

Treatment measurements had a positive impact on the dynamics of basic indicators of quality of life in patients of all 3 groups. Thus, in patients treated with Losartan, physical activity and load and overall health have increased on average by 21.5%, 28.7% and 15.4% respectively, while in patients treated with Lisinopril these have improved only by 6.2%, 11.1% and 6.3%, respectively. Patients treated with the combined therapy had a better increase of physical activity and load and overall health – by 28.7%, 35.4% and 27.3%, respectively.

Conclusions

Angiotensin receptor antagonist Losartan is an effective drug in the treatment of CHF, providing cardioprotective effect and good tolerability.

The use of combination therapy, including Losartan and Enalapril, leads to a more pronounced reduction of clinical symptoms of CHF compared with losartan or Enalapril monotherapy.

Effects of Losartan, Enalapril and their combination on the functional parameters of the heart expressed in a decrease in the size of the left heart chambers and an increase in contractile function of the left ventricle, which were more pronounced when using combined therapy.

Bibliography

1. Ольбинская ЛИ, Сизова ЖМ. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Реафарм. 2002;344.
2. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, и др. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;1:4-8.
3. Рогов КА, Кальмаева ОВ. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность*. 2006;1:29-32.
4. Ситникова МЮ, Леявина ТА, Шляхто ЕВ, и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов. *Сердечная недостаточность*. 2006;2:85-88.

Corresponding author

Elena Tofan, Doctoral Student

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

165, Stefan cel Mare Blvd

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: +37322 267024

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Manuscript received October 02, 2009; revised manuscript June 19, 2010

Rolul pivotal al macrofagelor în progresia tumorală

V. Mazuru

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

The Pivotal Role of Macrophages in Tumoral Progression

Clinical and experimental evidence have shown that macrophages (TAM) are the main component of the leukocyte infiltrate supporting tumor growth. Over the years the mechanisms that support the tumor growth have become increasingly clear and in several experimental tumor models, the activation of an inflammatory response mediated by macrophages has been shown to play an essential role for full neoplastic transformation and progression. TAMs are derived from peripheral blood monocytes recruited into the tumor. Upon being activated by cancer cells, TAMs can release a vast diversity of growth factors, proteolytic enzymes, cytokines and inflammatory mediators. Many of these agents are key factors in cancer progression. The presence of extensive TAM infiltration has been shown to correlate with poor prognosis in a variety of human carcinomas. TAMs promote cancer progression through several mechanisms including the growth of tumor cells, tumor angiogenesis and lymphangiogenesis, matrix remodeling, tumor cell migration and invasion. There are complex paracrine-signaling networks between TAMs and cancer cells to activate each other. This evidence strongly supports the idea that TAMs are one of the most important players in the inflammatory networks expressed in the tumor microenvironment, and it suggests these cells as possible targets of anticancer therapies.

Key words: macrophages, tumor growth, tumoral microenvironment, metastasis, angiogenesis, lymphangiogenesis.

Главенствующая роль макрофагов в прогрессии опухолевого процесса

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований доказали что макрофаги являются самой многочисленной клеточной популяцией лейкоцитарного инфильтрата, поддерживающего опухолевый рост. Со временем, различные механизмы через которые реализуется эта поддержка, стали хорошо изучены. В экспериментальных опухолевых моделях было доказано, что воспалительная реакция, опосредованная макрофагами, играет огромную роль в полной неопластической трансформации и прогрессировании опухолевого процесса. Макрофаги являются производными клетками моноцитов крови. Под воздействием активации опухолевыми клетками, макрофаги способны синтезировать широкую гамму факторов роста, протеолитических ферментов, цитокинов и медиаторов воспаления. Многие из этих веществ свидетельствуют об опухолевой прогрессии. Было доказано, что высокая

макрофагальная инфильтрация опухоли коррелирует с плохим прогнозом во многих человеческих опухолях. Макрофаги способствуют опухолевой прогрессии через несколько механизмов, таких как: рост опухоли, опухолевый ангиогенез и лимфангиогенез, моделирование межклеточного вещества, клеточная миграция и инвазия. Существует очень сложная и хорошо налаженная паракринная взаимосвязь по обоюдной активации между макрофагами и опухолевыми клетками. Эти данные указывают на то, что именно макрофаги являются важными участниками воспаления ассоциированного с опухолью, что делает из них потенциальную мишень в противораковой терапии.

Ключевые слова: макрофаги, опухолевые процессы, новообразований метастазы, неоваскуляризация, лимфангиогенез.

Introducere

La momentul de față este cunoscut faptul, că tumorile solide sunt constituite din celulele tumorale propriu-zise și din stromă (celule stromale, celule imunocompetente, vase sangvine și limfatice și matrice extracelular). Anterior, cercetătorii în domeniul oncologiei erau preocupați mai mult de evenimentele, ce au loc în celulele tumorale, lăsând în umbră rolul altor părți componente ale tumorii în tumorigeneză. Macrofagele asociate tumorii (TAM) reprezintă populația cea mai numeroasă și, probabil, cea mai importantă în aspect funcțional, din infiltratul inflamator peritumoral. S-a stabilit că TAM au o acțiune pleiotropică asupra creșterii tumorale, atât al progresiei, cât și al regresiei acesteia. Se consideră că acest efect este dirijat de către sistemul imun propriu. Reducerea creșterii tumorale, TAM mediată, se face prin activarea mecanismelor citotoxice, efect ce se obține în rezultatul sintezei și eliberării citokinelor proinflamatorii. Pe de altă parte, intensificarea creșterii tumorale se obține în rezultatul eliberării citokinelor antiinflamatorii și prostanoizilor, care vor determina inhibiția funcțiilor specifice ale limfocitelor citotoxice și celulelor NK.

Cu toate că în ultimii ani s-a făcut un pas enorm în direcția înțelegerii mecanismelor complexe, prin care monocitele încep să se diferențieze polarizat spre un anumit fenotip funcțional (antitumoral sau protumoral), la moment mai rămân încă multe întrebări neelucidate asupra acestei diferențieri și a circumstanțelor în care ea are loc. Cunoașterea în detaliu a acestor mecanisme și a participanților moleculari cu rol determinant în această diferențiere ar face posibilă manipularea funcțională a TAM, îmbunătățind durata de supraviețuire a pacienților. Acest reviu este axat pe efectele protumorale ale macrofagelor.

Originea și clasificarea macrofagelor

Termenul de macrofage a fost modificat de mai multe ori din momentul descoperirii lor. Inițial studiile despre aceste celule s-au axat pe capacitatea lor de a fagocita, care a dus la apariția termenului de macrofage pentru a evidenția deosebirea lor de microfagocitele polimorfonucleare (neutrofilele). Studiul fagocitozei a identificat 2 tipuri de celule macrofagale: celule localizate în endoteliu și celule ameboide (histiocite) [1]. Aceste 2 tipuri de celule au fost întrunite în sistemul reticulo-endotelial (SRE). Se presupunea faptul, că ambii reprezentanți ai acestui grup aveau o sursă de dezvoltare comună, lucru care era sugerat de funcția lor similară – fagocitoză. Atâta timp cât multe celule pot fi fagocite și deoarece celulele endoteliale și histiocitele sunt distincte și morfologic, și funcțional, clasificarea macrofagelor prin sistemul SRE a încetat a mai fi utilizată, fiind înlocuită de un alt sistem de clasificare, axat

atât pe capacitatea de fagocitoză, cât și pe dezvoltarea ontogenetică. Această nouă clasificare a fost denumită *sistemul fagocitelor mononucleare* (SFM) [2]. Acest sistem includea celulele precursorare, derivate din măduva osoasă hematogenă, monocitele din sângele periferic și macrofagele adulte din țesuturi, dar excludea celulele endoteliale și alte celule de geneză mezenchimală non-hematogenă. În ultimele patru decenii clasificarea SFM a fost cea mai utilizată, dar odată cu demonstrarea faptului, că celulele dendritice se pot diferenția din macrofage [2] și că celulele mioeloid precursorare au abilitatea de a se diferenția în endoteliocite, a început să fie supusă unei reexaminări și completări.

