



Syöpäkasvaimen verenkierto: syövän akillenkantapää?

Erkki Ruoslahti



Syöpäkasvain käyttää paljon energiaa ja ravinteita. Saadakseen tyydytettyä nämä tarpeet, syöpäkasvain tarvitsee tehokkaan verenkierron. Viimeaikainen tutkimus on osoittanut, että tämä verenkierron tarve voi olla heikko kohta syövän muutoin vaikeasti läpäistävässä varustuksessa. Uusia, tähän oivallukseen perustuvia hoitomenetelmiä kokeillaan laboratorioissa ja jossain määrin myös jo potilaiden hoidossa.



Kaikki monisoluiset organismit tarvitsevat verenkierron, sillä happi ja ravinteet kulkeutuvat tehokkaasti vain pienen matkan kudoksissa. Syöpäkudos ei tässä suhteessa poikkea muista elimistömme kudoksista, ja nopeasta kasvusta johtuen pahanlaatuisen kasvaimen vaatimukset verenkierron tehokkuuden suhteen voivat olla jopa suuremmat kuin useiden normaalikudosten.



Tutkijat ovatkin osoittaneet, että syöpäkasvain voi kasvaa vain yhden millimetrin kokoiseksi ilman uusien verisuonien muodostumista. Näin ollen uusien verisuonien muodostuminen on syöpäkudoksen kasvua rajoittava tekijä. Usein syöpäkasvaimet ylittävät kasvainkudoksen verenkierron kapasiteetin, mikä puolestaan johtaa solutuhoon niissä osissa kasvainta, jotka ovat kauimpana toimivasta verenkierrosta. Tässä havainnossa onkin uusien hoitomenetelmien ydin, ja tilanne on osittain rinnastettavissa sydäninfarktin muodostumiseen. Kun sydämen verenkierto tukkeutuu, seurauksena on sydämen hapenpuute, kudostuho ja sydäninfarkti. Ideana verisuonistoon perustuvissa syövän hoitomenetelmissä on saada aikaan syöpäkasvaimen "sydäninfarkti" tuhoamalla kasvaimen verenkierto ja estämällä sen uudelleenkasvu.



Verisuonien kasvutekijät tehottomiksi



Verisuonien sisäpintaa peittää yhden solukerroksen paksuinen endoteelisoluista koostuva solumatto. Nämä solut pystyvät tarvittaessa lisääntymään ja muodostamaan uusia verisuonien esiasteita. Tätä ilmiötä kutsutaan angiogeneesiksi. Normaalissa elimistössä uusia verisuonia tarvitaan haavan tai muun vahingoittuneen kudoksen paranemisessa.



Kudosvaurioissa vahingoittunut kudos erittää proteiineja, jotka ohjelmoivat lähellä olevien verisuonien endoteelisolut muodostamaan uusia verisuonia ja houkuttelevat uusien verisuonien kasvun kohti haava-aluetta. Näitä endoteelisolujen kasvua aktivoivia proteiineja tutkitaan Suomessakin suurella menestyksellä: professori Kari Alitalon tutkimukset Helsingin yliopistossa tällä alalla ovat maailmanluokkaa. Kasvaimet muistuttavat parantuvaa haavaa monessa suhteessa. Yksi näistä on kasvaimen kyky aiheuttaa uusien verisuonien muodostumista. Usein kasvain on tässä suhteessa jopa haavakudosta tehokkaampi ja saa aikaan erityisen tiheän verisuoniverkoston muodostumisen kasvaimen sisälle. Tämä ilmiö onneksi avaa syöpätutkijoille ja tulevaisuudessa toivottavasti myös syöpää hoitaville lääkäreille uusia hoitomahdollisuuksia.



Yksi mahdollinen hoitokeino on tehdä kasvaimesta peräisin olevat verisuonien kasvutekijät tehottomiksi, ja tällä tavalla estää uusien verisuonien kasvu. Toinen vaihtoehto on tuhota kasvaimen jo muodostuneet verisuonet siten, että normaalikudoksissa olevat verisuonet eivät hoidon aikana vahingoitu.




Sattuma tulee avuksi




Tutkijalääkäri Judah Folkman Harvardin yliopistossa Bostonissa oivalsi ensimmäisenä verisuonien merkityksen syövän kasvussa. Hänen laboratorionsa on löytänyt useita uusia aineita, jotka valikoivasti joko kokonaan tuhoavat kasvavien verisuonien endoteelisolut tai tehokkaasti pysähtyttävät endoteelisolujen kasvun.

