

# Upala i tumor

---

**Avramović, Tatjana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*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:217:644137>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

## **UPALA I TUMOR**

## **INFLAMMATION AND TUMO(U)R**

Tatjana Avramović

Preddiplomski studij biologije, 6. semestar

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2017.

## Sadržaj:

1. Uvod .....	1
2. Imunosni sustav .....	1
3. Stanice imunosnog sustava.....	2
3.1. Stanice imunosnog sustava i razvoj tumora .....	2
Tumoru pridruženi makrofagi .....	3
T-stanice.....	4
Tumoru pridruženi neutrofili .....	5
4. Posredničke tvari .....	5
Čimbenici nekroze tumora (TNF).....	5
Interleukini .....	6
Kemokini.....	6
Čimbenici rasta tumora (TGF).....	7
Čimbenici transkripcije .....	7
STAT (aktivatori transkripcije).....	8
5. Stanica tumora.....	8
6. Angiogeneza.....	9
7. Metastaziranje tumora .....	10
8. Oblici liječenja i terapije .....	10
9. Zaključak .....	11
11. Literatura .....	14

## 1. Uvod

Upala je pojava uzrokovana kemijskim iritansima, opeklinama, ozeblinama, infekcijama koje uzrokuju patogeni, ranama, imunskim reakcijama zbog preosjetljivosti, ionizirajućim zračenjem, stresom, alkoholom, traumom, stranim tijelima, itd., a pri kojoj se preko imunskih stanica, posebice neutrofila, makrofaga i limfocita, otpušteni posrednici (citokini, kemokini, transkripcijski čimbenici i dr.) u teškim upalnim procesima mogu pretvoriti u sudionike procesa karcinogeneze. Ovi posrednici mogu biti čimbenici supresije, ali i poticanja rasta stanica tumora, odnosno, čimbenici progresije ili regresije u imunskom nadzoru tumora.

## 2. Imunosni sustav

Zadaća ovoga rada jest opisati proces geneze tumora, a u čemu bitnu ulogu bilo kao čimbenik onemogućavanja, usporavanja i dokidanja ili kao čimbenik poticanja pojave i rasta tumora igra imunski sustav. Za čitav se niz imunskih stanica utvrđeno je da sudjeluju u poticanju rasta te njihova nazočnost može biti pokazatelj bržeg rasta tumora. Imunosni sustav organizma (lat. *Immunitas* - otpornost, neprimljivost) podrazumijeva sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari i mikroorganizama (virusa, gljivica, bakterija i sl.), njihovih toksina, istrošenih vlastitih stanica, te izmijenjenih vlastitih stanica (primjerice, stanica tumora). Glavna je zadaća ovog sustava sačuvati samosvojnost jedinke, što postiže sposobnošću razlikovanja svojeg/vlastitog od tuđeg/stranog tijela.

U radu imunosnog sustava prepoznajemo dvije jasne vrste otpornosti: nespecifičnu otpornost, koja se javlja prije prethodnog dodira sa stranim antigenom koja je usmjerena protiv svih antigena koji ulaze u organizam, te specifičnu imunost koja se javlja kad organizam dođe u doticaj sa stranim antigenom i imunski sustav djeluje usmjereno i specifično protiv antigena. Također, razlikujemo dva oblika obrambenih reakcija: humoralna obrana (posredovana topljivim tvarima u tjelesnim tekućinama, protutijelima) i stanična obrana (posredovana stanicama). Ova dva oblika obrambenih reakcija imunosnog sustava možemo također razdvojiti u nespecifične i specifične vrste.

### 3. Stanice imunskog sustava

Stanice imunskog sustava nastaju u koštanoj srži te većinom tamo i dozrijevaju, nakon čega nastanjuju periferna tkiva te sudjeluju u imunskom nadzoru tkiva. Ove stanice putuju krvnim i limfnim žilama. Dijelimo ih u tri glavne kategorije: limfocite, fagocite i posredničke stanice.

U kategoriji limfocita razlikujemo različite stanice koje su nositelji specifičnog oblika imunodne reakcije, i to humoralne (limfociti B) i stanične (izvršni limfociti T). Razlikujemo tri skupine limfocita: limfociti T, limfociti B i stanice NK (engl. *Natural killers*). NK stanice su nositelji nespecifične imunosti.

Fagociti imaju ulogu u nespecifičnoj vrsti imunootpornosti. Oni čine antigen vidljiv limfocitima prerađujući ga, omogućujući pokretanje imunodne odgovora limfocita prema antigenu. Također, fagociti su uključeni u izvršni dio specifične vrste otpornosti. Među fagocitima prepoznajemo: monocite-makrofage, stanice koje čine antigen vidljivim, te neutrofilne i eozinofilne leukocite.

Posredničke stanice ispuštaju različite biološke tvari (posrednike), unutar već pokrenutoga imunodne procesa pojačavajući imunodne reakciju koja ponekad završava oštećenjem vlastitog tkiva. Posredničke stanice dijelimo na: mastocite, bazofilne leukocite i trombocite.