La embrionii de șoarece primele macrofage sunt observate în ziua a 7 de dezvoltare embrionară (E7). Aceste macrofage sunt de origine maternă. Macrofagele embrionare (derivate din endodermul primitiv al sacului vitelin) apar la E8. Aceste celule nu trec prin calea monocitară de diferențiere ci se diferențiază direct din celulele mezenchimale progenitoare. Celulele precursorare ale hematopoiezei apar în E9 tot în peretele sacului vitelin și migrează în ficatul primitiv, care reprezintă primul situs de hematopoieză definitivă. În E10 are loc al doilea val de migrare a celulelor precursorare ale hematopoiezei, celule ce vin din zona aortei, gonadelor, mesonefrosului. Către E11 ficatul devine locul principal al hematopoiezei, iar macrofagele diferențiate din celule precursorare monocitare se întâlnesc în tot organismul embrionului [3].

La mamifere, după naștere, macrofagele se regăsesc în toate țesuturile. În unele țesuturi ele constituie 10-20% din întreaga masă celulară (celulele Kupffer în ficat), în timp ce în țesutul osos sunt foarte rare.

Una din clasificările cele mai frecvent utilizate este cea axată pe funcția imunologică a macrofagelor. Conform ei, macrofagele sunt divizate în 2 grupe mari: „clasic activate” care răspund la interferonul γ (IFN γ) prin secreția de citokine proinflamatorii (IL-12, IL-23) și care sunt implicate în rezolvarea celular-mediată a inflamației de către T_H1 (Limfocitele Thelper subgrupa 1). A doua grupă este reprezentată de macrofagele „alternativ activate”, care răspund la citokinele T_H2 (IL-4, IL-13) și sunt implicate în fibroză, remodelarea tisulară, imunitatea umorală. În opinia lui JW. Pollard [4] însă, această clasificare este destul de restrânsă și nu cuprinde în sine acele macrofage, care sunt activate de către CSF1 (Colony Stimulating Factor)-(macrofagele M-CSF) și acele activate de MG-CSF (macrofagele CSF-2). M-CSF au preponderent funcții trofice, iar cele CSF-2 au rol imun. Din această cauză, actualmente se dă preferință unei clasificări mai plastice, care să includă toată diversitatea funcțională de macrofage. Conform ei macrofagele se împart în imune, reparative, regulatorii, trofice (tab. 1).

Tabel 1

Clasificarea macrofagelor după J. V. Pollard [4]

Țesutul	Numele specific	Funcția
Os	Osteoclaste	Remodelarea osoasă
Măduva osoasă	Macrofage osteomedulare	Eritropoieza
Creier	Celule microgliale	Supraviețuirea neuronală, restabilirea posttraumatică
Epidermis	Celule Langherhans	Supraveghere imună
Ochi	-	Remodelare vasculară
Intestin	Macrofagi criptali	Supraveghere imună
Rinichi	-	Dezvoltarea ducturilor
Ficat	Celule Kupffer	Purificarea sângelui, restabilirea hepatocitelor, posibil dezvoltarea embrionară a ficatului
Glanda mamară	-	Morfogeneza, dezvoltarea și ramificarea sistemului ductal
Ovar	-	Producerea hormonilor steroizi și ovularea
Pancreas	-	Dezvoltarea aparatului insular
Testicul	-	Producerea hormonilor steroizi și posibil dezvoltarea embrionară a celulelor Leydig
Uter	Celule dendritice uterine	Angiogeneză și deciduizare
Cervix uterin	Macrofage cervicale	Maturarea colului în travaliu

Factorii implicați în diferențierea embrionară a macrofagelor

Dezvoltarea macrofagelor din monocite este reglată de o serie de factori de creștere. La șoareci și șobolani cel mai important factor este CSF1, care stimulează diferențierea și proliferarea celulelor progenitoare, cât și supraviețuirea macrofagelor *in vitro*. Receptorul pentru CSF1 (CSF1R) este responsabil pentru transducția semnalului indus de CSF1. GM-CSF de asemenea determină diferențierea predecesorilor monocitari în macrofage. IL-3 va determina o diferențiere incompletă și apariția unor macrofage imature. Factorul transcripțional PU.1 controlează expresia CSF1R pe suprafața celulelor predecesoare.

Delețiile țintite ale genelor, care codifică pentru toți acești factori, au fost bine studiate pe embrionii de șoarece. În cazul deficienței genelor pentru GM-CSF și IL-3, modificările imune sunt neînsemnate, densitatea celulelor mioide fiind puțin micșorată cu excepția macrofagelor pulmonare, cantitatea cărora scade drastic. Deficiența factorului PU.1 se manifestă prin depleția limfocitelor B, granulocitelor și micșorarea importantă a multor populații macrofagale, acești șoareci mor perinatal [5]. La șoarecii PU.1 deficienți, în embriogeneza, monocitopoieza decurge normal până la stadiul de promonocit.

Cele mai severe depleții ale populațiilor de macrofage se întâlnesc la șoarecii nuli pentru CSF1 (șoareci osteopetrolici – CSF1^{op}) și pentru CSF1R. În aceste cazuri lipsesc macrofagele epidermale, hepatice, renale, celulele microgliale, populația macrofagelor splenice este cel mai puțin afectată. Toate modificările fenotipice găsite în CSF1^{op/op} sunt caracteristice și pentru CSF1R^{-/-}, lucru care indică asupra faptului, că CSF1R este unicul receptor pentru CSF1. La aceste organisme cel mai puternic este afectat răspunsul imun împotriva agenților patogeni, pentru care este caracteristică replicarea intramacrofagală – *Lysteria monocytogenes*, *mycobacteria*. Lipsa sau

micșorarea, într-o măsură mai mică ori mai mare, a densității macrofagelor, duce la apariția nu numai a deficiențelor imune, dar și a multiplelor anomalii de dezvoltare embrionară [6].

Macrofagele M1/M2 și activarea lor

Macrofagele, prin prisma spectrului lor funcțional, sunt celule universale ale organismului. Această heterogenitate apare în timpul diferențierii lor din precursorii monocitari și este determinată de stimuli genetici, tisulari, imuni. În această ordine de idei, antigenele microbiene, produșii tumorali, complexe imune influențează heterogenitatea și statutul de activare al populațiilor macrofagale. La acțiunea moleculelor microbiene, celulelor canceroase, citokinelor macrofagele răspund prin sinteza substanțelor proinflamatorii/microbicide/tumoricide. Acest răspuns poartă denumirea de „activare clasică” și se realizează când asupra lor acționează IFN γ , TNF α , acidul lipotecoic, proteinele șocului hipertermic, componentele matricei extracelulare. Macrofagele rezultate în urma activării clasice (M1) și produșii lor joacă un rol important în apărarea împotriva patogenilor intracelulari, iar în anumite condiții și împotriva celulelor canceroase. M1, de obicei, produc cantități mari de IL-12 și IL-23 în combinație cu cantități mici de IL-10. De asemenea sunt promotori puternici ai răspunsului imun T_H1 mediat. În afară de aceasta, M1 manifestă o activitate antiproliferativă și citotoxică, datorită abilității lor de a secreta compuși azotați, peroxid de hidrogen, superoxid, cât și citokine proinflamatorii (TNF, IL-1, IL-6). În pofida faptului, că capacitățile proinflamatorii ale M1 ar putea fi benefice în lupta cu celulele tumorale (în cazul unei acțiuni de scurtă durată), persistența inflamației în zona tumorii determină acumularea leziunilor în ADN, determinând astfel progresia tumorală [7].

