

Upala i rast tumora: signalni putevi kao cilj u terapiji tumora

Jukić, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:516947>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Filip Jukić

Upala i rast tumora: signalni putevi kao cilj u terapiji tumora

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Filip Jukić

Inflammation and tumor growth: signaling pathways as a goal in tumor therapy

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu Preddiplomskog sveučilišnog studija Biologije na Zavodu za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Nade Oršolić.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Upala i rast tumora: signalni putevi kao cilj u terapiji tumora

Filip Jukić

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Upala je imunski odgovor organizma na neki patogen ili vlastite oštećene stanice. Akutna upala prestaje nakon što se ukloni iritans i dolazi do ponovne uspostave homeostaze. Međutim kronična upala može imati vrlo negativne posljedice po organizam, od kroničnih bolesti sve do pojave raka. Kronična upala potiče progresiju tumora i rezistenciju na lijekove. Brojni citokini, kemokini, čimbenici rasta i imunostane stanice sudjeluju kao promotori rasta tumora. Upalni signalni putevi poput JAK-STAT, NF- κ B, MAPK središnji su regulatori u upalnom procesu. Bliska veza kronične upale i raka, tj. imunostnog sustava predmet je ovog rada kao i pregled novih pristupa u liječenju i prevenciji raka, a upravo signalni putevi su jedni od glavnih ciljeva.

Ključne riječi: upala, tumor, signalni putevi, imunoterapija

(26 stranica, 4 slike, 32 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Inflammation and tumor growth: signaling pathways as a goal in tumor therapy

Filip Jukić

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Inflammation is the body's immune response to a pathogen or its own damaged cells. Acute inflammation resolves after the irritant is removed and homeostasis is re-established. However, chronic inflammation can have very negative consequences for the body, from chronic diseases to the appearance of cancer. Chronic inflammation promotes tumor progression and treatment resistance. Numerous cytokines, chemokines, growth factors and immune cells participate as promoters of tumor growth. Inflammatory signaling pathways such as JAK-STAT, NF- κ B, MAPK are central regulators in the inflammatory process. The close connection between chronic inflammation and cancer, i.e. the immune system, is the subject of this paper as well a review of new approaches to the treatment and prevention of cancer, and signaling pathways are one of the main targets.

Keywords: inflammation, tumor, signaling pathways, immunotherapy

(26 pages, 4 figures, 32 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić, PhD

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Upala	2
3. Imunosni sustav	4
3.1. Stanice imunosnog sustava-upalne stanice.....	4
3.1.1. Krvožilne endotelne stanice	4
3.1.2. Neutrofilni	5
3.1.3. Monociti	5
3.1.4. Mastociti.....	5
3.1.5. T limfociti.....	6
3.1.6. Dendritičke stanice.....	6
3.1.7. Mijeloidne supresorske stanice.....	6
3.1.8. Bazofili i eozinofili	7
4. Pro- i protu-upalni čimbenici.....	7
5. Signalni putevi	9
5.1. NF- κ B signalni put.....	9
5.2. JAK-STAT signalni put	10
5.3. MAPK signalni put	10
5.4. PI3K/AKT/mTOR signalni put	10
6. Tumor	11
6.1. Hipoksija, laktat i acidoza	12
6.2. Angiogeneza	12
6.3. Imunosupresija.....	13
6.4. Metastaziranje tumora.....	13
7. Tumor i kronična upala	14
8. Terapije i postupci liječenja.....	18
8.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi.....	18
8.2. Kortikosteroidi.....	18
8.3. Statini	19
8.4. TAM kao cilj u terapiji tumora.....	19
8.5. Upalni/signalni putevi kao cilj u terapiji tumora	19

Zaključak	22
Literatura	23
Životopis.....	26

1. Uvod

Tumori su, u širem smislu riječi, otekline tj. izrasline koje rastu brže od ostatka okolnog tkiva. Oni mogu biti potaknuti intrinzičnim čimbenicima poput mutacija ili određenim vanjskim utjecajima poput zračenja, pušenja, kemikalija, itd. Osnovna je podjela tumora na dobroćudne (*benigne*) i zloćudne (*maligne*).

Zloćudni tumori kao jedan od vodećih uzroka smrti današnjice, predstavljaju izazov u liječenju sve od svog otkrića, prije gotovo 3600 godina (Ritter i Greten, 2019.). Procjenjuje se kako godišnje od raka umre 10 milijuna ljudi na svijetu (Hamidreza i sur., 2022.), a prema nekim istraživanjima čak i 13% svjetske populacije bilježi smrt povezanu s rakom (Bray i sur., 2018.). Opće su poznate metode liječenja tumora kemoterapeuticima, radioterapijom i u posljednjih dvadesetak godina imunoterapijom.

Poveznica upale i raka poznata je još od kraja 19. stoljeća. Međutim uloga upale, kao normalnog fiziološkog procesa koji organizam brani od raznih patogena, kemijskih, fizikalnih čimbenika ili pak vlastitih oštećenih stanica, zanemarila se kao mogućnost u terapijskom smislu (Ritter i Greten, 2019.). Zadnjih desetak godina znanstvenici sve više pridaju pažnju upali kao važnom čimbeniku u nastanku i progresiji tumora. Upravo su signalni putevi koji sudjeluju u upalnim procesima ti, koji nam pružaju nove terapijske opcije u liječenju tumora. Raznim lijekovima i biološkim molekulama može se utjecati na njihovu aktivnost i time potencijalno zaustaviti širenje tumora ili ga izliječiti (Zhao i sur., 2021.).

2. Upala

Upala, obrambeni je, sustavni ili lokalni, odgovor organizma na određene podražaje uključujući: mikroorganizme, kemijske tvari, fizikalne učinke, metabolite, vlastiti imunski sustav. Svrha upale je odvojiti zdravo tkivo od ozlijeđenog, zaustaviti širenje ili eliminirati određeni patogen, metabolit koji ima štetan utjecaj po organizam.

Glavna su obilježja upalnog područja vazokonstrukcija odnosno vazodilatacija te izlazak plazme s imunskim stanicama iz krvi u područje upale.

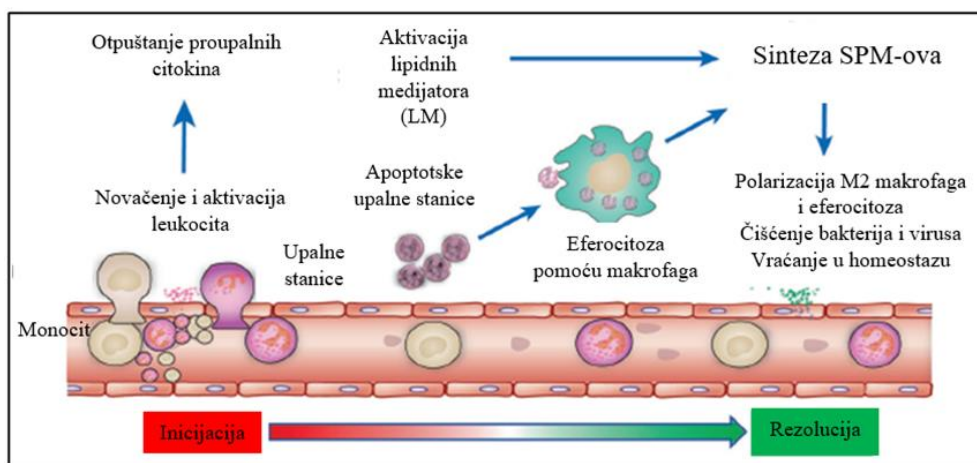
Stanice imunskog sustava koje sudjeluju u upalnom procesu su brojne te ćemo se njih dotaknuti kasnije, a ovdje ćemo ih samo nabrojati: krvožilne endotelne stanice, neutrofile, monocite, mastocite, T-limfocite, dendritičke stanice, mijeloidne supresorske stanice, bazofile, eozinofile, NK stanice te B-limfocite (Zhao i sur., 2021.). U kliničkoj slici, promjena broja ovih stanica te njihov međusobni omjer vrlo je važna i jedan je od ključnih pokazatelja pri postavljanju dijagnoze i određivanju terapije. Nadalje, u upali sudjeluju i takozvani kemijski posrednici (medijatori), kemijske tvari koje izlučuju imunosne stanice i tkiva, a važne su u određivanju tijeka upale. Medijatori se po svojim biokemijskim svojstvima mogu svrstati u sedam skupina: vazoaktivni amini, vazoaktivni peptidi, citokini, kemokini, sustav komplemenata, lipidni medijatori te proteolitički enzimi. Postoje četiri osnovna znaka upale kliničkog značenja: crvenilo - nastalo vazodilatacijom kapilara, toplina - zbog povećanog krvnog protoka, otekline - uzrokovana izlaskom tekućine iz krvnih žila u upaljeno tkivo te bol - kao posljedica mehaničkog podražaja živaca uzrokovano oteklinom (Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje, 2021.).