#### 3.1. Stanice imunskog sustava i razvoj tumora

Povezanost raka i upale idejno nije nova, još 1863., Rudolf Virchow opazio je infiltrat leukocita u tumorskom tkivu, što ga je potaklo na mišljenje veze nastanka raka s okolišem, točnije nastankom kronične upale. Tijekom 20. stoljeća, na temelju opažanja koja su povezivala upalu i rak, uvedeni su pojmovi „inicijacija“ i „promocija“ tumora. Prema epidemiološkim bilješkama, preko 25% tumora povezano je s kroničnim ili nezaliječenim upalama. Upala predstavlja reakciju organizma na vanjske ili unutarnje okolišne podražaje. Ukoliko je homeostaza tkiva narušena, makrofagi i mastociti ispuštaju topive posrednike kao što su citokinini, kemokinini, stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, od engl. *Reactive oxygen specie*), i bioaktivne medijatore kao histamine, što dovodi do mobilizacije leukocita na mjesto upale. Ukoliko navedeni odgovor podražajima (upala) traje kratko, pokrenuti proces

ima terapijska svojstva, ali ukoliko postane kroničan, može dovesti do razvoja dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, raka te drugih bolesti.

Kronične upale dovode do promjene strukture tkiva, DNA i proteina što u konačnici povećava rizik od nastanka raka. U određenim slučajevima upala je prisutna od početka formiranja tumora. Upalni okoliš bogat citokinima, kemokinima i reaktivnim radikalima pogoduje ubrzanju rasta tumora. Veze između upale i tumora mogu se formirati vanjskim (ekstrinzičnim) i unutrašnjim (intrinzičnim) putem.

Vanjski put podrazumijeva upalni okoliš temeljen na oslobađanju kemikalija koje olakšavaju i potiču nastanak raka. Unutrašnji, s druge strane, jest onaj u kojemu genetičke promjene dovode do nastanka raka potičući upalni proces, što doprinosi razvoju mikrookoliša pogodnog za razvoj tumora. Upale u tumorskom mikrookolišu karakterizirane su velikim brojem leukocita, a koje možemo razlikovati po veličini, sastavu i njihovoj funkciji u organizmu.

Monociti iz cirkulacije dopijevaju do tumora djelovanjem kemotaktičkih čimbenika kao što su monocitni kemotaktički protein 1 (MCP-1, od engl. *Monocyte chemotactic protein-1*), čimbenik rasta krvožilja (VEGF, od engl. *Vascular endothelial growth factor*), čimbenici stimulacije rasta kolonija (CSF-1, od engl. *Colony stimulator factor 1*), čimbenik rasta trombocita (PDGF, od engl. *Platelet-derived growth factor*) i hipoksije, dozrijevaju u makrofage. Makrofagi unutar tumorske regije, nastali od prekursora perifernih monocita pod utjecajem citokina i kemokina tumora i tumorskog mikrookoliša nazivaju se tumoru pridruženi makrofagi (TAMs, od engl. *Tumour associated macrophages*). TAMs mogu lučiti angiogene čimbenike, a bitnu funkciju igraju u hipoksičnim područjima gdje izlučivanjem VEGF stimuliraju migraciju i proliferaciju endotelnih stanica te doprinose stvaranju krvožilja za dostavu hrane i kisika tumorskim stanicama.

Uz makrofage, u tumorski mikrookoliš priključene su i druge vrste stanica, poput mastocita, dendritičkih stanica, NK stanica, neutrofila, euzinofila i limfocita.

### **Tumoru pridruženi makrofagi**

Makrofagi su urođene imunosne stanice važne u obrani organizma i održavanju homeostaze. Razvijaju se iz monocita kojima je podrijetlo u koštanoj srži. Razlikujemo dvije glavne vrste makrofaga, klasično aktivirani M1 i alternativno aktivirani M2 makrofag.

M1 makrofagi luče pro-upalne čimbenike, čimbenik tumorske nekroze (TNF, od engl. *Tumor necrosis factor*) te izražavaju visoku razinu antigena glavnog sustava tkivne podudarnosti MHC-I i MHC-II (engl. *Major histocompatibility complex*) potrebnih za predstavljanje tumorski specifičnih antigena. Ova vrsta makrofaga je temelj anti-tumorskog djelovanja imunskog sustava. M2 makrofagi imaju, s druge strane, pro-tumorske karakteristike, odnosno one koje potiču proces angiogeneze i napredak tumora. Prepoznamo nekoliko podtipova M2 makrofaga. Ovi makrofagi također imaju protu-upalno djelovanje temeljeno na izlučivanju protu-upalnih citokina koji suprimiraju upalne procese.

Makrofagi M2 su podijeljeni na podtipove M2a (aktivirani interleukinom 4 i 10), M2b ili TAM (aktivirani IL-1, lipopolisaharidima i imunskim kompleksima), M2c (aktivirani IL-10 i čimbenikom rasta tumora- $\beta$  (TGF- $\beta$ )) i M2d (Slika 1).

TAM su povezani s razvojem angiogeneze, s poticanjem razvoja tumora i metastaziranjem. Ispuštanjem posrednika kao što su kemokinini i različiti čimbenici rasta iz tumorskog mikrookruženja, dolazi do kemotaksičnih gibanja makrofaga k tumoru i do njihove diferencijacije. Gibanje otpočinje aktivacijom kemokinog receptora CCR2. TAM se u tumorskom mikrookolišu premještaju u hipoksična područja u kojima ispuštaju čimbenike inducirane hipoksijom (HIF-1 i HIF-2, od engl. *Hypoxia-inducible factor-1 and 2*) koji su povezani sa angiogenezom. TAM održavaju fenotip sličan M2 fenotipu primanjem polarizacijskih signala iz malignih stanica koje izlučuju IL-1 $\alpha$  i MyD88, preko I $\kappa$ B kinaze i NF- $\kappa$ B signalizacijskog puta.

