancer Patients. *Cancers* 2022 ;14(15): 37–45.
34. Minemura C, Asai S, Koma A, Kikkawa N, Kato M, Kasamatsu A. ym. Identification of Antitumor miR- 30e- 5 p Controlled Genes; Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Genes* 2022; 13(7): 12–25.
35. Saxena S, Sankhla B, Sundaragiri K, Bhargava A. A Review of Salivary Biomarker: A Tool for Early Oral Cancer Diagnosis. *Adv Biomed Res* 2017; 6(1): 90.

36. Black JRM, McGranahan N. Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(6): 379–92.
37. Burgener JM, Zou J, Zhao Z, Zheng Y, Shen SY, Huang SH. ym. Tumor-Naïve Multimodal Profiling of Circulating Tumor DNA in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27(15): 4230–44.
38. Rapado-González Ó, López-López R, López-Cedrún JL, Triana-Martínez G, Muínelo-Romay L, Suárez-Cunqueiro MM. Cell-Free microRNAs as Potential Oral Cancer Biomarkers: From Diagnosis to Therapy. *Cells* 2019; 8(12): 1653.
39. Jones PA, Issa JPJ, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet* 2016; 17(10): 630–41.
40. Yang H, Jin X, Dan H, Chen Q. Histone modifications in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *Oral Dis* 2019; 26(4): 719–32.

Kuva. Keskeisimmät epigeneettiset muutokset: DNA:n metylaatio, histonien kovalenttiset muokkaukset ja ei-koodaavat RNA:t. Epigeneettiset muutokset johtavat kohdegeenin ilmentymisen vähenemiseen tai lisääntymiseen. Kuva tehty mukailien Joosten ym. artikkelin kuvaa (8).

Taulukko 1. Esimerkkejä suusyövissä hypermetyloituneista kasvunrajoitegeeneistä.

Taulukko 2. Esimerkkejä suusyövissä havaituista muutoksista histonien muokkauksissa.

Taulukko 3. Esimerkkejä mikro-RNA:ista joiden poikkeavalla ilmentymisellä suusyövissä voi olla ennusteellista merkitystä (Laajempi katsaus suusyövissä ilmentyvistä miRNA:ista: viitteet 25, 26, 30).

Liitteet

Lyhenteet

| | |
|-------------------------------------|---|
| DNA | deoksiribonukleiinihappo |
| RNA | ribonukleiinihappo |
| mi-RNA | mikro-RNA |
| DNMT | demetyylitransferaasi |
| HAT | histoniasetyylitransferaasi |
| HDAC | histonideasetyylitransferaasi |
| LOH | loss of heterozygosity, heterotsygotian puutos |
| IL-6 | interleukiini 6 |
| <i>MGMT</i> | O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, O-6-metyyliguaaniini-DNA-metyylitransferaasi |
| <i>DAPK1</i> | death associated protein kinase, kuolema assosioitunut proteiinikinaasi |
| <i>p16</i> | cyclin dependent kinase inhibitor 2A, sykliini riippuvainen kinaasi-inhibiittori 2A |
| <i>p15</i> | cyclin dependent kinase 4 inhibitor B, sykliini riippuvainen kinaasi 4 inhibiittori B |
| <i>p14</i> | cyclin dependent kinase inhibitor 2A, sykliini riippuvainen kinaasi-inhibiittori 2A |
| <i>CDH1</i> | cadherin 1, kadheriini 1 |
| <i>PTEN</i> | phosphatase and tensin homolog, fosfataasi- ja tensiinihomologi |
| <i>RASSF1</i> & <i>RASSF2</i> | Ras association domain family member 1, Ras association domain family member 2 |
| <i>RARB2</i> | retinoic acid receptor beta 2, retinoidihappo reseptori beeta 2 |
| <i>TP53</i> | tumor protein p53, p53-kasvunrajoitegeeni |
| <i>TIMP3</i> | TIMP metalloproteinase inhibitor 3, TIMP metalloproteiinaasin inhibiittori 3 |
| <i>APC</i> | APC regulator of WNT signaling pathway, WNT signaaliketjun APC säätelijä |
| <i>MLH1</i> | mutL homolog 1, mutL homologi 1 |
| EMT | epiteeli-mesenkyymi transitio |
| GLUT-1 | glukoosinkuljettajaproteiini 1 |