

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

FUNȚIILE BIOLOGICE ALE  
FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ ALFA

Svetlana CHIȘLARU - vicedirector medical, medic gastroenterolog,  
IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”

**Rezumat.** Factorul de necroză tumorală alfa, citochină cu acțiune proinflamatorie pronunțată, prezintă numeroase funcții în organism. Prin inducerea apoptozei celulelor morfologic modificate (neoplazice, infectate cu virusi sau paraziți), factorul de necroză tumorală alfa are un rol important în protecția organismului uman împotriva infecției și a neoplaziilor. Cu toate acestea, actualmente încă nu este cunoscută integral funcția acestei citochine în organism.

**Cuvinte-cheie:** factor de necroză tumorală alfa, citochină, antiinflamator, infecție, neoplazie

**Summary. Biological functions of tumor necrosis factor alpha (literature review)**

The tumor necrosis factor alpha, cytokine with major proinflammatory action, has multiple functions in the human organism. By inducing apoptosis of morphologically modified cells (neoplastic, virus or parasitic infected), tumor necrosis factor alpha plays an important role in protecting the human organism against infection and neoplasia. However, the function of this cytokine in the human organism is not yet fully known.

**Key words:** tumor necrosis factor alpha, cytokine, proinflammatory, infection, neoplasia.

**Резюме. Биологические функции фактора некроза опухоли альфа (обзор литературы)**

Фактор некроза опухоли-альфа, цитокин с выраженным провоспалительным действием, выполняет многочисленные функции в организме. Индуцируя апоптоз морфологически модифицированных клеток (опухолевых, инфицированных вирусом или паразитами), фактор некроза опухоли-альфа играет важную роль в защите организма от инфекций и новообразований. Однако, в настоящее время функция этого цитокина в организме еще полностью не изучена.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли-альфа, цитокин, противовоспалительный, инфекция, новообразование.

**Activitatea biologică a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ).** Citochinele constituie un grup de peptide reglatoare, un ansamblu foarte eterogen de molecule (aproximativ 200 de tipuri), cu greutate moleculară cuprinsă între 5 și 50 kDa, de natură glicoproteică sau proteică, care sunt secretate de o anumită celulă și care se leagă de receptori specifici ai membranei celulare, de mare afinitate, prezenți fie pe suprafața altei celule, fie chiar pe celula care le-a secretat [1].

Factorul de necroză tumorală este o citochină cu acțiune proinflamatorie pronunțată, identificată în 1975 ca o glicoproteină indusă de endotoxină, al cărui nume derivă din capacitatea de a distruge celulele tumorale și de a induce necroza hemoragică în tumorile transplantate la șoarece [2, 3, 4, 5, 6, 7]. TNF uman a fost clonat în 1984, iar în ultimele două decenii, aplicarea tehnicilor biologice moleculare și celulare, combinate cu studiile *in vivo*, au dezvăluit complexitatea, căile de semnalizare și răspunsurile fiziopatologice ale TNF [8, 9].

Activitatea biologică a TNF- $\alpha$  include (1) mo-

dularea creșterii, diferențierii și metabolismului unei varietăți de tipuri de celule, (2) capacitatea de a provoca necroza hemoragică a tumorilor, leziuni tisulare și șocul prin proprietățile proinflamatorii pe endoteliul vascular, (3) capacitatea de a induce apoptoza în celulele morfologic modificate - unele linii de celule canceroase, celule infectate cu virusi sau paraziți, în limfocite și populații de celule epiteliale, (4) capacitatea de a modifica substratul intermediar și metabolismul energetic (prin stimularea lipolizei, inhibarea activității lipoproteinlipazei în adipocite și stimularea lipogenezei hepatice) cu inducerea cașexiei și inflamației [9, 10].

TNF- $\alpha$  (cașectină) și TNF- $\beta$  (limfotoxină) au fost descrise inițial ca factori citotoxici produși de macrofagele și, respectiv, de limfocitele activate de endotoxine. Ulterior s-a descoperit că TNF- $\alpha$  și TNF- $\beta$  sunt două proteine cu corespondență de structură în 34% din secvențele de aminoacizi. Ambii mediatori acționează asupra celulelor țintă prin aceeași receptori și, din acest motiv, au efecte biologice similare, dar nu identice [2, 3, 4, 5, 11].