### **T-stanice**

CD8 citotoksične stanice T, proizvodnjom IFN- $\gamma$  (interferona) te svojim citotoksinima (perforin i granzim) ubijaju stanice tumora. CD4 T pomoćničke stanice (Th) stimuliraju citotoksični humoralni imunski odgovor. Ove stanice imaju dvojako djelovanje, mogu pospješiti rast tumora (protutijela) ili ga suprimirati (citotoksične stanice T).

Treg stanice, stanice nastale djelovanjem TGF- $\beta$  koje luče tumorske stanice, sudjeluju u regulaciji humoralnog i staničnog imunskog odgovora.

### **Tumoru pridruženi neutrofil**

Neutrofil čine 60% leukocita. Neutrofil najčešće predstavljaju primarnu liniju obrane pri infekciji i upali. Oni lučenjem kemokina utječu na diferencijaciju makrofaga u protumorske i protuupalne stanice. Izlučivanjem mijeloperoksidaze (MPO) neutrofil utječu na angažiranje makrofaga i aktivaciju trombocita.

Kod neutrofila prepoznajemo fenotip N1 i fenotip N2. Postoji izvjesna sličnost s makrofagima u smislu dvojakosti djelovanja, odnosno, N1 fenotip djeluje protu-tumorski, dok se iz N2 fenotipa razvijaju tumoru pridruženi neutrofil (TAN, od engl. *Tumor associated neutrophils*) potaknuti djelovanjem TGF- $\beta$ .

U početnim stadijima razvoja tumora neutrofil ispuštaju TNF- $\alpha$ , NO i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, koji na tumorske stanice djeluju citotoksično. Napredovanjem tumora i diferencijacijom u TAN smanjuje se lučenje navedenih tvari i dolazi do polarizacije neutrofila u TAN te pro-tumorskog djelovanja i poticanja rasta tumora i angiogeneze.

## **4. Posredničke tvari**

Citokini su tvari od najvećeg značaja u upalnim i imunskim odgovorima. U prvim fazama upale citokini potiču popravak oštećenog tkiva, ali u kroničnim upalama, gdje se proizvode u prekomjernoj količini, mogu dovesti do razvoja i napredovanja tumora. Citokine razvrstavamo na interleukine, kemokine, čimbenike rasta, čimbenike nekroze tumora i čimbenike rasta tumora. Također, dodatno ih dijelimo u pro-upalne i protu-upalne. Odnos pro-upalni i protu-upalni citokina je ključan za supresiju ili napredovanje tumora.

### **Čimbenici nekroze tumora (TNF)**

Prepoznajemo dva receptora za TNF koje označujemo s TNFR1 i TNFR2. TNFR1 se nalazi u velikom broju stanica i aktiviran je otopljenim oblikom TNF- $\alpha$ . Aktivirani TNFR1 oblik može poticati aktivnost drugih tvari uključenih u oslobađanje molekula poput IL1, IL6, kemokina, adhezijskih molekula, ciklooksigenaza-2 (COX-2) i metaloproteinaza (MMP). Receptor TNFR1 aktivacijom RIP3 proteina može dovesti do nastanka nekroze. U najvećoj mjeri nalazimo ga u hematopoetskim stanicama. TNFR2 aktivira različite upalne posrednike i čimbenike rasta koji mogu dovesti do otpuštanja tvari uključenih u negativnu regulaciju apoptoze.



TNF- $\alpha$  može dovesti do stanične transformacije aktivacijom signalnih puteva protein kinaza aktiviranih mitogenima (MAPK, od engl. *Mitogen-activated protein kinase*) i JNK (engl. *c-Jun N-terminal kinases*), kao što može dovesti i do proliferacije stanica i poticanja napredovanja tumora. Ima funkciju u fosforilaciji proteina pri procesu indukcije tumora. TNF- $\alpha$  djeluje u svojstvu endogenog „promotora“ u kemijskoj karcinogenezi.

### **Interleukini**

IL-1 sudionik je upalnog procesa a luče ga makrofagi. IL-1 $\alpha$  djeluje u unutrašnjosti stanicea IL-1 $\beta$  se izlučuje izvan stanice. Tumorske stanice mogu direktno proizvoditi IL-1 i mogu na to poticati stanice unutar mikrookoliša tumora. Ovo dovodi do proliferacije stanica raka i do nakupljanja dodatnih mutacija koje pospješuju i potiču invazivnost tih stanica.

IL-6 proizvode makrofagi i monociti pri akutnim upalama, dok pri kroničnim upalama to čine T-stanice. Receptor za IL-6 jest ILR-6 kojega nalazimo na velikom broju stanica. Vezanjem za ILR-6 dolazi do aktivacije JAK1 (engl. *JanusKinase 1*), koji posljedično aktiviraju STAT3. Ovaj lanac dovodi do napredovanja tumora, diferencijacije i neaktivnosti apoptoze. Postoji velik broj vrsta raka koje ovise o IL-6, posebice rak pluća, rak dojke i rak jetre. U navedenim vrstama raka otkrivena je velika koncentracija IL-6.