Yksi ensimmäisistä endoteelisolujen kasvua estävistä aineista löytyi mielenkiintoisissa olosuhteissa. Eräs tohtori Folkmanin







työtovereista oli harmikseen havainnut, että pieni sienipesäke oli päässyt saastuttamaan hänen laboratoriotyössään käyttämänsä endoteelisolvilijelmän. Tavallisesti tämä merkitsi sitä, että saastunut solvilijelmä oli heitettävä pois ja työ oli aloitettava alusta. Folkmanin työtoveri kuitenkin huomasi jotakin hyvin mielenkiintoista: sienipesäkkeen ympärillä olevat endoteelisolut olivat lakanneet kasvamasta.




Tämä tilanne toi tutkijan mieleen tieteen historiassa kuuluisan tapahtuman; englantilainen tutkija Alexander Fleming oli 1920-luvulla kasvattaessaan bakteereja huomannut, että bakteerit eivät kasvaneet hänen viljelmäänsä sattumalta joutuneen vieraan mikrobipesäkkeen ympärillä. Yhdessä työtovereidensa kanssa hän selvitti syyn tähän ilmiöön, ja havaitsi että vieras mikrobi eritti bakteereille myrkyllistä ainetta – penisilliini oli keksitty.




Pitäen mielessään penisilliinin keksimisen, Folkman päätti, ettei saastunutta viljelmää heitettäisi pois, vaan että endoteelisolujen kasvua estävä aine pyrittäisiin tunnistamaan. Useat amerikkalaiset lääkeyhtiöt kieltäytyivät auttamasta Folkmania, mutta Folkman sai vihdoin erään japanilaisen yhtiön kiinnostumaan työstään. Japanissa onnistuttiinkin määrittämään estävän aineen rakenne ja syntetisoimaan ainetta teollisesti.




Valitettavasti tämä aine, joka on tehokas verisuonten kasvun estäjä, osoittautui kliinisissä kokeissa liian myrkylliseksi hoitokäyttöön. Folkmanin ryhmä on sittemmin kehittänyt tehokkaampia ja vähemmän toksisia endoteelisolujen kasvun estäjäaineita, joista jotkut ovat nyt kliinisessä testauksessa.




Mielenkiintoinen yksityiskohta suomalaisnäkökulmasta on, että yksi näistä endoteelikasvun estäjistä on normaalikudoksissa esiintyvä kollageeni-proteiini, joka tunnistettiin ensimmäiseksi Oulussa professori Taina Pihlajaniemen ja professori Kari Kivirikon laboratorioissa.




Proteiinit




Lupaavia tuloksia on saatu myös tutkimuksissa, joissa on verrattu toisiinsa nopeasti kasvavien ja normaalien verisuonten proteiineja. Näissä tutkimuksissa on käynyt ilmi, että kasvavien suonten endoteelisoluissa on useita proteiineja, jotka puuttuvat normaalien suonten endoteelisoluista. Yksi tällainen proteiini on solujen tarttumisreseptori nimeltään integriini avb3. Me löysimme tämän integriini-proteiinin viljellyistä soluista laboratoriossani La Jollassa Kaliforniassa 1980-luvulla.



Monta vuotta myöhemmin kävi ilmi, että avb3 integriinia on elimistössä pääasiassa vain uusissa verisuonissa ja että tämän integriinin toiminta on välttämätön uusien verisuonten muodostumisessa.




Työryhmäni oli myös aikaisemmin kehittänyt synteettisiä peptideja (peptidi on aminohappoketju, joka on lyhyempi kuin proteiini), jotka estävät avb3 integriinin toiminnan. Nämä peptidit ovat hyvin yksinkertaisia rakenteeltaan, ja tärkein rakenneosana niissä on kolmen aminohapon ketju arginiini-glysiini-asparagiinihappo, lyhennettynä RGD.



Monet lääkeyhtiöt ovat kehittelemässä omia variaatioitaan tästä RGD-rakenteesta syövän verisuonten tuhoamiseksi. Hiirikokeissa kasvainten koko on saatu pienenevään näillä aineilla, ja potilaskokeet alkanevat pian. RGD-rakenteeseen perustuvia lääkkeitä on vastikään otettu kliiniseen käyttöön myös sydänveritulpan hoidossa.