Upalu možemo podijeliti na akutnu i kroničnu. Akutna je upala primarni odgovor na štetne podražaje i traje nekoliko dana do nekoliko tjedana. Većina stanica koje sudjeluju u akutnoj upali su granulociti (Kono i Rock, 2008.).

Kronična upala s druge strane može trajati mjesecima i godinama. Karakteriziraju ju istovremeno zacjeljivanje i uništavanje tkiva. Većina stanica koje sudjeluju u upali su makrofagi i limfociti (Serhan, 2008.). Ukoliko se uzrok upale ne ukloni dok traje akutna upala, ona može prijeći u kroničnu, fibrozu tkiva i nekrozu. U suštini su tvari koje uzrokuju upalu i oštećivanje tkiva ključne značajke kronične upale. Kroničnoj upali uzrok mogu biti i pretilost, nedovoljna tjelesna aktivnost, poremećaji mikrobiote crijeva te prehrana bogata crvenim mesom, mastima, niskim omjerom omega-3 i omega-6 masnih kiselina, te siromašna vlaknima (Rogosvskii, 2020.). Mnoge su kronične bolesti povezane s kroničnom upalom poput ateroskleroze, Parkinsonove bolesti, astme,

dijabetesa, psorijaze, infarkta miokarda te raka. Prema Eirou i Vizosou (2012.) čak je 20% rakova u ljudi i infekcija povezano s kroničnom upalom. Danas su već dobro poznate određene vrste raka nastale uslijed kronične upale, a povezane s drugim bolestima kao npr. rak želuca koji se povezuje s infekcijom *Helicobacter pylori*, hepatocelularni karcinom (HCC) i infekcija hepatitisom B ili C, itd.

Nakon pregleda sudionika upale, ukratko ću opisati njezin tijek (Slika 1.). Na početku upale tkivni makrofagi ili mastociti prepoznaju PAMP (engl. *pathogen associated molecular patterns*) ili DAMP (engl. *damage-associated molecular patterns*) što uzrokuje lučenje proupalnih citokina, kemokina, vazoaktivnih amina i eikozanoida. Njihovim se lučenjem pojačava imunosti odgovor: povećavaju propusnost krvnih žila, kako bi plazma s antitijelima i drugim topivim tvarima što prije došla do oštećenog tkiva (Medzhitov, 2008.). Pokazalo se da i ozlijeđeno tkivo luči ranije navedene kemijske medijatore novačeći monocite i neutrofile. Akumulirani monociti i limfociti neutraliziraju štetne tvari, a upalne stanice odlaze u apoptozu i makrofagi ih fagocitiraju. Nadalje, sinteza posebnih signalnih molekula SPM (engl. *specialized pro-resolving mediators*) aktivirana lipidnim medijatorima (LM) potiče rezoluciju upale smanjivanjem lučenja proupalnih medijatora, sprečavanja ulaska neutrofila u tkivo te stimulaciju makrofaga. Konačno, na kraju upalne kaskade, proces cijeljenja i popravka tkiva zamjenjuje upalni proces time vraćajući tkivo u homeostazu (Rossi i sur., 2006.).



Slika 1. Shematski prikaz tijeka upale (preuzeto i prilagođeno iz Zhao i sur., 2021.).

3. Imunosni sustav

Glavna je zadaća imunskog sustava obrana organizma. Služi kao obrana od infektivnih bolesti i stranih antigena, a kako bi to bilo moguće „opremljen“ je brzim mehanizmima odgovora, visokom specifičnošću i pamćenjem (Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje, 2023.).

Imunosni sustav možemo općenito podijeliti na urođeni - nespecifični i stečeni - specifični. Prva linija obrane je svakako nespecifični imunitet koji se sastoji od fizičkih barijera (koža, epitel sluznica crijeva, dišnog sustava), fagocita (monocita, granulocita, dendritičkih stanica), NK stanica, receptora za prepoznavanje patogena citokina i sustava komplementa. Njegov je odgovor brz, gotovo trenutačan, no nije specifičan za određeni antigen te ne osigurava dugoročnu zaštitu. S druge strane, stečeni imunitet visoko je specifičan, ima imunsko pamćenje te brzi odgovor na sekundarno izlaganje antigenu. Glavna obilježja stečenog imuniteta su B- i T-limfociti nastali iz limfoidne stanične linije te antitijela ali i citokini, kemokini te sustav komplementa (Riedel i sur., 2019.).

3.1. Stanice imunskog sustava-upalne stanice

Osnovna podjela imunskih stanica je na osnovi njihovog podrijetla. Iz takozvane zajedničke mijeloidne progenitorske stanice, nastaje mijeloidna loza koja uključuje bazofile, neutrofile, eozinofile, mastocite te monocite koji se diferenciraju u makrofage. Iz zajedničke limfoidne progenitorske stanice nastaje limfoidna loza koja pak uključuje stanice NK te limfocite B i T. Sve stanice imunskog sustava nastaju u koštanoj srži, no ne dosežu sve svoju zrelost tamo. Naime stanice B dozrijevaju u koštanoj srži dok limfociti T dozrijevaju u timusu (Riedel i sur., 2019.). Imunosni odgovor limfocita na antigen odvija se u sekundarnim limfoidnim organima (primjerice, slezena, limfni čvorovi) nakon prepoznavanja antigena.

3.1.1. Krvožilne endotelne stanice

Iako ove stanice nisu dio imunskog sustava, igraju vrlo veliku ulogu u upalnom procesu. Stanice su raspoređene duž unutarnje strane krvnih žila odvajajući krv od matriksa vezivnog tkiva. Pokazalo se kako u ranim fazama upale reguliraju propusnost krvnih žila te infiltraciju upalnih stanica (Pober i sur., 1990.). $TNF-\alpha$ (engl. *Tumor necrosis factor α*) i IL-1 koji su izlučeni iz

leukocita aktiviraju TNFR/IL-1 i NF- κ B (engl. *Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*) signalne puteve endotelnih stanica i fibroblasta mijenjajući pritom fenotip u proupalni oblik (Steinke i Borish, 2006.). Imobilizacijom kemokina CC i CXC, posebno CXCL8 (IL-8) na glukozaminoglikane endotela i matriksa stvara se kemotaksijski gradijent koji privlači neutrofile i monocite.

3.1.2. Neutrofili

Neutrofili su najbrojnija cirkulirajuća populacija leukocita u krvi ključna u obrani organizma od patogena. Neutrofili imaju brojne uloge u upalnom procesu kao npr. fagocitoza mikroorganizama, proizvodnja ROS-ova (reaktivni kisikovi oblici), lučenje proteaza i formiranje neutrofilne izvanstanične zamke (NET). Ključni su u rezoluciji upale i uspostavu homeostaze. Kaskadni proces adhezije u kojem sudjeluju razni selektini (npr. P i E), kadherini (VE-kadherin) te integrini zaslužan je za brzo novačenje neutrofila do upaljenog tkiva (Locati i Murphy, 2006.).

3.1.3. Monociti

Diferencijacija monocita u makrofage je iznimno važna u sva ti koraka upale: početku, progresiji te rezoluciji. Medijator koji posreduje u novačenju proupalnih monocita je (MCP)1/CCL2 (engl. *monocyte chemoattractant protein-1*), dok citokin M-CSF1 (engl. *macrophage colony-stimulating factor*) potiče diferencijaciju monocita u makrofage. Makrofagi imaju dva oblika, proupalni M1 fenotip koji izlučuje proupalne tvari (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12, IL-23) i kao takav je osnova antitumorskog djelovanja imunskog sustava. Drugi je oblik M2 koji ima imunosupresivna svojstva koja se očituju u visokim razinama 15-lipooksigenaze (15-LOX) i čimbenikom rasta tumora β (TGF)- β). To za posljedicu ima prigušivanje prijenosa leukocita, eferocitozu te popravak rane (Stables i sur., 2011.).

3.1.4. Mastociti

Mastociti su dugoživuće stanice imunskog sustava koje su prisutne u većini tkiva, a naročito u epitelu barijera poput kože, sluzince crijeva, dišnih puteva. Imaju ulogu ograničavanja infekcije uzrokovane mikroorganizmima. Sadrže granule bogate heparinom i histaminom te proteazama. U zdravim tkivima njihova je brojnost konstanta dok se kod upale znatno povećava.