### **Kemokini**

Kemokini su uključeni u imunosne reakcije i odgovor na zarazne bolesti, kao i u metastaziranje raka. Kemokine razvrstavamo na temelju njihove molekularne strukture, i to na CXC, CC, C i CX3C. Kemokini mogu djelovati preko leukocita koji pospješuju rast i angiogenezu tumora. Također, mogu djelovati direktno na stanice tumora. Aktivacija kemokinih receptora dovodi do proliferacije i inhibicije apoptoze.

a) IL-8 ima višestruku ulogu u promicanju razvoja i napredovanja tumora. Aktivacijom AKT-PI3K i ERK puta (engl. *Extracellular-signal-regulated kinase*) dolazi do proliferacije, invazije i preživljavanja tumora. Receptori za IL-8 jesu CXCR1 i CXCR2. Povećanim otpuštanjem ovih molekula dolazi do progresije i metastaziranja raka debelog crijeva. IL-8 je također povezan s rakom jetre, rakom prostate, rakom pluća i rakom jajnika.

### **Čimbenici rasta tumora (TGF)**

Čimbenici rasta tumora uključeni su u regulaciju staničnih ciklusa, poput stanične proliferacije, diferencijacije i adhezije, ali također i u održavanje staničnog mikrokoliša. Ovim funkcijama TGF sprječava prelazak tumora u maligni oblik. Stanice raka mogu utjecati na djelovanje TGF- $\beta$ , tako da induciraju mutaciju njihovih receptora ili inhibiciju tumor supresorskih učinaka TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  aktivni dimer signalizaciju postiže povezujući dva para receptora serin/treoninkinaze, koji su poznati kao tip1 i tip2 receptori. Vezanjem TGF- $\beta$ , tip2 receptori fosforiliraju i aktiviraju tip1 receptore, koji onda promiču signal fosforilirajući SMAD transkripcijski čimbenik. SMAD su unutarstanični proteini koji prenose izvanstanične signale od liganada TGF- $\beta$  u jezgru gdje aktiviraju nizvodnu genetsku transkripciju. TGF- $\beta$  može inhibirati napredovanje G1 faze staničnog ciklusa, ali stanice raka mogu „naučiti“ izbjegavati citostatske učinke TGF- $\beta$ .

TGF- $\beta$  izlučuju stanice raka, mijeloidne stanice i limfociti. TGF- $\beta$  djeluje kao snažan pokretač progresije raka kroz indukciju epitelno-mezenhimske tranzicije (EMT), u kojem epitelne stanice stječu mezenhimalni fenotip, što dovodi do povećane pokretljivosti i invazije.

### **Čimbenici transkripcije**

Čimbenici transkripcije su prisutni u svim eukariotskim stanicama. Oni se vežu za RNA-polimerazu, utječući na sintezu primarnog transkripta. Dijelimo ih na konstituense i regulatore, a zatim dodatno na čimbenike razvoja i čimbenike ovisne o signalu.

NF- $\kappa$ B (engl. *Nuclear factor kappa B*) su u neaktivnom obliku prisutni u stanicama, te ne zahtjevaju druge proteine za aktivaciju. NF- $\kappa$ B dijelimo dalje u: 1) NF- $\kappa$ B1 (p50/p105), NF- $\kappa$ B2 (p52/p100) i 2) RelA (p65), RelB (p68), c-Rel (p75). Zajedničko svojstvo navedenih oblika jest to da sadržavaju Rel homolognu domenu (engl. *Rel homology domain*) na N-terminalnom kraju. RelA, RelB i cRel imaju transkripcijske domene na C-terminalnom kraju, u razlici spram p50 i p52 koji su represori transkripcije. NF- $\kappa$ B se nalaze u citoplazmi vezani za I $\kappa$ B (inhibitor NF- $\kappa$ B), a njihovo aktiviranje otpočinje razgradnjom tog kompleksa i unošenjem p50/p65 u jezgru stanice. Postoji više signalnih puteva NF- $\kappa$ B, od kojih je jedan klasični put aktivacije NF- $\kappa$ B.

Kinaza I $\kappa$ B (IKK) utječe na aktivnost NF- $\kappa$ B. Aktivacijom kinaze dolazi do fosforiliranja I $\kappa$ B pri čemu se on degradira, a NF- $\kappa$ B se oslobađa iz kompleksa. NF- $\kappa$ B zatim odlazi u jezgru stanice gdje onda dolazi do transkripcije specifičnih pro-upalnih gena (Slika

3). NF- $\kappa$ B može djelovati u održavanju i pojačavanju upalnog odgovora te je prisutan u kroničnim upalama kao što su sepsa, gastritis, astma, psorijaza i dr. Postoji mnoštvo veza između NF- $\kappa$ B i razvoja raka. Neke od ovih jesu transformacija normalnih stanica u MM (maligne) stanice koje su povezane s VEGF aktiviranim od NF- $\kappa$ B, prekomjerna ekspresija ciklina D1 koji je kontroliran od NF- $\kappa$ B (u karcinomu dojke) i dr.