TNF- $\alpha$ , o moleculă proinflamatorie importantă cu funcții pleiotropice, este produs nu numai de sursele principale - macrofage și monocite, ci și de limfocite, mastocite, neutrofile, keratinocite, astrocite, microgii, celule musculare netede și unele linii celulare tumorale. Cantități mari de TNF sunt eliberate la contactul macrofagelor, limfocitelor T CD4+ și a celulelor Natural-Killer cu lipopolizaharidele, produșii bacterieni și interleukina 13 (IL-13) [2, 3, 6, 7, 8, 12].

Forma solubilă de TNF- $\alpha$  este o proteină neglicozilată cu masa moleculară de 17 kDa. Forma biologic activă a TNF- $\alpha$  este cea de trimer. Pe lângă această formă solubilă există și o formă legată de membrana celulară (masa moleculară 28 kDa), situată pe suprafața celulelor producătoare de TNF- $\alpha$ , care servește ca fondal pentru forma solubilă, generată prin clivare proteolitică [3, 4, 7, 8]. În funcție de activitatea biologică și realizarea funcțiilor de bază, forma solubilă a TNF- $\alpha$  este mult superioară față de forma transmembranară [13].

TNF- $\alpha$  este o citochină proinflamatorie cu rol „cheie” în cascada inflamatorie, având funcții multiple: creșterea producției altor mediatori ai inflamației (IL-1, IL-6) și a mediatorilor prorezorbtivi (IL-1), creșterea expresiei moleculelor de adeziune la nivelul endoteliului vascular [6, 10, 13, 14].

Mecanismele antitumorale ale TNF- $\alpha$  sunt următoarele: acțiune țintă asupra celulelor maligne prin receptorii TNF, determinând apoptoza celulară programată sau inhibarea procesului de fiziune; stimularea producerii antigenelor în celula infectată; stimularea necrozei „hemoragice” a tumorilor (apoptoza celulelor canceroase); blocarea angiogenezei - proces de inhibare a proliferării vaselor tumorale, deteriorarea vaselor tumorale fără afectarea vaselor sănătoase [6, 7].

TNF- $\alpha$  acționează direct prin doi receptori de suprafață distincți (receptorul TNF I și receptorul TNF II) cu greutate moleculară diferite [4, 5, 7, 8, 11, 15]. Acești receptori pot fi identificați pe toate tipurile de celule, cu excepția eritrocitelor. Porțiuni ale acestor receptori sunt clivate de către proteaze și ajung în mediul extracelular formând receptori solubili. Aceștia acționează ca inhibitori endogeni a TNF- $\alpha$  și reglează astfel nivelul de TNF- $\alpha$  extracelular [3, 10, 14].

Legarea TNF- $\alpha$  de receptor determină modificări conformaționale în structura receptorului, care conduc la activarea în cascadă a transcripției altor proteine implicate în proliferarea celulară, răspunsul inflamator și apoptoza celulară. TNF- $\alpha$  poate avea o acțiune locală paracrină - creșterea locală a concentrației TNF- $\alpha$  poate cauza semne cardinale ale inflamației (hiperemie, durere, hipertermie locală și

tumefacție) sau poate acționa la distanță, asemenea hormonilor endocrini [2, 3, 8, 16].

Datorită prezenței receptorilor săi în majoritatea țesuturilor, TNF- $\alpha$  exercită o varietate largă de efecte biologice și participă într-o multitudine de procese fiziologice și patologice:

- efect citolitic și citostatic asupra celulelor tumorale;
- efect chemotactic asupra neutrofilelor;
- crește permeabilitatea la nivelul celulelor endoteliale din regiunea cu inflamație;
- determină nu numai acumularea de celule imune ci are impact și asupra procesului de coagulare;
- activează diverse procese metabolice din celulele musculare și adipocite pentru a furniza energia necesară reacției inflamatorii;
- la nivelul macrofagilor stimulează fagocitoza și producerea de prostaglandină E<sub>2</sub>;
- la nivelul altor țesuturi crește rezistența la insulină;
- activează osteoclastele, stimulând astfel resorbția osoasă;
- este factor de creștere pentru fibroblaști și stimulează sinteza colagenazei;
- intensifică proliferarea limfocitelor T după stimularea cu IL-23;
- determină anorexie și febră, acționând ca un pirogen endogen;
- este responsabil pentru sindromul de cașexie asociat cu procesele maligne și cu majoritatea infestațiilor parazitare [2, 3, 6, 8, 15].