Jedan od najproučavanijih receptora prepoznavanja uzorka (PRR) je TLR (engl. *toll-like receptor*) za koji se zna da interagira s molekularnim uzorcima patogena i oštećenih stanica. Mastociti imaju 9 vrsta ovih receptora čijom se aktivacijom luče razni medijatori poput TNF- α , IL-6, IL-13, IL-4, leukotrien D4, itd. (Costanza i sur., 2012.).

3.1.5. T limfociti

T limfociti imaju ključnu ulogu u imunom odgovoru kod virusne infekcije lučenjem citokina. Oni se aktiviraju tijekom upale te se diferenciraju u različite podvrste T limfocita: pomagački T limfociti (Th, engl. *T-helper*), regulacijski (Treg), citotoksični CD8+ te memorijski T limfociti. U koju tip će se limfocit diferencirati ovisi o prisutnim citokinima u upalnom području, pa će se tako Th1 razviti u prisustvu interferona- γ (INF- γ), TNF- α , IL-2; dok će se Treg razviti u prisustvu TGF- β i IL-10. Th limfociti proizvode proupalne citokine i kemokine aktivirajući NF- κ B signalni put time novačeći limfocite i leukocite na upalno područje. CD4+ potiču proizvodnju virusno specifičnih antitijela aktivacijom B limfocita, dok CD8+ proizvode IFN- γ i TNF- α i mogu ubiti virusom zaražene stanice (Cecere i sur., 2012.).

3.1.6. Dendritičke stanice

Dendritičke stanice (DC) su antigen – predočne stanice (APC). Njihova je glavna zadaća uhvatiti, obraditi te predočiti antigene limfocitima. One sudjeluju u pokretanju specifičnog imunog odgovora predočavajući antigene B i T limfocitima, potiču njihovu aktivaciju i proliferaciju. Dendritičke stanice reguliraju diferencijaciju limfocita T u njegove podvrste npr. Th1, Th2, Th17 i Treg. Također, aktivni DC luče proupalne medijatore kao npr. antimikrobijalne medijatore te kemokine, te sudjeluju u novačenju drugih imunskih stanica na upalno područje (Zhao i sur., 2021.).

3.1.7. Mijeloidne supresorske stanice

Mijeloidne supresorske stanice (MDSC, engl. *myeloid-derived suppressor cells*) su nezrele mijeloidne stanice uključene u regulaciju akutne i kronične upale te infekcija. Njihov se broj kod ovakvih patoloških stanja, kao i kod karcinoma, povećava. Akumulacija MDSC-a u karcinomima pokazatelj su lošeg kliničkog ishoda za pacijenta (MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2023). U upalnom tkivu potiču rezoluciju upale utišavanjem aktivnosti drugih imunskih stanica

proizvodnjom ROS-ova, lučenjem protuupalnih citokina (IL-10, TGF- β) te razaranjem L-arginina (Zhao i sur., 2021.).

3.1.8. Bazofili i eozinofili

Bazofili sačinjavaju svega 0,5% leukocita u krvi, no unatoč tome važan su dio kako nespecifične tako i specifične imunosti. Izlučuje brojne proupalne medijatore i citokine kao što su IL-4, IL-13, IL-9, CCL5, granulocitno-makrofagni stimulator rasta kolonija (GM-CSF), upalni protein makrofaga 1 (MIP-1) te MCP-1/CCL2. Nakon što se aktiviraju IL-18 i IL-33, otpuštaju proupalne vazodilatatorne, kemotaksijske i citotoksične tvari. Djelovanje bazofila ključno je u alergijskim reakcijama i upali.

Eozinofili dio su nespecifične imunosti te igraju bitnu ulogu u obrani organizma od infekcija parazitima, virusima, bakterijama te gljivicama. Pri navedenim stanjima njihov se broj u krvi povećava što je važna dijagnostička značajka. Oni izlučuju enzim bitan u sintezi SPM-ova što znači da imaju ulogu u rezoluciji upale. Također mogu ispustiti citotoksične tvari te tako ubiti parazite ili pak oštećene stanice domaćina (Zhao i sur., 2021.).

4. Pro- i protu-upalni čimbenici

U upalnom procesu postoji složena mreža regulacije koja uključuje proupalne citokine, stanice koje izlučuju proupalne citokine te ciljane stanice tih citokina. Osim citokina postoje i drugi proupalni medijatori koje proizvode imunosne stanice, tkivni makrofagi, mastociti i stanice u lokalnom tkivu.

Vazoaktivni amini poput histamina i 5-hidroksitriptamina djeluju kao vazodilatatori ili vazokonstriktori te utječu na propusnost krvnih žila, a izlučuju ih mastociti i stanice u lokalnom tkivu.

Vazoaktivni peptidi pohranjeni su u sekretornim vezikulama u svom aktivnom ili neaktivnom obliku. Takozvana tvar P koju otpuštaju senzorni neuroni potiče degranulaciju mastocita. Druge tvari poput trombina i plazmina uzrokuju vazodilataciju i povećavaju propusnost krvnih žila (Zhao i sur., 2021.).

Najbrojniji i najvažniji medijatori su citokini, niskomolekularne signalne molekule s

ključnim ulogama u hematopoezi, imunitetu, infekciji, tumorogenezi, homeostazi, itd. Citokine možemo podijeliti na osnovi njihove funkcije: imunoregulatorni, pro- i protu- upalni, kemokini, adhezijske molekule te stimulatori rasta i diferencijacije (Riedel i sur., 2019.). U proupalne citokine spadaju IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-23, TNF- α i IFN- γ , dok su protuupalni citokini IL-4, IL-10, IL-13, i TGF- β . TNF- α izlučuju makrofagi i mastociti, a ima brojne uloge u upalnom procesu, aktivaciji proupalnih citokina preko signalnog puta NF- κ B, adhezijskih molekula, genske ekspresije enzima za sintezu prostaglandina, uvođenje sintaze dušikova oksida (NOS) što pak aktivira leukocite i endotelne stanice. IL-1 i IL-6 pak sudjeluju u proizvodnji ROS-ova, i RNS-ova (reaktivni dušikovi oblici) kao i u sintezi kemokina, integrina i metaloproteinaza. Vežanjem ova dva interleukina na svoje receptore (IL-1R i IL-6R) aktiviraju se signalni putevi NF- κ B i JAK-STAT (engl. *Janus kinase/signal transduction and transcription activation*). IL-6 pokreće i diferencijaciju limfocita B i aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju limfocita T.

Kemokini, odnosno kemotaksijski citokini, su niskomolekularni signalni peptidi koji novače upalne stanice tijekom upalnog procesa. Podijeljeni su u četiri porodice (C, CC, CXC, CX₃C) ovisno o prostornom smještaju N-terminalnog cisteina. Neki od najpoznatijih spadaju u porodice CC i CXC te oni usmjeravaju migraciju leukocita i utječu na aktivnost imunskih stanica. CCL2 je važan za novačenje monocita, dok CXCL12 pomaže u popravku tkiva: vežanjem CXCL12 na receptor CXCR4 aktiviraju se signalni putevi PI3K/AKT/mTOR (engl. *phosphoinositide 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin*) i MAPK/ERK (engl. *mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase*).

Sustav komplemenata u suštini je enzimska kaskada koja pomaže u obrani od infekcije (MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2023.) Komponente sustava (npr. C3a, C4a, C5a) su male netopive molekule koje potiču novačenje granulocita i monocita te degranulaciju mastocita. Aktivacija sustava komplemenata ide preko klasičnog, lektinskog ili alternativnog signalnog puta. Sva tri puta dijele iste proteolitičke procese, cijepanje neaktivnih sastavnica sustava komplemenata kako bi se dobio aktivni oblik.

Lipidni medijatori igraju vrlo važne uloge u upalnom procesu. Arahidonska kiselina (AA) nastaje iz membranskih fosfolipida aktivacijom fosfolipaze A2 te djelovanjem ciklooksigenaze (COX1 i COX2) nastaju prostaglandin E₂ (PGE₂) i prostaciklin I₂ (PGI₂) snažni vazodilatatori te tromboksani, dok lipooksigenazom (LOX) nastaju lipoksini i leukotrieni.

Neki proteolitički enzimi poput elastina i katepsina imaju brojne uloge u upali. Neke od

njih su obrana domaćina, prenamjena tkiva, migracija leukocita, razgradnja izvanstaničnog matriksa,...