### **STAT (aktivatori transkripcije)**

STAT (engl. *Signal transducer and activator protein 1*) molekule nalazimo inaktivirane u citoplazmi. Ove molekule se aktiviraju fosforilacijom tirozinskog ostatka. Dijelimo ih na STAT1-STAT6, STAT5A i STAT5B. STAT sadrže dimerizacijsku i aktivacijsku domenu na DNA molekuli. C-terminalni dio STAT-a ima više bitnih domena koje imaju učešća u njegovoj aktivaciji. Fosforilacijom serinskih ostataka u C-terminalnom kraju dolazi do maksimalne transkripcijske aktivnosti. Aktivacija se odvija preko citokinskih receptora fosforilacijom JAK obitelji tirozin-kinaze. Nakon vezanja na STAT, STAT odlazi u jezgru i tamo dovodi do transkripcije ciljanih gena uključenih u preživljavanje stanice, proliferaciju i metastaziranje. Na aktivaciju STAT-a utječe mnoštvo posrednika koje nalazimo u tumorskom mikrookolišu, kao što su citokinini (IL-6, članovi EGF-a, VEGF i dr.) i onkogeni proteini Scr i Ras. STAT, vezanjem za kompleks NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B, može aktivirati NF- $\kappa$ B i olakšati njegovo premještanje u jezgru stanice.

STAT igra bitnu ulogu u preživljavanju i proliferaciji stanica tako što kontrolira ekspresiju specifičnih gena poput c-Myc, Mcl1, CyclinD i Bcl-2. Nadalje, aktivacija STAT-a može dovesti do supresije anti-tumorske imunosti te može utjecati na diferencijaciju i mobilizaciju mijeloidnih stanica i TAM-ova.

## **5. Stanica tumora**

Tumorska stanica se neobuzdano, nesvrhovito i auto-imuno dijeli, pritom stvarajući nakupinu mutiranih stanica koja se naziva neoplazma, odnosno tumor. Nastanak tumora jest proces koji se sastoji iz dva razvojna koraka. To su inicijacija tumora (genetičke promjene koje uzrokuju nenormalnu proliferaciju jedne stanice stvarajući veliki broj nenormalno rastućih i proliferirajućih klonova) i progresija tumora (stvaranjem dodatnih mutacija). Na

opisani način nastaje tumor. Tumor se sastoji od mnoštva heterogenih stanica nastalih brojnim mutacijama.

Mutacije su u najvećem broju slučajeva povezane s genima uključenima u kontrolu staničnog ciklusa i preživljavanja stanica. Do oštećenja DNA može doći i posredstvom NO koji utječe na post-translacijske modifikacije gena supresora tumora p53 i Rb. Jedan od glavnih supresora tumora jest gen p53. Produkt ovog gena igra ključnu ulogu u napredovanju staničnog ciklusa i apoptozi.

U normalnim stanicama DNA oštećenje, koje nije moguće popraviti, inducira apoptozu radi održavanja homeostaze tijela. Ukoliko je p53 nefunkcionalan u stanicama u kojima je došlo do oštećenja DNA posredstvom različitih tvari, te stanice ne odlaze u programiranu smrt, te se nastavljaju dijeliti. Osim što dovodi do apoptoze, p53 utječe na zaustavljanje staničnog ciklusa u G1 fazi, ne dozvoljavajući da se oštećena DNA umnožava.

## **6. Angiogeneza**

Angiogeneza je proces kojim dolazi do stvaranja krvnih žila iz onih već postojećih, a igra bitnu ulogu u metastaziranju raka. Bitna je kod solidnih tumora jer je za njihov rast potreban kisik. Angiogeneza je kontrolirana ravnotežom između angiogenih i protu-angiogenih regulatora. U početnim stadijima raka ne dolazi do procesa angiogeneze, ali njegovim rastom, a time i sve većim potrebama za kisikom, dolazi do aktivacije procesa angiogeneze. Posrednike angiogeneze mogu izlučivati tumorske stanice ili stanice povezane s tumorima. Postoji mnoštvo angiogenih posrednika poput čimbenika rasta, citokina, kemokina, adhezijskih molekula i dr., a jedan od najbitnijih je VEGF. Djelovanjem angiogenih čimbenika izlučenih iz tumorskih stanice dolazi do proliferacije endotelnih stanica. Njihovom migracijom i ispuštanjem proteolitičkih enzima razgrađuje se bazalna membrana krvnih žila, te dolazi do prekidanja međustaničnog doticaja endotelnih stanica djelovanjem aktivirajućeg čimbenik aplazmogena. Naposljetku, dolazi do izgradnje propusnih i nasumično povezanih krvnih žila (Slika 2). Njihovim se formiranjem omogućuje migriranje tumorskih stanica u cirkulaciju i metastaziranje.

## 7. Metastaziranje tumora

Većina malignih tumora ima potencijal metastaziranja. Ovaj potencijal se razvija otkidanjem tumorske stanice iz primarnog tumora, prelaženjem u krvotok i limfne žile, te putovanjem na mjesto na kojemu prolifera i uspostavlja novu koloniju. Ti tumori se nazivaju sekundarnim ili metastatskim tumorima. Da bi došlo do metastaziranja tumorskih stanica, one prvenstveno moraju steći migracijski fenotip, što se postiže lučenjem angiogenih čimbenika od strane TAM i MDSC.

Prva faza u metastaziranju jest pretvorba epitela u mezenhim (EMT) aktivacijom puteva STAT i NF $\kappa$ B, i izlučivanjem citokina. U drugom koraku, tumorske stanice prelaze u krvne i limfne žile. Kemokini imaju učinak u njihovoj migraciji, dok TNF i PGE2 utječu na propusnost žila. Primarni tumor, također, posredstvom citokin može utjecati na mikrookoliš tkiva u koje odlaze tumorske stanice, čineći ga sličnim primarnom tumoru.