În condiții fiziologice normale, TNF- $\alpha$  este implicat în reglarea hematopoiezei, răspunsului imun, factorului de creștere a fibroblaștilor, în producerea factorului de creștere a nervilor, citochinelor și prostaglandinelor, în diferențierea țesutului, în procesele de coagulare și îmbătrânire [4, 6]. În tuberculoză, TNF- $\alpha$  duce la activarea macrofagilor, recrutarea celulară, formarea și întreținerea integrității granuloamelor - proces esențial pentru consecințele infecției [11, 17].

Așadar, TNF- $\alpha$ , citochină cu acțiune proinflamatorie pronunțată, prezintă numeroase funcții în organism, jucând un rol important în protecția organismului împotriva infecției și a neoplaziilor (prin rolul de inducere al apoptozei celulelor morfologic modificate - neoplazice, infectate cu viruși sau paraziți). Totodată, la momentul actual nu este cunoscută integral funcția acestei citochine în organism.

Nivelul seric al TNF- $\alpha$  constituie un marker pentru răspunsul inflamator sistemic asociat cu sepsisul, traumatismele și insuficiența cardiacă. Anumite studii au indicat asocierea concentrației TNF- $\alpha$  în lichidul

cefalorahidian cu gradul de activitate în scleroza multiplă [3, 8, 18]. Determinarea TNF- $\alpha$  ar putea fi utilă în diferențierea meningitei bacteriene de alte cauze de meningită [3, 8].

Studiile efectuate pe animale au arătat că TNF- $\alpha$  este implicat în patogenia poliartritei reumatoide și a bolilor inflamatorii intestinale, datorită efectului proinflamator, exercitat prin activarea celulelor endoteliale și inducerea chemotaxiei neutrofilelor. Din acest motiv, tratamentul unui șir de afecțiuni inflamatorii cronice include și inhibitorii TNF- $\alpha$ : anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab) sau proteine solubile de fuziune anticorp-receptor (etanercept) [2, 3, 8].

Cu toate acestea, nivelul TNF- $\alpha$  poate fi utilizat în diagnosticarea unor afecțiuni imune și în monitorizarea tratamentelor doar în corelație cu datele clinice și paraclinice complementare [3].

Așadar, citochina proinflamatorie TNF- $\alpha$  este implicată în imunopatogenia diferitor boli și stări patologice. Niveluri crescute a TNF- $\alpha$  se înregistrează în infecții severe: sepsis, traumatisme, SIDA, boli autoimune, oncologice și inflamatorii cronice (artrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, boala Crohn, psoriazis), boli cardiovasculare (ateroscleroza, boala coronariană arterială, sindromul coronarian acut), afecțiuni pulmonare (astm, bronșite cronice, boli pulmonare obstructive cronice, leziuni pulmonare acute, sindromul de detresă respiratorie acută), boli infecțioase și rejetul de grefa [3, 4, 5, 13, 19, 20]. Pe de altă parte, TNF- $\alpha$  este unul dintre cei mai importanți mediatori în realizarea funcției de protecție a organismului în infecții bacteriene, parazitare și virale [8, 10, 13]. Dualitatea TNF- $\alpha$  în acordarea protecției sau contribuția la dezvoltarea patologiei este, în principal, determinată de concentrațiile citochinei, dar interferențele cu căile suplimentare de semnalizare merită atenție [17].

**Mecanismul de acțiune al remediilor anti TNF- $\alpha$ .** Încă de la descoperirea rolului TNF- $\alpha$  în inflamația cronică din bolile reumatice inflamatorii, s-a încercat identificarea unor agenți capabili să blocheze această citochină și astfel să întrerupă cascada inflamatorie – elementul patofiziologic principal al acestor afecțiuni. Descoperirea a venit odată cu progresul tehnicilor de inginerie genetică și moleculară, tehnici ce au dus la dezvoltarea terapiei anti-TNF- $\alpha$  [5, 8, 12, 14].

Mecanismul de acțiune al remediilor anti-TNF- $\alpha$  este reprezentat de legarea predominantă a moleculei libere a TNF- $\alpha$  din plasmă, evitând astfel interacțiunea acesteia cu receptorul TNF- $\alpha$  de pe suprafața celulară. Aceste medicamente sunt admise pentru tratamentul anti-TNF (inducerea și menținerea răspun-

sului clinic și a perioadei de remisie) în artrita reumatoidă, artrita psoriazică, psoriazis, artrita reumatoidă juvenilă, spondilita anchilozantă și colita ulcerativă [8, 10, 12, 14, 21].

În scopul suprimării răspunsului inflamator, fibrogenezei și progresării cirozei hepatice sunt utilizați inhibitorii TNF- $\alpha$  pentru a neutraliza citochinele proinflamatorii și a atinge scăderea necrozei și inflamației în ficat. Însă, studii care ar demonstra eficacitatea acestora lipsesc [22].