"Ohjuspeptidi"



Työryhmäni on äskettäin löytänyt aivan uuden tavan tuhota syöpäkasvainten verisuonistoa. Tämä menetelmä perustuu kehittämiimme uudentyyppisiin täsmälääkkeisiin. Näissä täsmälääkkeissä tavallinen, aikaisemmin tunnettu syöpälääke on kytketty peptidiin, joka hakeutuu tehokkaasti kasvaimen verisuonistoon ja kuljettaa lääkkeen mukanaan kohteeseensa eli syöpäkasvaimen. Nämä "ohjuspeptidit" tarttuvat vastaanottajamolekyyleihin, joita on syöpäkudoksen endoteelisolujen pinnalla, mutta joita ei ole normaaleissa verisuonissa. Tällä tavalla saamme lääkepitoisuuden syöpäkudoksen verisuonissa korkeammaksi kuin terveissä kudoksissa. Tämän kohdennetun hoidon seurauksena syöpälääkkeen teho kasvaa ja sen sivuvaikutukset vähenevät. Julkaisemissamme hiirikokeissa olemme täsmälääkkeillämme onnistuneet parantamaan suuriakin kasvaimia, joihin

kohdentamaton syöpälääkehoito ei ole tehonnut.

Texasissa toimiva lääkeyhtiö on ottanut meidän ensimmäisen täsmälääkkeemme työn alle, ja he toivovat voivansa aloittaa kliiniset tutkimukset jo ensi vuonna.

Syöpäkudoksen verisuoniin kohdistetun hoidon suuri etu on, että samaa lääkettä voidaan käyttää useissa eri syöpätyypeissä riippumatta syövän laadusta tai lähtökudoksesta. Tämä perustuu siihen, että kasvavat verisuonet eroavat normaaleista verisuonista samalla tavalla kaikissa syövässä.

Verisuonet ovat erinomainen kohde syövän hoidolle myös eräässä toisessa, hyvin tärkeässä suhteessa. Me kaikki tiedämme, että bakteerit (ja myös virukset, kuten AIDSin hoitomenetelmien keksiminen on osoittanut) kehittävät geenien eli perimäaineksen muuntelun avulla usein vastustuskyvyn lääkelle. Sama pätee myös syöpäsoluihin. Normaaleissa soluissa on monia turvamekanismeja, jotka pitävät huolen siitä, että geenit pysyvät muuttumattomina solujen jakautuessa. Syöpäsoluissa nämä mekanismit ovat usein tuhoutuneet. Seurauksena on syöpäsolujen kyky muunnella geenejä, mikä tekee niistä ajan mittaan vastuskykyisiä nykyisille syöpähoidoille. Professori Albert de la Chapelle Helsingin yliopistossa ja kollegani professori Manuel Perucho ovat tehneet uranuurtavaa työtä geenimuutoksilta suojaavien mekanismien selvittämisessä.

Endoteelisolut, jotka siis toimivat kohdesoluina syöpäkudoksen verenkiertoon tähdätyssä hoidossa, ovat elimistön normaalisoluja, joiden geenit eivät helposti muutu. Teoriassa tämä merkitsee sitä, että vastuskykyä verenkiertoon tähdätylle hoidolle ei pitäisi syntyä. Tämä asia onkin aivan äskettäin osoitettu kokeellisesti.

Verisuonten kasvunestäjien tuomat edut ja mahdollisuudet ohjata lääkkeet valikoivasti syöpäkudoksen verisuonistoon ovat herättäneet suuria toiveita uusista hoitomahdollisuuksista. Tulemme näkemään muutaman vuoden kuluessa, missä määrin nämä suuret odotukset olivat oikeutettuja.

Professori Erkki Ruoslahti on yhdysvaltalaisen Etelä-Kaliforniassa sijaitsevan La Jollan syöväntutkimuslaitoksen johtaja. Hän on saanut useita arvostettuja tieteellisiä palkintoja, mm. kanadalaisen Gairdner-palkinnon, joka luetaan Nobelin palkinnon ohella lääketieteen merkittävimpiin palkintoihin. Viime kesänä hänelle myönnettiin Maarianhaminassa järjestetyn biolääketieteellisen huippukokouksen yhteydessä kansainvälinen Jacobaeus-palkinto. Ruoslahti kuuluu kaikki alat mukaan luettuina 50:n eniten viitatus tutkijan joukkoon.