## 8. Oblici liječenja i terapije

Aktivacijom NF- $\kappa$ B pokrenuti su stanični procesi povezani s razvojem i napretkom tumora. Liječenja su uglavnom organizirana oko IKK inhibitora, koji vezanjem u kompleks s NF- $\kappa$ B inaktivira ovaj transkripcijski čimbenik. Jedan od inhibitora aktivacije NF- $\kappa$ B je kurkumin izoliran iz korijena kurkume (lat. *Curcuma longa*). Mehanizam djelovanja ovog inhibitora temelji se na inaktivaciji TNF- $\alpha$ , do koje dolazi inhibicijom kompleksa IKK, te inhibicijom AKT signalnog puta. Kurkumin u raku dojke inhibira Cx $\kappa$  kemokine i ligande CxCL-1 i CxCL-2, sprječavajući stjecanje metastatskog potencijala stanica raka.

Pintol je lijek koji djeluje protu-tumorski putem inhibicije aktivacije NF- $\kappa$ B preko kanonskog puta. Također, pintol djeluje na translokaciju p53 u jezgru, te povećava apoptozu u stanicama. Postoji mnoštvo biljnih derivata koji na sličan način djeluju, a od kojih su neki koronaridin D, partenolid djeluje ciljano, na matične stanice raka ili progenitorske stanice karcinoma, evodiamin i dr.

Makrofagi igraju ključnu ulogu u razvoju raka polarizacijom u TAM-ove. Ciljano liječenje raka posredstvom makrofaga usmjereno je na sprječavanje njihovog novačenja u tumor,

diferencijacije u TAM, te pretvaranja M1 u M2 fenotip. Ciljane terapije koje sprječavaju premještanje makrofaga u tumore, djeluju preko signalizacijske osi CCL2/CCR2 i CSF/CSFR. Neki od protu-tumorskih spojeva su bindarit koji sprječava infiltraciju makrofaga i izlučivanje CCL<sub>2</sub> u tumorima, trabectedin djeluje citotoksično na makrofage pridružene tumoru, te siltuksimabi mnogi drugi. Na aktivaciju TAM-ova u mikrookolišu tumora snažan utjecaj ima aktivacija CSF/CSFR signala. Inhibicijom signala moguće je spriječiti infiltraciju TAM-a u tumoru, te povećati osjetljivost na kemoterapiju. Obrat M2 fenotipa u M1 fenotip također ima potencijalnog učesća u liječenju raka. U ovom preusmjeravanju su uključeni enzimi SHIP1 (engl. *SH-2 containing inositol 5' polyphosphatase 1*) i TLR (engl. *Toll-like receptor*) koji potiču navedenu pretvorbu. Također, bitni su i mnogi diterpeni izolirani iz biljaka, jer imaju udjela u poticanju makrofaga na lučenje NO, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , koji na tumore imaju citotoksični učinak.

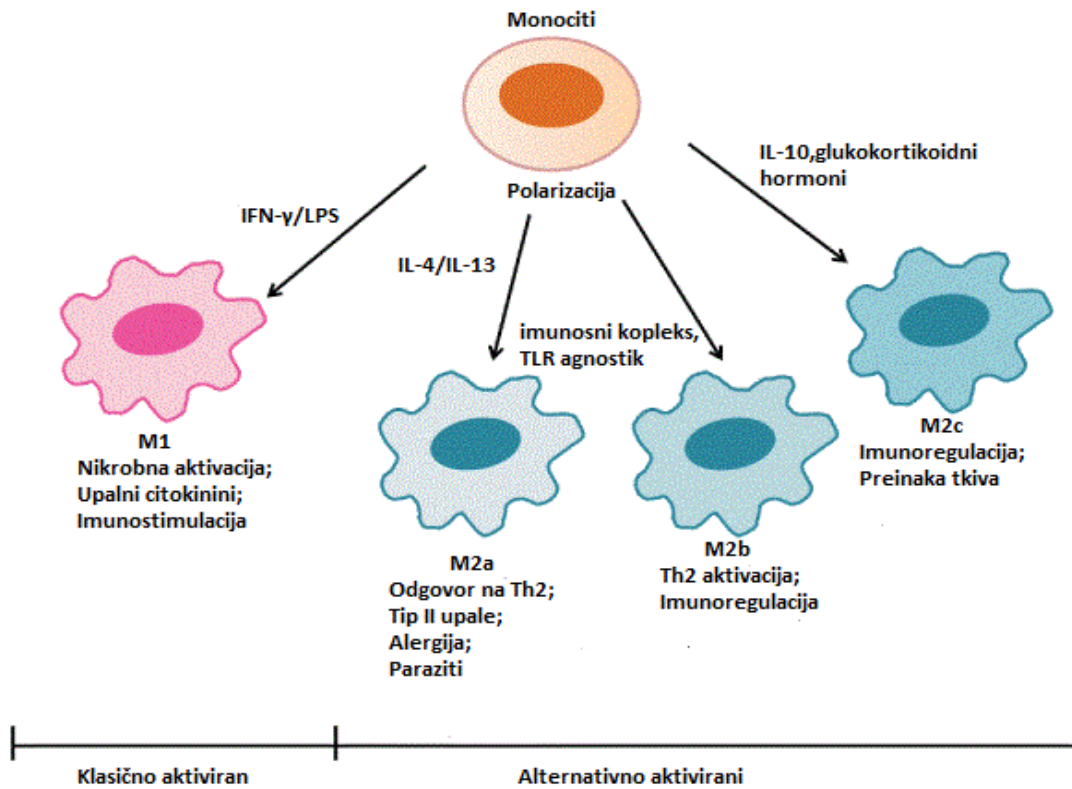
Protu-upalne lijekove koji se koriste u liječenju raka dijelimo u nesteroidne protu-upalne lijekove (NSAID), steroidne protu-upalne lijekove i statine. NSAID inhibira djelovanje prostaglandin E2 (PGE2) i COX-metabolita koji pospješuju izbjegavanje protu-tumorske imunostii omogućuju napredak tumora. Steroidni protu-upalni lijekovi, poput deksametazona, imaju učinak uvećavanja osjetljivosti stanica tumora na Venetociaks. U borbi protiv tumora najbolje je kombinirati različite oblike terapije.