Există mediatori, care au capacitatea de a inhiba dezvoltarea M1. Citokinele produse de T_H2 (IL-4, IL-13, IL-10), TGF- β , vitamina D3, glucocorticoizii, celulele apoptotice determină diferențierea macrofagelor, ce produc citokine

specifice T_H2 . Acest tip de activare poartă denumirea de „activare alternativă”, iar macrofagele rezultate – M2. Este stabilit, că M2 au acțiune antihelmintică, antiprotozoică, dar sunt implicate și în proliferarea, supraviețuirea și migrarea celulelor neoplazice.

TAM

După cum s-a menționat mai sus, orice tumoare solidă în afară de masa celulelor neoplazice conține și stromă tumorală, cât și celulele acestei strome. Din toate celulele inflamatorii din aria tumorală, cele mai importante și mai bine studiate sunt macrofagele. Aceste macrofage se referă la macrofagele asociate tumorii (TAM). Provin din monocitele sanguine recrutate la tumoare. În ultimul deceniu, TAM au fost intens studiate, fiind recunoscut rolul lor exclusiv în tumorigeneză. Ca rezultat al activării, TAM secretă o gamă largă de citokine, factori de creștere, mediatori ai inflamației, enzime proteolitice. Mulți din acești factori sunt agenți-cheie în progresia tumorală.

Celulele tumorale manifestă o activitate secretorie marcantă. O serie de produși de secreție tumorală manifestă o activitate chemoattractantă marcată asupra monocitelor circulante. Printre ele se numără: CSF-1, GM-CSF, MSP, TGF- β 1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIF, chemokinele CCL2, CCL7, CCL8, CCL3. Tumorile ovariene, cervicale, prostatice, mamare, pulmonare, de vezică urinară, gliomele produc în abundență CCL2 și CSF-1. Este bine cunoscut faptul, că anume acești doi factori sunt cei mai puternici chemoattractanți monocitari [8], CSF-1 fiind responsabil și de supraviețuirea și diferențierea fagocitelor mononucleare. Studiile clinice au arătat, că există o corelație statistic semnificativă între densitatea TAM și pronosticul înrăutățit al evoluției procesului tumoral. Aceste date sunt în mod special semnificative pentru tumorile mamare, ovariene, de col uterin, prostatice. Datele în cazul carcinoamelor gastrice și bronhopulmonare sunt contradictorii, pe când în cazul cancerului colorectal densitatea mărită a TAM a corelat cu un pronostic favorabil. Totuși, în pofida existenței datelor controversate pe seama acestei probleme, aproximativ 80% din toate studiile despre relația TAM/evoluția procesului tumoral au arătat o înrăutățire semnificativă a pronosticului, indiferent de localizarea tumorii [9]. Prin urmare, creșterea densității TAM de obicei este asociată cu avansarea progresiei tumorale și apariția metastazelor.

Scopul funcțional al TAM constă în înlăturarea tumorii, care a fost recunoscută drept „străină” datorită expresiei unui set de antigene unice. Problema constă în faptul, că microambianța tumorii, datorită factorilor de transcripție și antigenelor pe care le expresează, poartă un caracter marcat imunosupresiv. MUCI este unul din antigenele, care atenuează răspunsul imun. Fenomenul de convertire a răspunsului imun al gazdei de către antigenele tumorii poartă denumirea de TIE (Tumour ImmunoEditing) [10]. Datorită TIE tumoarea tinde să blocheze funcțiile imune (prezentarea antigenului, citotoxicitatea) ale fagocitelor mononucleare recrutate asupra sa, reorientându-le către o diferențiere polarizată spre un fenotip imunosupresiv

și trofic. Studiile efectuate pe liniile celulare de carcinom renal IL-6 și CSF-1 secretant au arătat capacitatea acestor 2 substanțe de a inhiba maturarea celulelor dendritice. Acest efect poate fi inhibat de către IL-4 și IL-13, prezența de IL-4 fiind caracteristică pentru carcinomul colorectal.

Profilul citokinelor, produse de către microambianța tumorală, are o importanță majoră asupra fenotipului pe care îl vor achiziționa monocitele recrutate în zona tumorii. Acest lucru ar putea da o explicație la întrebarea, de ce aceeași densitate de TAM în tumori solide cu localizare diferită corelează cu un pronostic diferit.

Profilul funcțional al TAM

Pe parcursul ultimului deceniu, în literatura de specialitate au apărut o mulțime de lucrări despre rolul funcțional al macrofagelor în leziunile tumorale de diferită localizare.

Inițierea tumorală

În baza multipleror studii epidemiologice a fost stabilită o conexiune clară între inflamațiile cronice și dezvoltarea tumorală. Macrofagele M1 reprezintă unul din actorii de bază în răspunsul imun, fiind clar stabilit rolul lor în apariția unor tumori cu genă infecțioasă: *Helicobacter pylori* și cancerul gastric, virusii hepatotropi și cancerul hepatocelular, HPV și cancerul de cervix uterin. Acest lucru arată că și M1 (clasic activate) sunt activ implicate în carcinogeneză, mai ales la etapa inițială de dezvoltare a procesului tumoral. Inițierea de către M1 a carcinogenezei este mediată de către factorul de transcripție *NF- κ B*, care este reglatorul celular central al inflamației, fiind demonstrat rolul său de promotor în inițierea tumorilor asociate inflamației. *NF- κ B* poate fi activat, atât în celulele tumorale, cât și în cele imune, mai ales în macrofagele M1. Acest factor contribuie la formarea mediatorilor inflamatori, care prin mecanisme paracrine promovează carcinogeneza. Absența în epitelul colonului și a M1 a SIGIRR/TIR8 (inhibitor al *NF- κ B*) contribuie la transformarea procesului colitic în tumoare. În hepatocite, *NF- κ B* promovează carcinogeneza prin producerea TNF- α și IL-6, care sunt mitogeni hepatocitari. Este un intensificator și, totodată, veriga de legătură între semnalul exogen preluat de către receptorii membranari de suprafață și ADN-ul nuclear. În normă NF- κ B se află în citosol sub formă neactivă atașat de factorul său de inhibiție I κ B, care nu-i permite trecerea în nucleu. Sub influența factorilor proinflamatori, IL-1, IL-8, TNF- α , are loc activarea IKK kinazei, care disociază complexul NF- κ B/IKK. NF- κ B disociază pătrunde în nucleu, unde activează genele antiapoptotice TRAF-1 și TRAF-2 și blochează enzimele căii caspazice, care sunt extrem de importante în inducția și realizarea apoptozei [11]. Rezultat al acestor interacțiuni este supraviețuirea celulelor ce posedă nu ADN defectuos, acumularea defectelor genomice și transformarea lor în celule tumorale. Activarea cronică a NF- κ B de către citokinele proinflamatorii asigură progresia leziunilor preinvasive în invazive [12].