Deși blocantele TNF- $\alpha$  sunt, în general, bine tolerate, existența unor dezavantaje a acestor agenți trebuie să fie luate în considerare înainte de administrarea tratamentului. Odată cu blocarea moleculei de TNF- $\alpha$ , utilizând agenții anti-TNF- $\alpha$ , în scopul diminuării inflamației cronice, apare și riscul unor efecte adverse datorate inhibării tuturor celorlalte funcții pe care TNF- $\alpha$  le deține în organism: reacții neurologice (boli demielinizante), hematologice (anemie aplastică, trombocitopenie), hepatice (hepatocitoliză, agravarea infecției latente cu virusul hepatic B), imunologice (sindrom lupus-like) și altele (efecte teratogene, reacții alergice, dispepsie) [8, 12, 14, 23, 24].

Cunoscând importanța TNF- $\alpha$  în protecția organismului împotriva infecțiilor și a neoplaziilor, este de înțeles de ce cercetătorii s-au concentrat asupra acestor două direcții în studiile observaționale pe trialurile de pacienți care au administrat tratament anti-TNF- $\alpha$  [8, 12, 23, 24]. Cele mai importante și severe infecții raportate au fost infecțiile granulomatoase, îndeosebi tuberculoza, infecțiile oportuniste (*Legionella*, *Listeria*) și infecțiile fungice (*Histoplasma*, *Coccidiomyces*, *Blastomyces*) [11, 17, 24, 25]. Printre cele mai frecvente tipuri de cancer solid relatate se numără cancerul de piele de tip non-melanom și cancerul bronho-pulmonar, iar dintre cancerelor hematologice pe prima poziție se află limfomul malign non-Hodgkin [12, 23].

Însă efectele adverse importante ale remediilor anti-TNF- $\alpha$ , concomitent cu riscul potențial de infecții secundare și costul lor ridicat, pot limita utilizarea acestor preparate pe termen lung. În acest sens, pentoxifilina, utilizată inițial ca un medicament hemoreologic pentru tratamentul claudicației intermitente în boala arterială ocluzivă cronică cu efecte adverse minore, prin efectele anti-inflamatorii ale pentoxifilinei ameliorează durerea inflamatorie, previne migrarea neutrofilelor și scade stresul oxidativ [26, 27].

Concomitent cu efectele de vasodilatație periferică, de ameliorare a proprietăților reologice ale sângelui, de antiagregare plachetară, antiproliferativ, antiangiogenic și antifibrotic, pentoxifilina reduce activitatea proinflamatorie (IL-6, IL-12, interferon- $\gamma$ ) și

crește răspunsul anti-inflamator (factorul de creștere transformant- $\beta_1$ , IL-10) [27].

Așadar, TNF- $\alpha$  îndeplinește nu numai rolul de mediator al citotoxicității, contribuind la distrugerea celulelor maligne, dar, de asemenea, participă în reglarea diverselor procese fiziologice și patologice în organism. Studiile ulterioare ale activității biologice a TNF- $\alpha$ , în special a mecanismelor de realizare, vor permite elaborarea indicațiilor și metodelor de administrare a TNF- $\alpha$  nu doar în tratamentul pacienților cu tumori maligne, dar și în alte domenii ale medicinei clinice, precum și identificarea noilor remedii care reglementează producția acestuia [6].