Iako su navedene ciljane terapije znatno poboljšale izgleda za uspješnost u liječenju raka i za preživljavanje pacijenata, tumorske stanice su razvile različite mehanizme izbjegavanja terapijskih učinaka. Temeljem navedenog možemo zaključiti da prevencija nastanka raka je najbolji učinak, posebice smanjenim izlaganjem karcinogenim tvarima (npr. zračenje, duhanski dim i dr.), ranim otkrivanjem raka, te sprječavanjem metastaziranja, koje najčešće dovodi do smrti oboljelih.

## 9. Zaključak

Upalni procesi su povezani s nastankom i napredovanjem raka. Upalni procesi, ukoliko su kratkotrajni, nisu opasni za organizam, štoviše, mogu imati i terapijski učinak, no s intenziviranjem upale i prelaskom u kronične oblike, stvara se okoliš pogodan za formiranje, širenje i rast tumora u tijelu. Zbog višestrukosti odnosa koje možemo uspostaviti u

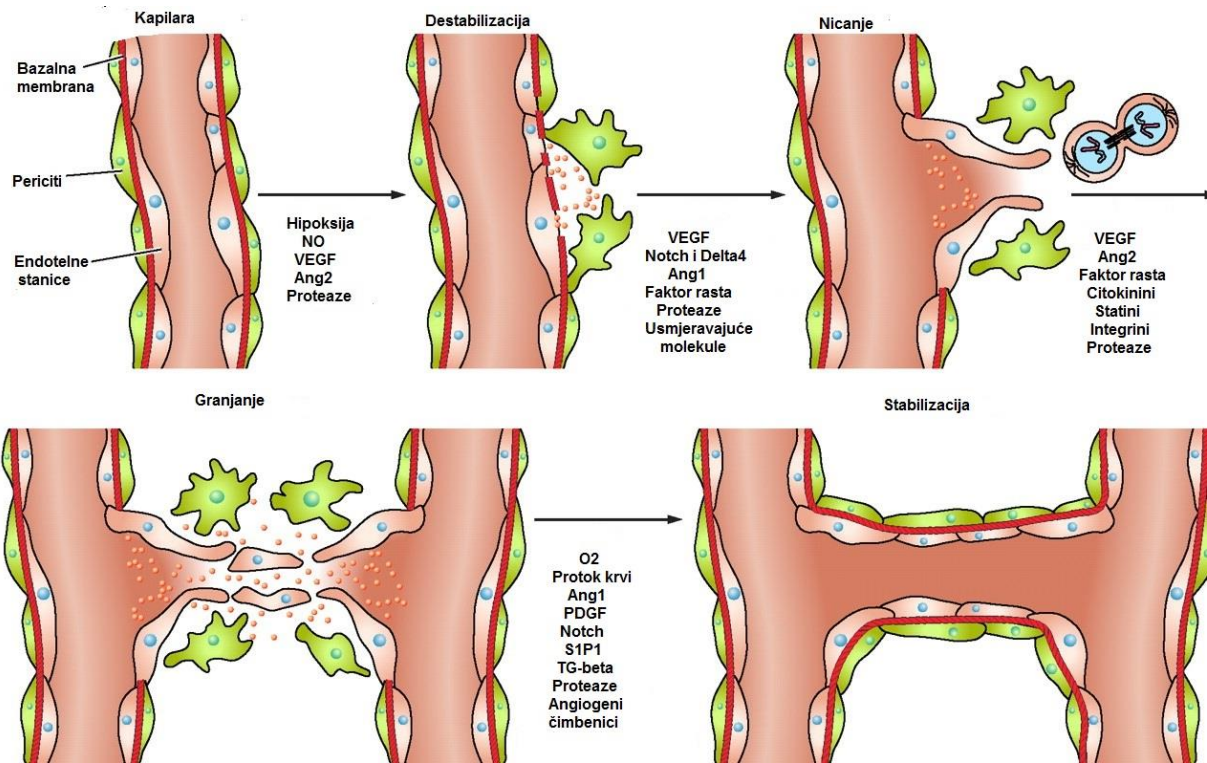
međudjelovanju upale i tumora, postoji više pristupa liječenju, ali višestruka primjena različitih oblika terapije postiže najbolji učinak. S obzirom na činjenicu da tumor „uči“, liječenje raka zasigurno će ostati izazov znanstvenicima nove generacije.



Slika 1. Polarizacija makrofaga iz monocita posredstvom različitih citokinina.