Regulacija upalnih medijatora se odvija na više razina, uključujući transkripciju, mRNA translaciju, posttranslacijsku modifikaciju te mRNA degradaciju (Zhao i sur., 2021.).

5. Signalni putevi

Signalni putevi su među najvažnijim oblicima staničnog signaliziranja, a neki od tih signalnih puteva koji igraju ključnu ulogu u upalnim procesima nazivaju se upalni signalni putevi (Slika 2.).

5.1. NF- κ B signalni put

Transkripcijski čimbenik NF- κ B uključen je u regulaciju nespecifičnog imunskog sustava i upalnog odgovora. On se zapravo sastoji od ukupno 5 transkripcijskih čimbenika: F- κ B1 (p50), NF- κ B2 (p52), RelA (p65), RelB te REL (c-Rel), a svi sadrže konzerviranu N-terminalnu domenu, važnu za vezanje na DNA, dimerizaciju i lokalizaciju u jezgri – Rel homolognu domenu. Signalizacija se odvija na dva načina: kanonsko ili ne-kanonsko. U prvom slučaju, inhibitor NF- κ B-a (I κ B) blokira translokaciju p65/p50 i c-Rel/p50 do jezgre, a ubikvitinizacijom I κ B-a i njegovom razgradnjom omogućava se prijenos proteina do jezgre i aktivacija ciljanih gena. U drugom slučaju, ne-kanonskog signaliziranja, NF-B inducirana kinaza (NIK) pokreće ubikvitinizaciju p100 i njegovu razgradnju proteasomima. RelB/p52 se potom premješta u jezgru gdje aktivira ciljane gene. NF- κ B signalni put je usko vezan uz karcinom te je povišen u većini hematoloških i solidnih tumora. Može se aktivirati gubitkom tumor supresor gena poput p53, fosfataza i tenzin homologa (PTEN) te Hippel-Lindau tumor supresora (VHL), ekspresijom nekih onkogeni kao što je BCR aktivator RhoGEF i GTPaza (BCR)/ABL protoonkogen-1, sarcoma virus (RAS) i nereceptorska tirozinska kinaza (ABL). Aktivacija NF- κ B podjedinica uzrokovana je dugotrajnom kroničnom infekcijom i onkogenim promjenama. Ovaj signalni put je kod kolorektalnog karcinoma matičnih stanica (CRC-SC) uključen u apoptozu, proliferaciju stanica, angiogenezu, metastaze, itd. (Jha, i sur., 2022.).

5.2. JAK-STAT signalni put

JAK-STAT signalni put je poput NF- κ B evolucijski konzerviran, a aktiviraju ga razni citokini, interferoni, čimbenici rasta, itd. Sastoji se od tri ključne komponente: Janus kinaze (JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2), molekule STAT (engl. *signal transducer and activator protein 1*) koja ima nekoliko oblika (STAT1-STAT6, STAT5A i STAT5B) te membranskih receptora. Vezanjem liganda na receptor dolazi do fosforilacije STAT-a te njegovog odvajanja od kompleksa, odlaska u jezgru i aktivacije ciljanih gena. Ovaj je put uključen u rast i progresiju tumora, angiogenezu te metastaziranje. Mutacije na STAT3 mogu dovesti do neovisne aktivacije liganda STAT3 i raka jetre i povećati proupalni citokin IL-6 (Jha i sur., 2022.).

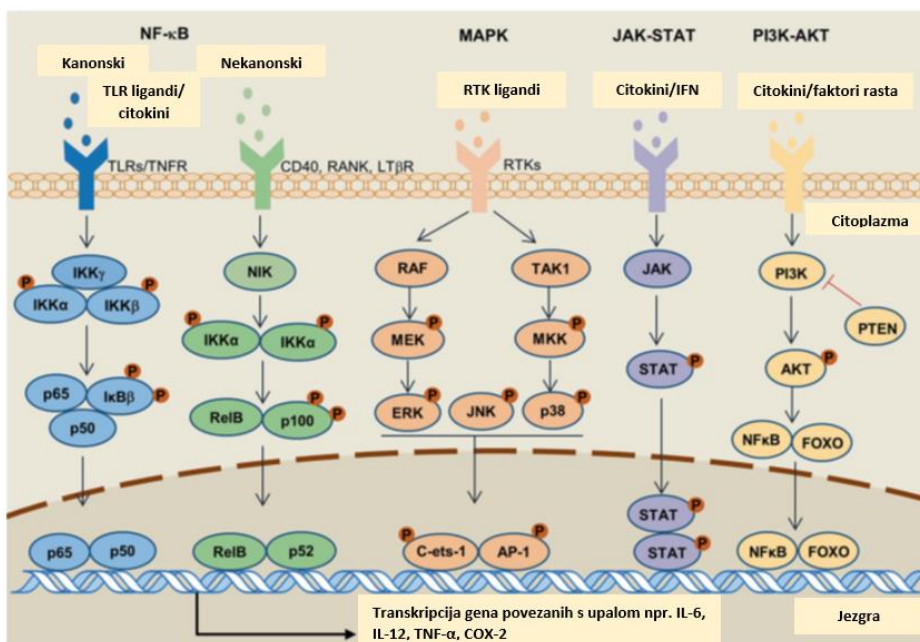
5.3. MAPK signalni put

MAPK/ERK poznat još i kao Ras-Raf-MEK-ERK signalni put je kaskadna reakcija koja sudjeluje u raznim staničnim događajima poput diferencijacije, proliferacije, preživljavanja i apoptoze. Kao i prethodni putevi i ovaj je evolucijski očuvan do danas. Glavni proteini u prijenosu signala su skupina Raf proteina – porodica serin/treoninskih kinaza i postoje u tri različita oblika: A-Raf, B-Raf i C-Raf. Aktivacija ovog puta započinje vezanjem nekih čimbenika rasta: VEGF (engl. *vascular endothel growth factor*), PDGF (engl. *platelet-derived growth factor*), IGF-1 (engl. *insulin-like growth factor 1*), citokina i hormona na receptorsku proteinsku kinazu. Potom se nastavlja niz fosforilacija i konformacijskih promjena, među kojima su najbitniji aktivacija Ras-a vezanjem GTP-a koji se u tom obliku veže za Raf protein tvoreći kompleks. Kompleks fosforilira MEK (engl. *mitogen-activated protein kinase*), time ga aktivirajući, koji potom aktivira MAPK koji posljedično uzrokuje aktivaciju transkripcijskih čimbenika u jezgri i konačno ciljane gene. Ovaj je signalni put prisutan u velikom broju čvrstih i hematoloških karcinoma (Cargnello i Roux, 2011.).

5.4. PI3K/AKT/mTOR signalni put

Ovaj signalni put ima središnju ulogu kod raka u regulaciji staničnog ciklusa, mirovanju, metabolizmu te proliferaciji. Kao što se vidi iz naziva puta, sastoji se od tri glavne komponente: lipidne kinaze fosfatidilinozitol-3-fosfat kinaza (PI3K) i dvije serin/treonin kinaze Akt i mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*). Nakon aktivacije receptora za čimbenik rasta,

fosfatidilinozitol-3-fosfat kinaza (PI3K) fosforilira fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat (PIP2) u fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat (PIP3) što omogućava premještanje enzima Akt na membranu. U svom aktivnom stanju Akt povećava sintezu ciljanih proteina aktivirajući kompleks mTOR 1 (mTORC1). PTEN djeluje kao negativni regulator u putu PI3K/AKT/mTOR. Međutim u brojnim tipovima raka on često može biti mutiran, deletiran ili pak epigenetički utišan time olakšavajući progresiju tumora, metastaze, inhibiciju apoptoze i otpornost na radioterapiju (deMuga i sur., 2010.).



Slika 2. Upalni signalni putevi uključeni u razvoj tumora. Unutarstanični signalni putevi aktivirani su specifičnim ligandima na vanjskoj strani membrane. Nizvodnim signaliziranjem aktiviraju se određeni putevi NF-κB, MAPK, JAK-STAT, i PI3K-AKT koji reguliraju razne upalne faktore (preuzeto i prilagođeno iz Zhao i sur., 2021.).