Angiogeneza tumorală

La momentul de față este larg acceptat faptul, că creșterea și răspândirea tumorii este direct dependentă de angio-

geneză (AG), proces de formare a noilor vase sangvine din cele preexistente. Datele multiple, acumulate până în prezent, indică asupra faptului că TAM joacă un rol important în reglarea acestui fenomen. Primul indiciu al implicării TAM în AG a fost propus în 1991 de către Sunderkotter [13]. TAM elaborează o serie de citokine și factori de creștere cu potențial proangiogenic cum ar fi: VEGF, TNF- α , IL-8, bFGF. În afară de aceasta, ele mai produc o gamă largă de enzime modulate ale angiogenezei: MMP-2 (metaloproteinaze matriceale), MMP-7, MMP-9, MMP-12, COX-2 (ciclooxigenaza-2). A fost stabilit experimental, pe model de șoarece, că producerea de către TAM a MMP-9 are un rol crucial pentru angiogeneza tumoral-derivată în neoplaziile de col uterin. O corelație pozitivă între densitatea vaselor sangvine și numărul macrofagelor a fost stabilită și în cancerul mamar, melanomul uveal malign, glioblastoma, carcinomul esofagian scuamocelular, cancerul vezicii urinare și cancerul de prostată. Interesant, însă, este faptul că după tratarea cu inhibitori ai VEGF, TAM se implică activ în reducerea densității de vase sangvine, fapt ce demonstrează plasticitatea funcțională extrem de înaltă a macrofagelor [10]. Vasele sangvine tumorale formate *de novo* sunt deseori colabate, ceea ce contribuie la apariția zonelor de perfuzie inadecvată și hipoxie. Rata de proliferare a celulelor maligne este mai înaltă decât cea a vaselor sangvine, ceea ce de asemenea contribuie la intensificarea hipoxiei. Au fost efectuate studii, utilizând markeri hipoxici (pimonidazole) pentru a studia ariile hipooxigenate din tumorile umane și experimentale, cât și numărul macrofagelor din ele. S-a stabilit că TAM au o tendință evidentă de a se acumula în ariile hipoxice din cancerul de prostată, endometrial, mamar, ovarian. Drept rezultat al creșterii numărului de TAM are loc și mărirea densității microvasculare sangvine. În cancerul mamar TAM expresează VEGF, aproape în exclusivitate, în ariile perinecrotice. Inducția hipoxică a acestor factori de creștere este una HIF (hypoxia inducible factor) dependentă. De asemenea, fiind supuse hipoxiei, TAM intensifică producția de MMP-7. Această protează are multe substraturi în matricea intercelulară și la nivelul membranei bazale și este cunoscută drept un intensificator al proliferării și migrării endoteliocitelor, ambele evenimente fiind factori importanți în angiogeneza tumorală. Studiile recente au stabilit, că în macrofagele expuse la hipoxie se activează mai mult de 30 de gene, care codifică pentru diverși factori proangiogeni, cum ar fi CXCL8, angiopoietina, COX-2, nitric-oxid-sintetaza ș. a. În culturile de macrofage și structuri tumorale sferoide, macrofagele au tendința de a infiltra adânc, spre zonele centrale, afectate hipoxic ale plajelor de celule tumorale. Sinteza de VEGF de către macrofagele infiltrate s-a dovedit a fi semnificativ mai mare față de macrofagele de la periferia culturii de celule tumorale. Studiile recente au identificat o subpopulație nouă de macrofage, care produce Tie-2, un inductor puternic al angiogenezei tumorale. Depleția acestei subpopulații de celule producătoare de Tie-2 mar-

chează reducerea angiogenezei în glioblastoamele umane și o regresie substanțială a tumorii. Se presupune, că monocitele CD14+ din sângele periferic sunt precursorii TAM producătoare de Tie-2 [14].

Ariile hipooxigenate din tumoare, apărute în rezultatul perfuziei vasculare inadecvate, generează micșorarea pH-lui și apariția unei cantități importante de lactat în microambianța tumorală, care împreună pot stimula expresia genelor pentru factorii proangiogeni din TAM.

Conform datelor lui Ohno și colab [15], numărul mare de TAM din ariile stromale cu hipoxie cronică (sub membrana bazală), în cancerul endometrial, corelează cu invazia miometrială și scurtarea termenului de supraviețuire, pe când numărul mare de TAM, situat în masa tumorală din același tip de tumori, a corelat cu micșorarea invaziei și creșterea termenului de supraviețuire. De asemenea, numărul mare al macrofagelor stromale a corelat cu afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali. Toate împreună, aceste date sugerează faptul, că răspunsul macrofagelor la diferite substanțe activatoare depinde de aria localizării lor în cadrul tumorii. Astfel, macrofagele din zonele hipoxice mediază angiogeneza în stromă, intensifică metastazarea, iar în zonele de contact direct cu plajele tumorale micșorează activitatea celulelor tumorale. Cauzele unui astfel de răspuns la moleculele de semnalizare și ulterior a comportamentului funcțional heterogen, dependent de localizarea diferită în cadrul aceleiași tumori, rămân a fi încă neelucidate. În același timp, este cunoscut deja faptul, că activarea TAM prin contactul celulă-celulă poate fi influențat de către tipul de CSF-1 secretat de către celulele tumorale. Pe model experimental s-a demonstrat, că implantarea la șoareci a liniei celulare de gliom malign, ce produce CSF-1 secretant, a provocat migrarea masivă a macrofagelor în zona implantului cu moartea rapidă a animalelor. În schimb implantarea liniei celulare maligne producătoare CSF-1 legat (bound CSF-1) a determinat atașarea macrofagelor la celulele tumorale cu distrugerea lor ulterioară și supraviețuirea animalelor experimentale.

Toate datele expuse mai sus pledează în mod evident pentru implicarea TAM în angiogeneza tumoral-indusă prin formarea vaselor sangvine noi și remodelarea lor ulterioară într-o rețea vasculară funcțională. Fiind recrutate din sângele periferic, ele migrează în zonele de hipoxie a tumorii, unde este nevoie stringentă de o rețea vasculară pentru supraviețuirea celulelor tumorale, fiind aici activate de către factorii de semnalizare locali. În urma activării, la care sunt supuse, macrofagele recrutate se diferențiază spre un fenotip polarizant, care sintetizează intens factori proangiogeni. Acest lucru contribuie la formarea vaselor sangvine noi, fapt ce va determina creșterea locală a tumorii și supraviețuirea celulelor canceroase.

Limfangiogeneza tumorală (LAG)

Inițial, în tumoare, TAM stimulează angiogeneza, după care induc și formarea de vase limfatice noi. Substanțele de bază, care stimulează AG și LAG, sunt niște glicoproteine ce fac parte din familia VEGF (vascular endothelial, growth

factor). Reprezentanții ei sunt: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, PlGF. Acești factori de creștere sunt liganzi pentru receptorii VEGFR1, -R2 și -R3. Endoteliul sangvin exprimă pe suprafața sa VEGFR2 și -R1. Endoteliul limfovacular exprimă VEGFR3 și -R1. Tandemul molecular principal, care asigură AG este VEGFA/VEGFR2. VEGFR1, promovează AG într-o măsură mai mică, deoarece are o activitate kinazică mult mai redusă, însă prezența sa pe membrana celulară are un rol de reglator al transducerii semnalului provocat de VEGFA, de către VEGFR2. În LAG, parteneriatul liganz/receptor este asigurat de VEGFC și VEGFD/VEGFR3.