### Bibliografie

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004, 3(2), p. 16-22.
2. McPherson R.A., Pincus M.R. *Immunology and immunopathology*. McPherson R.A., Pincus M.R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Saunders Elsevier, 2011, p. 867.
3. Factor de necroza tumorală TNF- $\alpha$ . <http://www.synevo.ro/factor-de-necroza-tumorală-tnf-alfa/> (citată 22.01.2019).
4. *Biomyx Technology. TNF- $\alpha$* . <http://www.biomyx.net/Manual/TNFa> (citată 22.01.2019).
5. Beg M., Gupta A. *Tumour Necrosis Factor-alpha and its blockers – A Novel Chemotherapeutic Revolution*. ЛАСМ. 2007, 8(3), p. 226-231.
6. Кевра М.К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме. Медицинские новости. 1995, 8, с. 3-22.
7. Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ-инфекции. Казанский медицинский журнал. 2012, 93(2), с. 290-293.
8. Bradley J.R. *TNF-mediated inflammatory disease*. J. Pathol. 2008, 214(2), p. 149-160.
9. Old L.J. *Tumor necrosis factor (TNF)*. Science. 1985, 230(4726), p. 630-632.
10. Schottelius A.J., Moldawer L.L., Dinarello C.A. et al. *Biology of tumor necrosis factor-alpha - implications for psoriasis*. Exp. Dermatol. 2004, 13(4), p. 193-222.
11. Wallis R.S. *Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks*. Lancet Infect. Dis. 2008, 8(10), p. 601-611.
12. Ozer H., Ozbalkan Z. *Clinical Efficacy of TNF-alpha Inhibitors: An Update: Side Effects & Contraindications*. Int. J. Clin. Rheumatol. 2010, 5(1), p. 101-115.
13. Знаменская Л.Ф., Егорова Ю.Ю., Зитнер С.В. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе. Вестн. Дерматол. Венерол. 2011, 2, с. 13-17.
14. Ionescu R. *Esentialul in reumatologie*. Ediția a II-a revizuită. București: Editura Medicală Amaltea, 2007.
15. Fragoso Lona J., Sierra Martinez M., Vargas A. *Tumor necrosis factor alfa in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics*. Gac. Med. Mex. 2013, 149(5), p. 521-530.
16. Leppkes M., Roulis M., Neurath M. et al. *The pleiotropic functions of TNF-alpha in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation*. Int. Immunol. 2014, 26(9), p. 509-515.
17. Dorhoi A., Kaufmann S. *Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection*. Semin. Immunol. 2014, 26(3), p. 203-209.
18. Obradovic D., Kataranovski M., Dincic E. et al. *Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis*. Vojnosanit. Pregl. 2012, 69(2), p. 151-156.
19. Ciacli C. *Factorul de necroză tumorală alfa - marker imunologic cu aplicabilitate clinică în monitorizarea osteoporozei sistemice din artrita psoriazică*. Medicină Internă. 2010, 3. <http://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=586&lang=ro> (citată 23.01.2019).
20. Mukhopadhyay S., Hoidal J., Mukherjee T. *Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology*. Respir. Res. 2006, 7(125).
21. Stidham R.W., Lee T.C., Higgins P.D. et al. *Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014, 39(7), p. 660-671.
22. Garcia B.L., Galvez G.J., Armendariz B.J. *Therapeutic targets for revert liver fibrosis*. Rev. Med. Chil. 2007, 135(6), p. 783-791.
23. Nițu M., Predețeanu D. *Terapia anti-TNF $\alpha$  și neoplaziile*. Revista Română de Reumatologie. 2012, 21(1), p. 20-27.
24. Filipescu I., Baltariu D., Chicea L. et al. *Evaluarea infecțiilor severe la pacienții cu boli reumatismale inflamatoare tratați cu blocanții factorului de necroză tumorală alfa: studiu multicentric observațional retrospectiv*. Revista Română de Reumatologie. 2011, 20(3), p. 182-189.
25. Wallis R.S. *Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma*. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2007, 12(1), p. 16-21.
26. Colson A., Willems B., Thissen J. *Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I*. J. Endocrinol. 2003, 178(1), p. 101-109.
27. Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamoni R.L. et al. *Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease - a randomized placebo-controlled study*. Atherosclerosis. 2008, 196(1), p. 434-442.
28. Queiroz-Junior C.M., Bessoni R.L., Costa V.V. et al. *Preventive and therapeutic anti-TNF-alpha therapy with pentoxifylline decreases arthritis and the associated periodontal co-morbidity in mice*. Life Sci. 2013, 93(9-11), p. 423-428.
29. Pollice P.F., Rosier R.N., Looney R.J. et al. *Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-al-*

*pha from human peripheral blood monocytes: a potential treatment for aseptic loosening of total joint components.* J. Bone. Joint. Surg. Am. 2001, 83-A(7), p. 1057-1061.

30. Mendes J.B., Campos P.P., Rocha M.A. et al. *Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice.* Life Sci. 2009, 84(15-16), p. 537-543.

31. Neuner P., Klosner G., Schauer E. et al. *Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells.* Immunology. 1994, 83(2), p. 262-267.

32. Pantea I., Cheța D., Costache A. et al. *Efectele benefice ale pentoxifilinului în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice.* Practica Medicală. 2009, 4(4), p. 218-222.

33. Li W., Zheng L., Sheng C. et al. *Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Lipids. Health. Dis. 2011, 10(49).

34. Duman D., Ozdemir F., Birben E. et al. *Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Dig. Dis. Sci. 2007, 52(10), p. 2520-2524.