6. Tumor

Tumor ili neoplazija predstavlja neograničen i nepravilan rast tkiva. Zloćudni tumori svojim širenjem uništavaju zdravo tkivo čime oštećuju funkciju određenog organa, a ukoliko se neki dio tumora odvoji i dospije u drugi dio organizma tada govorimo o metastazama te tumor ugrožava funkciju organizma. Stanice tumora sadrže brojne mutacije onkogeni i tumor supresor gena, inhibiciju apoptoze, signalnih puteva te mutacije gena za popravak DNA. Ključan korak u

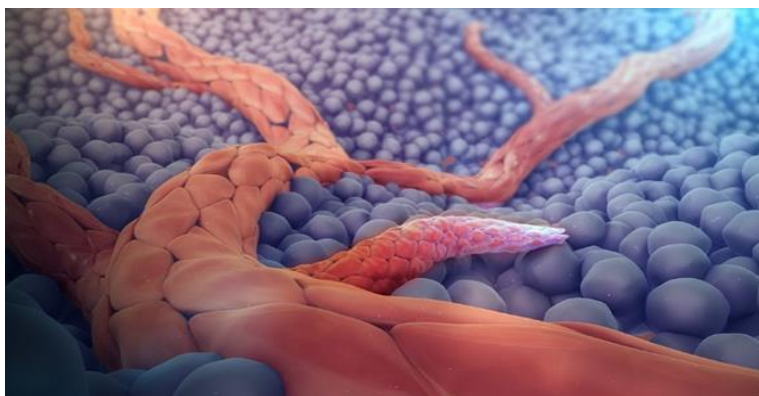
rastu tumora je bijeg nadzoru imunskog sustava (engl. *immunosurveillance*), a to postiže stvarajući tumorski mikrookoliš (TME, engl. *tumor microenvironment*) gdje stvara imunosupresivne uvjete s velikim brojem imunosupresivnih stanica (Treg, MDSC) i citokina (Bray i sur., 2018.).

6.1. Hipoksija, laktat i acidoza

Hipoksija ima ulogu u angiogenezi, invazivnosti metaboličkog reprogramiranja i rezistenciji prema terapiji. Hipoksija je odlika solidnih tumora koji induciraju produkciju čimbenika vezanih uz hipoksiju (HIF) npr. VEGF. Osim navedenih uloga, okoliš u hipoksiji potiče imunosupresiju i izbjegavanje imunskog odgovora domaćina. U takvim uvjetima slabe oksigenacije HIF postaje aktivan i potiče ekspresiju brojnih gena, pridonoseći tako imunomodulirajućim putevima (Vito i sur., 2020.). Nadalje, povećava se stopa glikolize i glutaminolize, rezultirajući u visokim koncentracijama laktata i niskim pH vrijednostima (6,3 – 6,9.). Kiseli uvjeti u TME-u potiču proliferaciju i preživljenje tumora, neovaskularizaciju, metastaze i imunosupresiju. Visoke razine laktata umanjuju imunski odgovor M1 makrofaga, citotoksičnih limfocita T i stanica NK novačeći MDSC u svoju korist (Vito i sur., 2020.).

6.2. Angiogeneza

Angiogeneza tj. neovaskularizacija je proces nastanka krvnih žila iz već postojećih (Slika 3.). Ona je neophodna za rast i metastaziranje tumora jednom kada tumorsko tkivo naraste do kritične veličine pri kojoj izmjena tvari difuzijom nije dovoljna. Za poticanje rasta krvnih žila odgovorni su proangiogeni čimbenici npr. VEGF, PDGF, FGF2 (engl. *fibroblast growth factor 2*) te kemokina CCL2 i CXCL8 koji stimuliraju proliferaciju stanica endotela i njihovu migraciju. Imunosne stanice su također uključene u proces angiogeneze. Naime tumoru pridruženi makrofagi (TAM, engl. *tumor associated macrofage*) izlučuju metaloproteinaze i katepsine koji razgrađuju bazalnu membranu i vezivno tkivo. Hipoksični TAM-ovi potiču progresiju i rast tumora izlučivanjem nekih od gore navedenih čimbenika rasta. Pokazalo se kako postoji veza između infiltracije makrofaga u zloćudne tumore i gustoće krvnih žila. Hipervaskularnost imala je istu pojavnost s visokom stopom infiltracije makrofaga (Badawi i sur., 2015.).



Slika 3. Angiogeneza. Prikaz 3D animacijom.
(preuzeto s <https://www.scientificanimations.com/>)

6.3. Imunosupresija

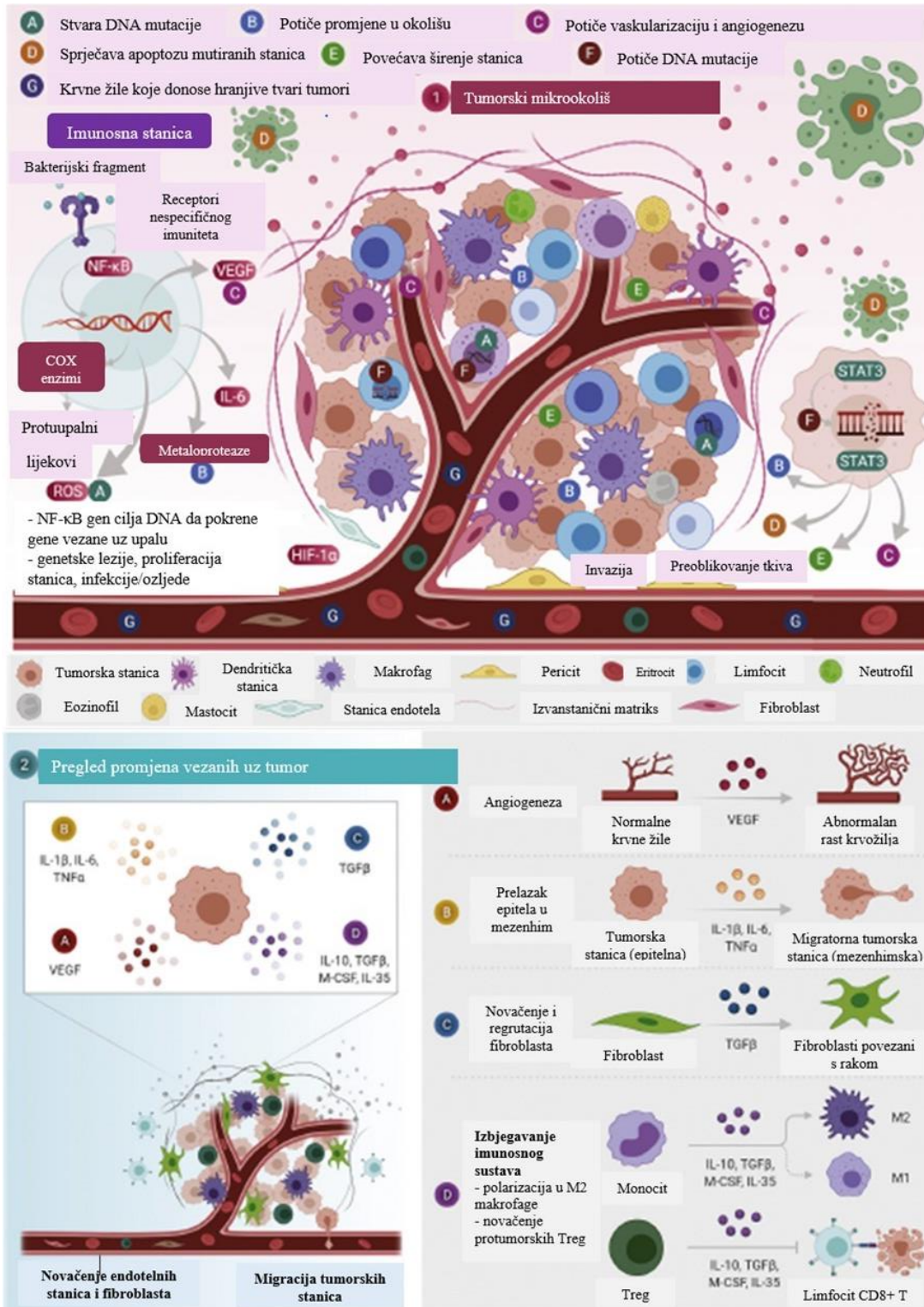
Imunosupresija je potiskivanje imunosne reakcije. Tumorski mikrookoliš (TME) igra ključnu ulogu u imunosupresiji. On se sastoji od različitih vrsta stanica poput fibroblasta, endotelnih stanica te infiltrirajućih leukocita koje tumori mogu prenamjeniti u svoju korist. Kao što je ranije spomenuto, u TME-u nalazi se veliki broj imunosupresivnih stanica (M2, MDSC, Treg, itd.) koje izlučuju medijatore (IL-6, TGF- β , PGE₂) koji narušavaju aktivaciju primjerice stanica NK. IL-1 β novači mijeloidne stanice, ograničava učinke kemoterapije i potiče invazivnost tumora i imunosupresiju. Nadalje, TEX (engl. *tumor-derived exosomes*) maleni vezikuli izlučeni iz tumorskih stanica, mogu stimulirati angiogenezu, inhibirati proliferaciju stanica imunskog sustava, inducirati apoptozu aktiviranih CD8⁺ T-limfocita, itd. (Ritter i Greten, 2019).