La ora actuală există 2 scenarii, conform cărora macrofagele se implică în LAG: calea alternativă și cea directă. Mai bine studiată și argumentată este calea alternativă. Conform ei, zona tumorii, datorită creșterii și substituirii spațiului, reprezintă o zonă cu oxigenare deficitară. Hipoxia, de care încep să sufere celulele neoplazice, stimulează expresia factorului transcripțional HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1). HIF-1 este reglatorul major al adaptării celulare la stresul hipoxic și al trecerii paternului metabolic al celulei de la unul aerob la unul anaerob, asigurând astfel necesitățile lor energetice și garantând supraviețuirea lor în condiții ostile până când tumoarea își va dezvolta o rețea vasculară proprie, capabilă într-o măsură sau alta să rezolve problema lipsei de oxigen. HIF-1, format din 2 subunități: HIF-1 α și HIF-1 β , se cuplează cu regiunea sensibilă la hipoxie a promotorului genei pentru VEGFA, determinând supraexpresia acestui factor de creștere. În condițiile unei oxigenări suficiente HIF-1 este neutralizat de către o enzimă codificată de gena von Hippel Lindau, ce face parte din familia TSG (tumour suppressor genes). Enzima dată neutralizează subunitatea HIF-1 β prin sistemul proteasomal ubiquitin-dependent. Supraexpresia de VEGFA induce proliferarea endoteliocitelor vaselor sangvine prin receptorul VEGFR2 și mai puțin VEGFR1. În schimb VEGFR1 mai este expresat și pe suprafața monocitelor din măduva hematogenă, care sunt mobilizate de VEGFA. Prin urmare, VEGFA recrutează din măduva osoasă în zona tumorală monocite prin VEGFR1 de pe suprafața lor, care ajunse aici, se transformă în TAM sub influența IL-1, IL-8, TNF- α . TAM, la rândul lor, încep să producă nu numai VEGFA, necesar angiogenezei, dar și VEGFC și VEGFD, care promovează LAG. Datorită exprimării VEGFR1 pe suprafața endoteliocitelor limfovacular s-a ajuns la concluzia, că VEGFA induce nu numai AG, dar și LAG. Această presupunere a fost demonstrată de către Cursiefen [16] pe model de keratită inflamatorie, indusă la șoarece, tratând corneea cu VEGF Trap – proteină care neutralizează complet VEGFA, dar nu leagă VEGFC și VEGFD. Drept rezultat, a fost blocată atât AG, cât și LAG.

Calea directă de modulare a LAG de către macrofage este principal diferită de cea alternativă. Drept sursă pentru macrofagele din calea directă servesc monocitele circulante CD11b+, care expresează pe suprafața sa VEGFR3 [17]. Recrutarea acestor monocite spre tumoare sau infiltratul inflamator se face prin VEGFR3 de către VEGFC-ul, produs de celulele neoplazice sau celulele inflamatorii ale infiltratului.

Ajunse la originea semnalului VEGFC producător, aceste monocite nu obțin un fenotip caracteristic macrofagelor M2, ci se transdiferențiază în celule asemănătoare endoteliocitelor limfovacular. Inițial, aceste celule formează niște agregate, care mai apoi se dezvoltă până la niște vezicule asemănătoare cu morula. Veziculele respective se integrează în peretele vaselor limfatice. Drept rezultat, la cantitatea totală de VEGFR3 prezent pe LEC până la integrarea veziculelor, se mai adaugă o cantitate importantă de receptor. Prin urmare, crește susceptibilitatea unor asemenea vase la potențialul inductiv al VEGFC și VEGFD.

Metastazarea

La moment există o mulțime de date care arată indubitabil implicarea TAM în metastazare. Numărul lor mare în tumoarea primară corelează cu diseminarea celulelor neoplazice într-un șir de neoplazii umane. Se pare că TAM joacă un rol important nu numai în mobilizarea celulelor canceroase din tumoarea primară, ci promovează și supraviețuirea celulelor la distanță.

Studiile experimentale pe cancer mamar PyMT indus, efectuate pe model de șoarece și șobolan, au scos în evidență cel puțin 2 căi prin care macrofagele influențează metastazarea. În primul rând, motilitatea celulelor tumorale crește de la centrul tumorii spre periferia ei, unde sunt localizate TAM. În al doilea rând, invazia celulelor tumorale în vasele sangvine are loc de obicei prin acele zone, unde macrofagele în grupuri stau atașate la fațeta externă a acestor vase. Experimentele *in vitro* și *in vivo* arată, că ambele populații celulare (tumorală și macrofagală) efectuează mișcări coordonate. Această mișcare coordonată este dirijată de către CSF-1 și EGF (Epithelial Growth Factor). Acești factori sunt produși de ambele subpopulații celulare, receptorii pentru transducerea semnalelor sale fiind prezente atât pe macrofage, cât și pe celulele tumorii. Inhibarea cel puțin a unei verigi din această relație reciprocă intercelulară blochează mișcarea ambelor tipuri de celule. De asemenea, numărul celulelor neoplazice, care pătrund în vase, scade dramatic o dată cu reducerea numărului de macrofage din aria perivasculară. Aceste date arată o corelație strânsă între numărul de TAM din compartimentul stromal al tumorii și potențialul ei de metastazare.

Celulele neoplazice de geneză epitelială exprimă pe suprafața lor EGFR (receptorul pentru EGF). CSF-1 produs de tumoare atrage în zonă mai multe macrofage, care se transformă în TAM, astfel crescând nivelul de EGF, care prin EGFR contribuie la creșterea tumorii. Feed back-ul pozitiv al CSF-1/EGF a fost demonstrat în cazul carcinomului mamar invaziv [18].

O altă verigă patogenetică, prin care TAM contribuie la metastazarea celulelor din tumora primară, este implicarea lor în tranziția epitelio-mezenchimală (EMT). EMT este un proces complex de modificare a paternului fenotipic, grație căruia celulele epiteliale, în embriogeneză, capătă capacitatea de a se detașa de la structurile vecine și a migra în alte regiuni ale corpului embrionar pentru a da naștere la structuri genetice determinate. EMT conferă celulelor epiteliale proprietăți

Tabel 2

Profilul funcțional al TAM

Efectul	Agentul molecular	Mecanismul
Inițierea tumorogenezei	NFκB	Progresia leziunilor inflamatorii în preinvazive și apoi în invazive prin sinteza mitogenilor celulari
Creșterea tumorii	TNFα; IL-6	Efect mitogen asupra celulelor neoplazice
Imunosupresie	IL-10; PGE ₂ ; TGFβ ₁	Micșorează infiltrația în tumoare a limfocitelor T și celulelor NK. Capacitatea de prezentare a antigenului este scăzută. Inhibă expresia factorului de transcripție STAT3, responsabil de citotoxicitatea celulelor imunocompetente.
Mobilizarea celulelor	EGF	Transformarea epiteliu-mezenchimală a celulelor tumorale, prin distrugerea E-caderinei din joncțiunile intercelulare de tip adeziv (desmozomi).
Invazia celulelor tumorale	MMP7	Distrugerea membranei bazale în zona de maximă concentrare a TAM
	EGF	Mișcarea strict coordonată a celulelor mobilizate spre sursa de sinteză a EGF (TAM), mișcare ce este realizată prin intermediul EGFR prezent pe suprafața celulelor tumorale
Remodelarea stromei	MMP	Metaloproteinazele matriceale distrug prin proteoliză componentul fibrilar al stromei. Locurile libere apărute după această remodelare enzimatică vor servi drept lojă pentru proliferarea endotelului hemo- și limfovacular. Cele mai active metaloproteinaze implicate în liza enzimatică a stromei sunt MMP2-gelatinazaA; MMP3-stromelizina; MMP9-gelatinazaB
	SPARC	Proteină bogată în cisteină cu un pH acid. Modulează concentrația fibrelor de colagen, leucocitelor și intensifică infiltrația vaselor sangvine de neoformație.
Angiogeneza	HIF	Se activează sub influența hipoxiei și determină migrarea masivă a monocitelor în ariile avasculare și hipoxice ale tumorii. Determină supraexpresia factorilor proangiogeni.
	VEGF-A	Determină proliferarea și supraviețuirea endoteliocitelor sangvine. Este implicat și în recrutarea altor macrofage în zona tumorii.
	VEGFR-1	Prin acest receptor de suprafață monocitele din sângele periferic răspund la stimulul chemoattractant al VEGFA produs de celulele tumorale și TAM.
	CXCL8; IL-8; bFGF; COX-2	Potențează efectul mitogen al VEGF-A.
Limfangiogeneza	VEGF-C VEGF-D	Proliferarea, aranjarea spațială și supraviețuirea endoteliocitelor limfovasculare.
	VEGFR-3	Migrarea VEGFC mediată a monocitelor în focarul tumoral. Recrutarea monocitelor CD11b+ spre tumoare.
	TNFα	Transdiferențierea monocitelor CD11b+ în celulele asemănătoare endoteliocitelor limfatice și încadrarea lor în traiecul vaselor limfatice în proces de formare.
	COX-2	Activează plasminogenul de pe suprafața endoteliocitelor limfatice. Plasmina clivează capătul C- și N-terminal al VEGFC, transformându-l într-un mitogen mult mai activ.

migratorii și invazive, calități indispensabile pentru invazia și metastazarea celulelor canceroase. Pierderea E-caderinei, fenomenul principal al EMT, duce la micșorarea adeziunii intercelulare cu eliberarea celulelor canceroase din locusul primar și răspândirea lor la distanță. Lin și coar [19], au demonstrat, că TAM cresc în cultură capacitatea de metastazare a celulelor HepG2 (linie celulară de carcinom hepatic primar), prin supresia expresării E-caderinei și β-cateninei. Un efect similar al TAM a fost demonstrat și asupra liniei celulare de adenocarcinom pulmonar.

În cancerul mamar PyMT indus, pe model de șoarece, depleția sistemică a macrofagelor duce la reducerea metastazelor pulmonare, lucru ce indică asupra importanței TAM în apariția metastazelor. Capacitatea celulelor tumorale de a coloniza și a crește în pulmoni este dependentă de expresia VEGF-indusă a MMP-9 de către macrofagele alveolare. Osterling și coar [20] au arătat existența relației între numărul TAM din zona de metastazare și creșterea metastazelor. El a implantat la șoarecii cu depleție selectivă totală a macrofagelor din cavitatea peritoneală și din ficat o linie celulară de cancer colorectal CC531. În ambele cazuri creșterea tumorii a avut loc mult mai lent decât în cazurile de control. Toate

aceste date vin să susțină ideea, că macrofagele din zonele de metastazare susțin creșterea tumorală, date care corelează cu studiile clinice conform cărora numărul crescut de TAM în ganglionii limfatici regionali metastatic afectate determină scurtarea termenului de supraviețuire.

Imunosupresia (modularea imunității locale)

Spre deosebire de macrofagele din țesuturile normale, care sunt capabile de prezentarea antigenelor asociate tumorii, de liza celulelor tumorale și de stimularea funcțiilor antitumorale a limfocitelor T și celulelor NK, la TAM din microambianța tumorală toate aceste funcții sunt inhibitate. Multiple studii au arătat că, așa substanțe produse de tumoare, ca citokinele, factorii de creștere, moleculele chemoattractante și proteazele influențează funcția TAM. De exemplu celulele tumorale secretă IL-4, IL-6, IL-10, MDF, TGF-β₁ și PGE₂, care inhibă activitatea citotoxică a TAM. Mai mult decât atât, TGF-β₁, PGE₂ și IL-10 pot inhiba expresia receptorului MHC clasa II, atât de către macrofagele din tumoare, cât și de către macrofagele lienale și peritoneale. Acest efect duce la micșorarea capacității de prezentare de către macrofagele antigenelor tumorale ai limfocitelor T. Astfel tumoarea, datorită imunomodulării efectuat prin substanțele sus menționate, nu

va fi distrusă de către limfocitele T și celulele NK din cauza incapacității macrofagelor de a prezenta antigenele sale [10]. Cu toate acestea, există date, care indică o corelație semnificativă între numărul TAM și progresia tumorală. Ono și coar [21] au arătat, că prezența grupurilor de macrofage în număr mare în masa tumorală din cancerul gastric avansat duce la distrugerea intensă a celulelor neoplazice. În cazul unor astfel de tumori, cu infiltrație masivă intratumorală de macrofage, este posibilă o supraviețuire de până la 10 ani a pacientului.

Un alt mecanism important, prin care TAM se implică în imunitatea antitumorală, este reprezentat de capacitatea lor de a produce citokine imunostimulatoare. De exemplu, expresia de către macrofage a IL-12, cunoscută pentru intensificarea proliferării și efectului citotoxic al limfocitelor T și celulelor NK, este puternic supresată în tumori de către producția de IL-10, PGE₂ și TGF-β1. Saton [22] a demonstrat, că implantul combinat al liniei celulare de carcinom prostatic și al macrofagelor cu supraexpresie de IL-12 la șoareci, duce la restabilirea rapidă de expresie de către TAM a MHC II. Drept rezultat are loc infiltrația în tumoare a limfocitelor T (celulele efectoare în imunitatea antitumorală) și reducerea marcantă a creșterii celulelor neoplazice în tumoarea primară și în metastazele pulmonare.

Au fost relatate date referitor la influențarea de către IL-10 și PGE₂ asupra dezvoltării celulelor imunocompetente din linia mieloidă la stadiul de celulă semistem precursore a mielopoiezei prin micșorarea activității lor antitumorale. De asemenea, ele micșorează efectul citotoxic al TAM asupra celulelor tumorale. Hipoxia inhibă capacitatea macrofagelor de a fagocita detritusul celular și de a prezenta antigenele limfocitelor T. Unul dintre mecanismele, prin care acest efect se produce, este diminuarea expresiei pe suprafața macrofagelor a CD80, care prezintă un costimulator molecular necesar pentru activarea deplină a limfocitelor T ca răspuns la stimularea antigenului peptidic. Insuficiența de oxigen din ariile tumorale hipoxice contribuie la supraexpresia MMP7 de către TAM. MMP7 diminuează sensibilitatea celulelor tumorale la acțiunea agenților chimioterapeutici și le protejează împotriva lezării de către celulele T și NK.

Recent, Paulus și coar [23], au scos în evidență capacitatea TAM de a face celulele tumorale rezistente la acțiunea preparatelor chimioterapeutice. De la șoareci s-a luat xenogrefon de cacinom mamar MCF-7 chimioerezistent. Xenogrefoanele erau tratate cu preparate chimioterapeutice și anti-MCSF-1, după care erau implantate la alți șoareci. S-a observat că în zona tumorală densitatea TAM era foarte mică, iar în celulele neoplazice era suprimată expresia genelor responsabile de chimioerezistență (breast cancer related resistance genes). Supraviețuirea la acești șoareci a fost mult peste media generală. Pe lângă chimioerezistență, studiile lui Zhu și coar [24] au arătat, că macrofagele asociate tumorii ar putea fi implicate în apariția hormonerezistenței la celulele tumorale din cancerul de prostată.