6.4. Metastaziranje tumora

Metastaziranje tumora je proces nastanka sekundarnog tumora, naime stanice s primarnog tumora se odvoje i putuju krvožilnim ili limfnim sustavom do nekog drugog, udaljenog dijela tijela stvarajući metastaze. U kliničkom smislu metastaze su svakako loš znak i pacijenti s metastazama imaju lošije prognoze izlječenja. Svi maligni tumori mogu metastazirati. Pokazalo se kako preoblikovanje izvanstaničnog matriksa igra vrlo važnu ulogu u nastanku metastaza, invazivnosti i migraciji. Točnije, prelazak epitela u mezenhim ključan je za invazivnost tumorskih stanica i metastaziranje. TAM-ovi izlučuju citokine poput TGF- β i IL-6 koji sudjeluju u pripremi matriksa (Guo i sur., 2016.)

7. Tumor i kronična upala

Poveznicu između upale i raka otkrio je davne 1863. njemački liječnik Rudlof Ludwig Carl Virchow, koji je prepoznao upalni proces kao predispoziciju za razvoj tumora, nazivajući ju „nenormalnom upalnom hiperplazijom“. Akutna upala vrlo je važan imunski odgovor u obrani od raznih patogena i mikroba. Međutim, problem nastaje ukoliko akutna upala postane kronična. Ona može dovesti do raznih bolesti poput dijabetesa, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, nealkoholne masne jetre, autoimunih i neurodegenerativnih bolesti. Pretilost, pušenje, alkohol znatno povećavaju rizik od nastanka tumora. Kronična upala potiče maligni rast i inicijaciju tumora u okolnom tkivu budući da se konstanto izlučuju čimbenici rasta, ROS-ovi i RNS-ovi koji interagiraju s DNA epitela te uzrokuju trajne genomske promjene (Slika 4.). Kako upala perzistira, mutacije se akumuliraju te neke od njih potiču rast stanica, preživljenje i smanjenje apoptoze. Osim mutacija, navedene procese potiču i razni citokini, kemokini, proteolitički enzimi koje izlučuju imunosne stanice (Eiro i Vizoso, 2012.).



Slika 4. Kronična upala i progresija tumora. 1) Različite stanice u TME. Svaka stanica predstavlja drugačiji utjecaj na tumorsko tkivo. TME se sastoji od različitih tipova stanica poput epitelnih, miofibroblasta i imunskih stanica. 2) Pregled promjena vezanih za rak. Kronična upala potiče rast i progresiju tumora (preuzeto i prilagođeno iz Jha i sur., 2022.).

Kao što je ranije navedeno, određene bolesti koje uzrokuju upalu prethode razvoju tumora. Upalna bolest crijeva, poznata je kao prekancerozna lezija kolorektalnom karcinomu (CRC). Infekcija HBV povezana je s primarnim HCC-om, a infekcija HPV-om uzrokuje rak grlića maternice (lat. *cervix uteri*).

Kronična sustavna upala (SCI) uzrokovana pretilošću ili depresijom, povezuje se progresijom tumora mijenjajući karakteristike imunskih stanica. Tako pretilost, kojoj je svojstvena kronična upala niskog intenziteta povećava rizik od raka dojke, CRC, raka jetre te raka jajnika (Avgerinos, 2019.). Bijele adipozne stanice luče upalne molekule koje bi mogle potaknuti rak: TNF- α , IL-6, IL-1 β i CCL2. S druge strane, aktivacija metabolizma smeđeg adipoznog tkiva može poboljšati inzulinsku rezistenciju, smanjiti upalu i povećati lučenje protuupalnih medijatora. Kronični stres uzrokovan depresijom, anksioznošću i usamljenošću također može uzrokovati određene promjene funkcije imunskog sustava povezane s tumorogenezom (Reiche i sur., 2004.).

Unatoč svojoj važnoj ulozi u upalnom procesu i suzbijanja tumorogeneze, pokazalo se kako nespecifični imunski sustav može djelovati u korist tumora. Fibroblasti se tijekom upale novače i induciraju fibrozu. Fibroblasti povezani s rakom (CAF) odlažu kolagen i razne komponente ECM (engl. *extracellular matrix*) u TME u kojem pomažu proliferaciju stanica tumora te angiogenezu. Nadalje, proizvode velik broj citokina i kemokina uključujući osteopontin, CXCL1, CXCL2, CXCL12, CXCL13, IL-6, IL-1 β . TGF- β kojeg izlučuju CAF, inhibira aktivaciju NK stanica i CTL-a (citotoksični limfociti), potiskuje diferencijaciju Treg stanica i imunosupresivnih plazmocita. Pokazalo se kako sudjeluje u progresiji raka prostate i dojke.

Akumulacija mastocita uočena je kako kod upalnih bolesti tako i kod brojnih tipova karcinoma kao što su CRC, rak prostate, adenokarcinomi gušterače, rak pluća ne-malih stanica (NSCLC), ne-Hodgkinov limfom, itd. Visoka gustoća mastocita pretkazatelj je lošeg kliničkog ishoda kod CRC-a, raka pluća i gušterače. Sudjelujući u stvaranju TME, smatra se kako mastociti potiču razvoj i progresiju tumora, rast endotelnih stanica i angiogenezu lučenjem heparina ili liozima.

Makrofagi povezani s tumorima (TAM), većinom M2 tipa, inhibiraju funkciju ubijanja T limfocita te luče imunosupresivne citokine u TME. Također, reguliraju narušavanje imunog odgovora, angiogenezu, proliferaciju stanica i prenamjenu stromalnih stanica u TME.

Perzistirajuća infiltracija neutrofila koja doprinosi oštećenju tkiva, jedno je od glavnih obilježja kronične upale. Neutrofili povezani s tumorima (TAN) slično se dijele na N1 imunostimulatorni i N2 immunosupresivni tip. Potonji ima protumorsko djelovanje: indukciju angiogeneze u ranoj fazi razvoja tumora, preoblikovanje matriksa u TME-u za poticanje rasta tumora, održavanje immunosupresivnih uvjeta lučenjem raznih citokina, itd.

Eozinofili mogu izlučivati proangiogene medijatore i medijatore koji bi preoblikovanjem matriksa mogli olakšati progresiju tumora (MMP9, VEGF, FGF). Eozinofilija povezana s tumorskim tkivom (TATE) uočena je u brojnim hematološkim i solidnim tumorima (rak dojke, CRC, usta,..) s dobrim prognostičkim vrijednostima što bi moglo ukazivati na protutumorsko djelovanje eozinofila.

Akumulacija MDSC u periferim tkivima kod raka dobro je poznata uz svoju protumorsku ulogu u progresiji tumora. MDSC luče Arg-1, iNOS, IL-10, TGF- β i COX-2 koji inhibiraju proliferaciju i funkciju T-limfocita. Nadalje luče citokine poput VEGF i FGF koji sudjeluju u preoblikovanju TME i angiogeneze (Zhao i sur., 2021.).

Specifična imunost koja slijedi nespecifičnu u odgovoru immunosnog sustava, djeluje tako da APC predočavaju antigen T-stanicama, receptor stanica T (TCR) ga prepoznaje i aktivira molekule poput IFN- γ i granzime koje ubijaju tumorske stanice. S druge strane, pomoćničke T stanice aktiviraju B limfocite. U načelu, specifični immunosni odgovor inhibira tumorogenezu i progresiju.

Međutim neke stanice T – Th22, Th17 i Treg se povezuju sa progresijom tumora i nepovoljnom prognozom.

Th2 stanice i njihovi citokini (IL-4, IL-5, IL-3) pomažu u stvaranju TME-a i poticanju metastaza kod raka dojke .

Th17 čije je glavo obilježje sinteza IL-17, potiče rast tumora inducirajući angiogenezu i vršeći immunosupresivne funkcije. Protumorske stanice IL-17+ $\gamma\delta$ T mogu utišati funkciju dendritičkih stanica i inhibirati protutumorsko djelovanje CTL-a putem interakcije PD-1/PD-L1 (engl. *programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1*).