Macrofagele tumorale în calitate de țintă terapeutică

Grație datelor acumulate, în studiile efectuate atât *in vitro*, cât și *in vivo*, care arată implicarea incontestabilă a macrofa-

gelor în procesul de tumorigeneză, a apărut și necesitatea imperativă de aplicare a acestor cunoștințe în practica terapeutică antitumorală. TAM expresează un fenotip protumoral multifactorial cu implicații în diferite etape ale progresiei procesului neoplazic. Toate aceste lanțuri patogenetice pot servi drept veritabile ținte terapeutice, cum ar fi inhibarea recrutării monocitelor, diferențierii și polarizării macrofagelor din microambianța tumorală, inhibiția imunosupresiei, remodelării matricei intercelulare, efectului proangiogen.

Depleția macrofagelor prin utilizarea liposomului-clodronat încapsulat sau a aminobifosfonatului a contribuit la reducerea semnificativă a creșterii tumorale în câteva modele tumorale experimentale. Clodronatul reduce creșterea tumorală și prin inhibarea angiogenezei. Depleția macrofagală mai poate fi atinsă, inhibând diferențierea celulelor mieloidă la nivelul monocit → macrofag. Acest efect a fost demonstrat la Trabectidină, produs natural derivat din organisme marine *Ecteinascidia turbinata*. El inhibă expresia NF-κB, factor de transcripție extrem de important în diferențierea fagocitelor mononucleare. Pe lângă acest efect, Trabectidina inhibă sinteza de către celulele tumorale a CCL2 (unul din cei mai puternici chemoattractanți ai monocitelor) și producerea de IL-6 atât de TAM, cât și de tumoare, inhibând proliferarea celulelor neoplazice.

O altă strategie importantă constă în restabilirea profilului M1, care este un profil proinflamator și citotoxic. Această reprofilare a macrofagelor din fenotip M2 spre un fenotip M1 este posibilă prin utilizarea anticorpilor împotriva receptorului pentru IL-10. Fosfataza SHIP1 are un rol însemnat în programarea funcțională a macrofagelor M2 versus M1. În prezența sa, în macrofagele M2, care produc o cantitate mare de arginină și ornitină, se activează NO sintetaza ce determină creșterea nivelului de NO produs și scăderea nivelului de arginază, trăsături caracteristice pentru macrofagele M1. Această modificare duce la acumularea în zona tumorală a limfocitelor T_H1 și a celulelor NK și intensificarea efectului citotoxic asupra celulelor neoplazice.

Enzima indusă de către IFN-γ – indoleamin 2,3-dioxigenaza (IDO) este bine cunoscută ca un supresor al limfocitelor T. Ea catalizează degradarea triptofanului. Odată cu micșorarea concentrației de triptofan în microambianța tumorii are loc frânarea progresivă până la inhibiția completă a activării limfocitelor T. Studiile recente au arătat că blocarea IDO în TAM corelează cu creșterea calităților citotoxice ale leucocitelor din zona tumorii și regresia dezvoltării acesteia cu intensificarea eficacității terapiei imune.

VEGF este factorul angiogen produs de tumoare, care la etapele inițiale determină migrarea monocitelor în zona tumorii. Aici, fiind supuse unei diferențieri polarizate, macrofagele ajung să sintetizeze și ele VEGF. Inhibiția recrutării monocitelor are un efect antiangiogenic important. Linomidul este cunoscut pentru faptul, că blochează acțiunea proangiogenică a macrofagelor prin blocarea eliberării VEGF. TAM produc un spectru larg de MMP și citokine, care le activează. Blocarea acestei căi patogenetice ar preveni degradarea matricei fibri-

lare a stromei, invazia și migrarea celulelor tumorale. Acidul bifosfonat zolidronic (ABZ) este o substanță cu potențial marcat de inhibiție a MMP. În carcinomul de cervix uterin ABZ inhibă MMP9 – metaloproteinaza cu cea mai mare activitate proteolitică. Această inhibiție se manifestă prin reducerea capacității de invazie a celulelor tumorale modificate și supresia marcată a angiogenezei și limfangiogenezei.

Ciclooxigenaza-2 (COX-2) este enzima de bază, implicată în sinteza prostaglandinelor. Oncogenele activate, cum ar fi β -catenina, MET, RET/PTC, sunt responsabile de supraexpresia COX-2 în celulele tumorale. În TAM această supraexpresie mai poate fi indusă și de anumiți factori derivați din tumoare, cum ar fi mucina în carcinomul colorectal. Utilizarea inhibitorilor de COX-2 sub formă de antiinflamatorii non-steroidiene este asociată cu reducerea riscului de metastazare în mai multe tipuri de carcinoame solide (esofagian, gastric, colorectal, pulmonar, ovarian).

Funcțiile antitumorale ale TAM

În pofida faptului, că majoritatea covârșitoare a studiilor, efectuate asupra macrofagelor asociate tumorii, arată o activitate protumorală evidentă a acestora, realizată prin diferite verigi patogenetice, există studii, mult mai puține, care pledează pentru o activitate antitumorală a macrofagelor. Asemenea corelații pozitive între densitatea macrofagală crescută și regresia procesului tumoral au fost relatate în carcinomul bronhopulmonar, gastric și colorectal [20, 21]. Acest comportament divergent în cazurile sus menționate poate fi explicat prin profilul diferit de citokine sintetizate de celulele respective. S-a menționat faptul, că în macrofagele cu o activitate marcată antitumorală predomină sinteza de citokine proinflamatorii, în mod deosebit de IL-12. Sinteza acestor citokine este dirijată de factorii proprii (NF- κ B), cât și de cei derivați din tumoare (TNF- α , și nu TNF-1 β). O mare importanță în această diferențiere o au circumstanțele și durata de activare a factorului de transcripție proinflamator NF- κ B, pentru că se cunoaște că tot acest factor se face responsabil de diferențierea polarizată a monocitelor, recrutate din sângele periferic, spre fenotipul macrofagal M2. Cu cât durata de activare a acestui factor este mai îndelungată, fapt ce are loc în procesele inflamatorii generate de agenți infecțioși (HPV, virusi hepatotropi, *Helicobacter pylori*), cu atât mai slab se exprimă calitățile antigen-prezentatoare ale macrofagelor, fapt ce rezultă în diminuarea proprietăților citotoxice ale limfocitelor T și celulelor NK din infiltratul inflamator. Astfel, survolarea imună asupra celulelor tumorale slăbește progresiv, acestea din urmă intensificând expresia factorilor chemoatracțanți monocitari ca CSF-1 și CCL2, care duc la creșterea intensă a densității macrofagelor în stroma vecină cu leziunea. De asemenea, se amplifică producerea de TNF-1 β , care induce diferențierea monocitelor spre macrofagele M2. Prin urmare, se ajunge la un efect paradoxal tipic pentru TAM. Aceste macrofage, menirea cărora este să distrugă celulele ce exprimă antigeni atipici, sunt reprofile de către microambianța tumorală în celule cu un efect de catalizatori ai progresiei procesului tumoral.

Demonstrarea efectului ambiguu al NF- κ B asupra căii de diferențiere a monocitelor recrutate în zona leziunii (spre un fenotip M1-antitumoral sau M2-protumoral), dependent de durata cronologică, scoate în evidență statutul de leziune precanceroasă al inflamațiilor cronice de geneză infecțioasă.