Pokazalo se kako Treg mogu inhibirati sazrijevanje dendritičkih stanica kao i blokirati fagocitozu i širenje CTL-ova, što dovodi do progresije tumora. Njihov immunosupresivni učinak očituje se u inhibiciji kostimulatornih signala CD80 i CD86 pomoću antigena 4 citotoksičnih limfocita (CTLA-4), izlučivanjem inhibitornih citokina i neposrednim ubijanjem efektornih T-

stanica.

Regulatorne B stanice (Breg) tip je B limfocita sa imunosupresivnim svojstvima koja se očituju u lučenju citokina npr. IL-10 i TGF- β ili regulacijom imunomodulatornih liganada poput PD-L1 i CTLA-4, koji mogu oslabiti odgovor stanica T i NK i povećati protumorski učinak stanica Treg, MDSC-ova i TAM-ova (Zalpoor i sur., 2022.).

8. Terapije i postupci liječenja

Klasični pristupi liječenju (kemoterapija, radioterapija) karcinoma često nemaju željeni učinak, pojava recidiva svakako nije rijetkost, a također su brojne nuspojave i kontraindikacije. Uočeno je i kako ove metode uzrokuju jak upalni odgovor u organizmu. Stoga se traže novi pristupi liječenju djelujući na upalu posljedično djelujući na tumor, najčešće ipak u kombinaciji s konvencionalnim metodama i imunoterapijom (Kumar Jha i sur., 2022.).

8.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) porodica su spojeva u koju spadaju poznati lijekovi poput aspirina, ibuprofena, itd. Dugotrajna primjena aspirina povezana je sa smanjenim rizikom od nekoliko tipova raka (ezofagealni adenokarcinom, CRC,...) s ukupnim učinkom 20-25%. Primarno djelovanje NSAID je inhibiranje aktivnosti COX enzima i tako suprimiraju sintezu prostaglandina. Naime povećana razina PGE₂ uočena kod većeg broja karcinoma, potiče angiogenezu, apoptotsku rezistenciju, rast tumora i metastaze. PGE₂ aktivira MAPK, PI3K-AKT i NF- κ B puteve inducira ekspresiju nekih čimbenika rasta poput VEGF. Ipak, dugotrajna primjena NSAID može imati ozbiljne posljedice na organizam: mukozne lezije, krvarenje, peptički ulkus i upalu crijeva. Stoga treba procijeniti omjer rizika i koristi kod primjene NSAID-a (Todoric i sur., 2016.).

8.2. Kortikosteroidi

Najučinkovitiji protuupalni lijekovi, kortikosteroidi, za širok raspon akutnih i kroničnih upalnih bolesti, često korišteni kao antiemetici, također su pokazali protutumorsko djelovanje. Deksametazon poboljšava učinak kemoterapije kod ksenografskih i singeničnih modela tumora glioma, raka dojke, pluća i CRC. Klinička ispitivanja su pokazala da deksametazon u kombinaciji

s nekim kemoterapeuticima (carfilzomib, lealidomide) poboljšava preživljenje pacijenta s multiplim relapsnim mijelomom (Todoric i sur., 2016.).

8.3. Statini

Statini su porodica lijekova koji smanjuju koncentraciju kolesterola u krvi blokirajući 3-hidroksi-3metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktazu čime se smanjuje sinteza kolesterola. Osim ove, pokazalo se kako igraju ulogu u protuupalnim procesima čime smanjuju rizik nastanka nekoliko tipova raka (CRC, HCC, rak dojke). Predloženi mehanizam protutumorskog djelovanja uključuje utišavanje RAF/MEK/ERK puta, inhibiciju degradacije regulatora ciklusa p21 i p26 i inhibiciju drugih upalnih signalnih puteva poput NF- κ B i COX2 (Todoric i sur., 2016.).

8.4. TAM kao cilj u terapiji tumora

Makrofagi tj. TAM-ovi čine i do 50% mase tumora, što ih čini važnim dijelom strome tumora. Zbog svoje važne uloge koja povezuje rak i upalu, inhibicija novačenja i proliferacije TAM-ova otvara mogućnost u liječenju i prevenciji. Na primjer, CCL2 kojeg izlučuju maligne stanice ključan je za infiltraciju makrofaga u tumor. Stoga blokiranje CCL2/CCR2 puta može biti učinkovit način za inhibiciju novačenja monocita, infiltracije i polarizacije M2 makrofaga u TAM (Li i sur., 2017.). Nadalje, blokiranjem CSF-1/CSF-1R puta moglo bi pomoći smanjenju broja TAM-ova u TME-u što dovodi do protutumorskih imunskih odgovora. IFN- γ citokin inducira M1 polarizaciju makrofaga, protumikrobne i protutumorske učinke. Sheikh (2010.) je pokazao kako rekombinantni IFN- γ ima antiproliferativna, antiangiogena, proapoptoska svojstva po tumorske stanice kao i protuupalne učinke.

8.5. Upalni/signalni putevi kao cilj u terapiji tumora

Istraživanje se posljednjih nekoliko desetljeća okrenulo ciljanoj terapiji koja ima veću specifičnost za stanice raka, veću moć i manju toksičnost s obzirom na nemogućnost kemoterapije u raspoznavanju zdravih stanica od malignih. Tako su se razvile brojne metode poput rekombinantnih citokina, neutralizirajućih antitijela, biomolekula dobivenih iz biljaka, lokalnog zračenja te takozvane male molekule. Potonje se koriste u ciljanju signalnih puteva.

JAK/STAT put je vrijedna meta u terapiji zbog svoje uloge u proliferaciji, preživljavanju i invazivnosti. Postoje tri načina inhibicije ovog puta: inhibicija tirozinskih kinaza npr. JAK1 i 2

koji su odgovorni za aktivaciju STAT3 (ruksolitinib), inhibitori dimerizacije STAT3 (inhibitorni peptid STAT3) i nespecifični spojevi koji indirektno vežu STAT3 (resveratrol i kurkumin). Dosada su već četiri JAK inhibitora odobrena za klinička istraživanja. Fedratinib se pokazao učinkovitim u liječenju NSCLC-a, dok je primjena lestaurtiniba izlječila nekoliko tipova raka kao što su akutna mijeloidna leukemija, Hodgkinsov limfom, rak prostate, neuroblastom i mijeloproliferativni poremećaje. Ruksolitinib i Tofacitinib su odobreni od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje psorijaze, mijelofibroze i reumatoidnog artritisa, a ispituju se za korištenje kao neoadjuvanti u hematološkim tumorima, karcinomu gušterače, raku dojke, i drugim tumorima (Zhao i sur., 2021.). Unatoč odobrenju za kliničku upotrebu, JAK inhibitori izazivaju ozbiljne nuspojave poput anemije, trombocitopenije, glavobolje, vrtoglavice i neurotoksičnosti (Todoric i sur, 2016.).

Aktivacija NF- κ B igra veliku ulogu u indukciji upale, međutim dugotrajna i ekstenzivna inhibicija NF- κ B može rezultirati opsežnom upalom zbog prevelike proizvodnje citokina IL-1 β kao posljedica aktivacije NLRP3 inflammasoma. Inflammasom je multimerni kompleks koji se sastoji od Nod-like receptora (NLR) i ASC adaptornog proteina koji služi kao platforma za aktivaciju kaspaze. Kaspaza-1 uzrokuje proizvodnju citokina IL-1 β i IL-18 ili će potaknuti brzu upalnu staničnu smrt - piroptozu. Uloga inflammasoma koji sadrže NLR u poticanju raka stvarajući proupalni mikrookoliš i imunosupresiju, otvara nove puteve za prevenciju tumora. Diterpenoid andrografolid odobren je u Kini za liječenje raznih upalnih stanja; inibira rast tumora u miševa pri visokim dozama (200 mg/kg), utišava kolitis te prevenira karcinogenezu inhibirajući aktivnost NLRP3 i stimulirajući autofagiju (Zhong i sur., 2016.).

Kao i prethodna dva puta i PI3K/AKT/mTOR od velike je važnosti u upalnim procesima i posljedičnom rastu tumora. Neki su mTOR i PI3K inhibitori odobreni u liječenju raka, budući da je aktivnost signalnog puta PI3K povezana s rezistencijom na lijekove. Idelalisib, selektivni PI3K δ inhibitor pokazao se učinkovitim u liječenju relapsne kronične limfocine leukemije, dok je copanlisib, pan-PI3K inhibitor, uspješno izlječio relapsni folikularni limfom. Nekoliko dvostrukih PI3K/mTOR inhibitora (bimiralisib, dactolisib) su u kliničkoj fazi ispitivanja kako bi se odredio njihov terapijski učinak. Pan-AKT inhibitori u kliničkoj fazi ispitivanja poput capivasertiba, uposertiba itd., preveniraju aktivaciju AKT puta i povećavaju protutumorsko djelovanje kemoterapeutika (Jha i sur., 2022.).