Concluzii

O perioadă îndelungată de timp prezența macrofagelor în zona tumorală și peritumorală a fost interpretată drept un răspuns adecvat al organismului gazdă la tumoarea în creștere, această prezență fiind considerată o încercare a organismului de a inhiba procesul tumoral. Ulterior, însă, a devenit tot mai clar, că macrofagele asociate tumorii sunt niște actori activi în progresia tumorii și răspândirea celulelor neoplazice. Studiile experimentale și preclinice au fost susținute de un număr mare de studii clinice, care au găsit corelații semnificative între densitatea macrofagală crescută și pronosticul nefavorabil al pacienților. TAM favorizează progresia tumorii prin multiple mecanisme. Din punct de vedere funcțional și al genelor expresate, TAM manifestă multiple similarități cu populația macrofagelor M2, fiind implicate în creșterea tumorii, invazie, imunosupresie și supraviețuirea celulelor neoplazice, remodelarea stromală, angieneză, limfangieneză, metastazare. Datorită acestei implicări multicomponente în procesul progresiei tumorale, TAM au devenit o țintă terapeutică foarte atractivă. În vederea realizării acestui scop au fost identificate 3 verigi patogenetice prioritare: 1) inhibiția recrutării lor în zona leziunii; 2) inhibiția efectului lor proangiogen și remodelării stromale; 3) reversia imunosupresiei cu restabilirea abilităților sale citotoxice antitumorale.

Rezultatele studiilor preclinice, ținute asupra TAM, sunt încurajatoare. Cu toate că ele încă nu au fost transpuse cu succes în practica clinică, terapia ținută antiTAM rămâne un domeniu farmacoterapeutic de perspectivă.

Bibliografie

1. Kawai Y, Semdsrod B, Elvevold K, et al. Uptake of lithium carmine by sinusoidal endothelial and Kupffer cells of the rat liver: new insights into the classical vital staining and the reticulo-endothelial system. *Cell Tissue Res.* 1998;292:395-410.
2. Banchereau J. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2000;18:767-811.
3. Dzierszak E, Medvinsky A, Bruijn M. Qualitative and quantitative aspects of haematopoietic cell development in the mammalian embryo. *Immunol. Today.* 1998;19:228-236.
4. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nature Reviews Immunology.* 2009;9:259-270.
5. Anderson KL. Myeloid development is selectively disrupted in PU.1 null mice. *Blood.* 1998;91:3702-3710.
6. Pollard JW, Stanley ER. Pleiotropic roles for CSF-1 in development defined by mouse mutation osteopetrotic. *Adv. Develop. Bioch.* 1996;4:153-193.
7. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: The macrophage connection. *Cancer Letters.* 2008;264:204-215.
8. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J. Clin. Invest.* 2007;117(5):1155-1166.
9. Bingle L, Brown N, Lewis C. The role of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications for new anticancer therapies. *J. Pathol.* 2002;196:254-265.
10. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006;66(2):605-612.

11. Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S, García-Carrasco M, et al. The transcription factor nuclear factor- κ B and cancer. *Clinical Oncology*. 2007;19(2):154–61.
12. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, et al. L-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J*. 2003;17(14):2115-2117.
13. Sunderkotter C, Goebeler M, Schulze-Osthoff K. Macrophage-derived angiogenesis factors. *Pharmacol. Ther.* 1991;51:195-216.
14. Venneri MA, De Palma M, Ponzoni M, et al. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood*. 2007;109:5276-5285.
15. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N. Correlation of histological localization of tumor-associated macrophages with clinicopathological features in endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2004;24:3335-3342.
16. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J. Clin. Invest.* 2004;113:1040-1050.
17. Maruyama K. Inflammation-induced lymphangiogenesis arises from CD11b-positive macrophages. *J. Clin. Invest.* 2005;115:2362-2372.
18. Goswami S, Sahai E, Wyckoff JB, et al. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer Res*. 2005;65:5278-5283.
19. Lin CY, Lin CJ, Chen KH, et al. Macrophage activation increases the invasive properties of hepatoma cells by destabilization of the adherens junctions. *FEBS Letters*. 2006;580:3042-3050.
20. Osterling SJ, van der Bij GJ, Meijer GA. Macrophages direct tumor histology and clinical outcome in a colon cancer model. *J. Pathol*. 2005;207:147-156.
21. Ohno S, Inagawa H, Dhar DK. The degree of macrophage infiltration into the cancer nest is a significant predictor of survival in gastric cancer patients. *Anticancer Res*. 2003;23:5015-5022.
22. Satoh T, Saika T, Ebara S. Macrophages transduced with an adenoviral vector expressing interleukin 12 suppress tumor growth and metastasis in a preclinical metastatic prostate cancer model. *Cancer Res*. 2003;63:7853-7860.
23. Paulus P, Stanley ER, Schafer R, et al. Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 2006;66:4349-4356.
24. Zhu P, Baek SH, Bourk EM, et al. Macrophage/cancer interactions mediate hormone resistance by a nuclear receptor depression pathway. *Cell*. 2006;124:615-629.

Corresponding author

Vitalie Mazuru, asistent universitar

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192

Telefon: 205229

E-mail: vitaliemazuru@yahoo.com

Manuscript received April 26, 2010; revised manuscript June 18, 2010

Перинатальное инфицирование новорожденного вирусами гепатита В и С

Д. А. Джаррахова

Институт педиатрии им. К. Фараджевой, Клинический Медицинский Центр, Баку

J. A. Jarrakhova

Perinatal Infection of Newborn by Hepatitis B and C Viruses

The review of the literature concerns questions about the perinatal transmission of hepatitis B and C virus perinatal transmission. Given the high incidence of viral hepatitis, it is possible to predict a further increase in the number of perinatal infections. The most serious consequence of the presence of HBV infection in the mother is the transmission of that infection to the child. Perinatal transmission is one of the common ways of distribution of HBV and HCV infections. Perinatal transmission of viral hepatitis B and C from mother to child can occur prenatal (transplacental), intranatal (at the time of delivery) or postnatal – during care of the newborn. The greatest risk of infection to the fetus is contamination of pregnant woman during the late terms of pregnancy and is also defined by virus intensity in the blood. Hepatitis B and C in women of reproductive age represents a risk for both their health and their child's. The effects of the method of delivery and feeding type on the possibility of perinatal transmission of viral hepatitis require further study. This will help minimize the probability of infection of viral hepatitis B and C. A quarter of infected newborns develop hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis or cirrhosis.

Key words: newborn diseases, intrauterine viral infection, hepatitis B, hepatitis C, perinatology.

Реферат

Обзор литературы касается вопросов перинатальной передачи вирусов гепатита В и С. Учитывая высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами, можно прогнозировать дальнейший рост числа инфицированных перинатальным путем. Самым тяжелым последствием наличия HBV-инфекции у матери является передача инфекции ребенку. Перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV- и HCV-инфекций. Перинатальная передача вирусов гепатитов В и С от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально – во время ухода за новорожденным. Наибольший риск заражения плода отмечается при инфицировании женщины в поздние сроки беременности и определяется выраженностью вирусемии. Гепатит В и С у женщин детородного возраста представляет риск как для ее здоровья, так и для здоровья ее потомства. Влияние способа родоразрешения на возможность перинатальной передачи вируса гепатита С и тип вскармливания нуждаются в дальнейшем изучении. Их выяснение позволит минимизировать вероятность инфицирования вирусами гепатитов В и С. У четверти инфицированных новорожденных развиваются гепатоцеллюлярная карцинома, фульминантный гепатит или цирроз печени.

Ключевые слова: новорожденный, болезни, перинатальная вирусная инфекция, гепатит В, гепатит С, перинатология.