Mutacije koje utječu na MAPK signalni put najčešće uključuju RAS i RAF gene. Male

molekule su razvijene da ciljaju prvenstveno MEK i Raf kod različitih tipova raka. Sorafenib, PLX4720 se primjerice koristi za ciljanje B-Raf^{V600E} kod malignog melanoma i drugih uznapredovalih malignih tumora. Inhibitori poput LERAF-AON (NeoPharm) te ISIS 5132 koriste C-Raf kao cilj kod karcinoma jajnika i dojki, dok se inhibitori koji djeluju na MEK (npr. CI-1040, PD-0325901) koriste kod raznih tipova raka. Neki flavonoidi koji inhibiraju MAPK signalni put imaju protutumorsko djelovanje: nimbolid koji smanjuje razine fosforiliranog ERK-a, smanjuje invazivnost, migraciju i mogućnost rasta tumorskih stanica neovisno o podlozi time smanjujući agresivnost karcinoma gušterače (Regad, 2015.).

Zaključak

Upala kao odgovor na određeni patogen ili oštećene stanice važan je dio imunskog sustava, no kada pređe u kroničnu tada se povezuje s povećanim rizikom od nastanka tumora te pozitivnim učinkom na sam tumor zbog upalnih stanica, citokina i čimbenika rasta koji djeluju kao promotri rasta tumora. Zbog bliske povezanosti tumora i upale, ciljano liječenje upale važan je aspekt u prevenciji i liječenju raka. Inhibicija signalnih puteva u budućnosti je važan cilj, a u nekim slučajevima i sadašnjost liječenja raka. Novi terapijski postupci pokazuju veliki potencijal u kombinaciji s konvencionalnim metodama liječenja. Upravo zato, brojni od njih su već i odobreni te se koriste u kliničkoj praksi.

Literatura

Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S. & Dalamaga, M. (2019): Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 92, 121–135.

Badawi M.A., D.M. Abouelfadl, Sonia L. El-Sharkwy, W.E. Abd El-Aal i N. F. Abbas (2019): Tumor-associated macrophage (TAM) and angiogenesis in human colon carcinoma. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 3(2): 209-214.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clin.* 68(6): 394–424.

Cargnello, M., & Roux, P. P. (2011). Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol. Mol. Biol.* 75(1): 50–83.

Cecere, T. E., Todd, S. M. & Leroith, T. (2012): Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses* 4: 833–846.

Costanza, M., Colombo, M. P. & Pedotti, R. (2012): Mast cells in the pathogenesis of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. J. Mol. Sci.* 13: 15107–15125.

de Muga, S., Hernández, S., Agell, L., Salido, M., Juanpere, N., Lorenzo, M., Lorente, J. A., Serrano, S., & Lloreta, J. (2010.): Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Mod. Pathol.* 23: 703–712.

Eiro, N. & Vizoso, F. J. (2012.): Inflammation and cancer. *World J. Gastrointest. Surg.* 4: 62–72.

Guo, Q., Jin, Z., Yuan, Y., Liu, R., Xu, T., Wei, H., Xu, X., He, S., Chen, S., Shi, Z., Hou, W., & Hua, B. (2016): New Mechanisms of Tumor-Associated Macrophages on Promoting Tumor Progression: Recent Research Advances and Potential Targets for Tumor Immunotherapy. *J. Immunol. Res.* 2016, 9720912.

Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 14. 8. 2023. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=63259>>.

Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 14. 8. 2023. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=27235>>.

Jha, N. K., Arfin, S., Jha, S. K., Kar, R., Dey, A., Gundamaraju, R., Ashraf, G. M., Gupta, P. K., Dhanasekaran, S., Abomughaid, M. M., Das, S. S., Singh, S. K., Dua, K., Roychoudhury, S., Kumar, D., Ruokolainen, J., Ojha, S., & Kesari, K. K. (2022): Re-establishing the comprehension of phytomedicine and nanomedicine in inflammation-mediated cancer signaling. *Semin. Cancer Biol.* 86: 1086–1104.

Kono, H., & Rock, K. L. (2008): How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.* 8(4): 279–289.

Li, X., Yao, W., Yuan, Y., Chen, P., Li, B., Li, J., Chu, R., Song, H., Xie, D., Jiang, X., & Wang, H. (2017): Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma. *Gut* 66: 157–167.

Locati, M. & Murphy, P. M. (1999.) Chemokines and chemokine receptors: biology and clinical relevance in inflammation and AIDS. *Annu Rev. Med.* 50: 425–440.

Medicinski priručnik za liječnike (2014) <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=17094> (pristupljeno 20.8.2023.)

Medzhitov, R. (2008.): Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454: 428–435.

Pober, J. S. & Cotran, R. S. (1990): The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 50: 537–544.

Regad T. (2015): Targeting RTK Signaling Pathways in Cancer. *Cancers.* 7(3): 1758–1784.

Reiche, E. M., Nunes, S. O. & Morimoto, H. K. (2004): Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet. Oncol.* 5: 617–625.

Riedel S., Morse S. A., Mietzner T., Miller S. (2019): Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. McGraw-Hill, New York.

Ritter B, Greten FR. (2019): Modulating inflammation for cancer therapy. *J Exp. Med.* 3:216 (6)

Rogovskii, V. (2020.): Modulation of inflammation-induced tolerance in cancer. *Front. Immunol.* 11: 1180.

Rossi, A. G., Sawatzky, D. A., Walker, A., Ward, C., Sheldrake, T. A., Riley, N. A., Caldicott, A., Martinez-Losa, M., Walker, T. R., Duffin, R., Gray, M., Crescenzi, E., Martin, M. C., Brady, H. J., Savill, J. S., Dransfield, I., & Haslett, C. (2006.): Cyclin-dependent kinase inhibitors enhance

the resolution of inflammation by promoting inflammatory cell apoptosis. *Nat. Med.* 12: 1056–1064.

Scientific animations (2022.) <https://www.scientificanimations.com/> (pristupljeno 18.8.2023.)

Serhan, C. N. (2008.): Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J. Periodontol.* 79: 1520–1526.

Sheikh, S. Z., Matsuoka, K., Kobayashi, T., Li, F., Rubinas, T., & Plevy, S. E. (2010): Cutting edge: IFN-gamma is a negative regulator of IL-23 in murine macrophages and experimental colitis. *J. Immunol.* 184(8):4069–4073.

Stables, M. J., Shah, S., Camon, E. B., Lovering, R. C., Newson, J., Bystrom, J., Farrow, S., & Gilroy, D. W. (2011.): Transcriptomic analyses of murine resolution-phase macrophages. *Blood* 118: e192–e208.

Todoric, J., Antonucci, L., & Karin, M. (2016): Targeting Inflammation in Cancer Prevention and Therapy. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 9(12): 895–905.

Zalpoor H., aziziyani F., Liaghat M., Bakhtiyari M., Akbari A., Nabi-Afjadi M. Forghaniesfidvajani i Rezaei N. (2022): The roles of metabolic profiles and intracellular signaling pathways of tumor microenvironment cells in angiogenesis of solid tumors. *Cell Commun. Signal.* 20: 186.

Zhao H., Wu L., Yan G. Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. (2021): Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct. Target. Ther.* 6: 263.

Zhong, Z., Umemura, A., Sanchez-Lopez, E., Liang, S., Shalapour, S., Wong, J., He, F., Boassa, D., Perkins, G., Ali, S. R., McGeough, M. D., Ellisman, M. H., Seki, E., Gustafsson, A. B., Hoffman, H. M., Diaz-Meco, M. T., Moscat, J., & Karin, M. (2016): NF- κ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell.* 164(5): 896–910.

Životopis

Rođen sam u Zagrebu 05.05.2001. godine. Osnovnu školu Izidora Kršnjavoga završavam 2016. godine. Maturirao sam 2020. godine u Gimnaziji Tituš Brezovački i iste godine upisujem preddiplomski studij Biologija na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. U akademskoj godini 2022./2023. odrađujem laboratorijsku stručnu praksu u KBC-u Sestre milosrdnice na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu. U istoj akademskoj godini volontiram na Danu karijera PMF-a (WISE) te na Danu i noći PMF-a. Dobitnik sam STEM stipendije Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske u akademskoj godini 2021./2022. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja pohađam škole stranih jezika te tečno govorim engleski, njemački i francuski, dok je talijanski na razini razumijevanja.