(Preuzeto i prilagođeno iz:

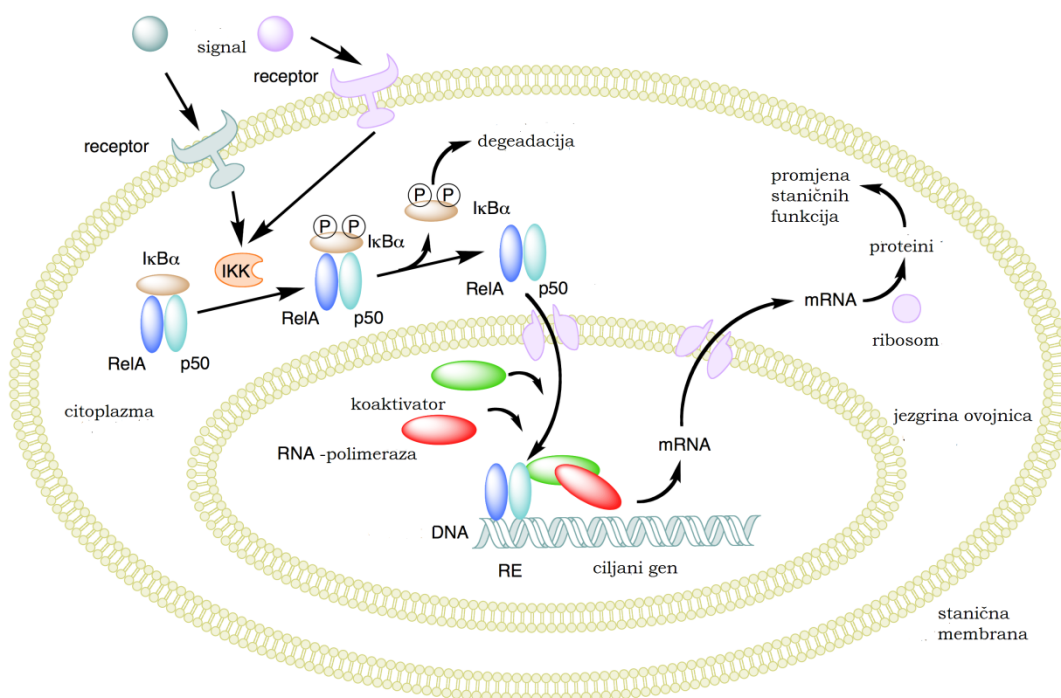
[http://en.wikipedia.org/wiki/NF%CE%BAB#/media/File:NFKB\\_mechanism\\_of\\_action.png](http://en.wikipedia.org/wiki/NF%CE%BAB#/media/File:NFKB_mechanism_of_action.png))



Slika 2. Proces angiogeneze koji se događa posredstvom angiogenih čimbenika koji dovode do migracije endotelne stanice. Njihovom migracijom i djelovanjem proteolitičkih enzima razgrađuje se bazalna membrana, zatim dolazi do formiranja novih krvnih žila, a time i krvi bogate kisikom.

(Preuzeto i prilagođeno iz: <http://physrev.physiology.org/content/89/4/1177>)





Slika 3. Kanonski put signalizacije NF- $\kappa$ B pri kojemu dolazi do razaranja kompleksa NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B, te oslobađanja p50 i p65 dimera NF- $\kappa$ B. Dimeri odlaze u jezgru i utječu na transkripciju specifičnih gena koji dovode do različitih staničnih učinaka.

(Preuzeto i prilagođeno iz: <https://www.omicsonline.org/open-access/macrophage-polarization-in-chagas-disease-2155-9899-1000317.php?aid=51835>)

## 11. Literatura

1. Andreis, I., Batinić, D., Čulo, F., Grčević, D., Lukinović-Škudar, V., Marušić, M., Taradi, M., Višnjic, D. (2010) *Imunologija*, 7. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb.
2. Vendramini-Costa, BD., Carvalho, EJ. (2012). Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Current pharmaceutical design*, 18(26), 3831-3852.
3. Fridlender, Z. G., Sun, J., Kim, S., Kapoor, V., Cheng, G., Ling, L., Albelda, S. M. (2009). Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- $\beta$ : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer cell*, 16(3), 183-194.

4. Zhang, Q., Zhu, B., Li, Y. (2017). Resolution of Cancer-Promoting Inflammation: A New Approach for Anticancer Therapy. *Frontiers in Immunology*, 8, 1-11.
5. Chanmee, T., Ontong, P., Konno, K., Itano, N. (2014). Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers*, 6(3), 1670-1690.
6. Cooper G. M., Hausman R. E. (2010). Stanica, 5. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb
7. DiDonato, J. A., Mercurio, F., Karin, M. (2012). NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer. *Immunological reviews*, 246(1), 379-400.
8. Ono, M. (2008). Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer science*, 99(8), 1501-1506.
9. Rhee, I. (2016). Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Archives of pharmacological research*, 39(11), 1588-1596.
10. Sethi, G., Shanmugam, M. K., Ramachandran, L., Kumar, A. P., & Tergaonkar, V. (2012). Multifaceted link between cancer and inflammation. *Bioscience reports*, 32(1), 1-15.
11. Tariq, M., Zhang, J., Liang, G., Ding, L., He, Q., Yang, B. (2017). Macrophage Polarization: Anti-Cancer Strategies to Target Tumor-Associated Macrophage in Breast Cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 188(9), 2484-2501.
12. Zubair, H., Azim, S., Ahmad, A., Khan, M. A., Patel, G. K., Singh, S., & Singh, A. P. (2017). Cancer chemoprevention by phytochemical: nature's healing touch. *Molecules*, 22(3), 395.
13. Wilczynski, J., Duechler, M., & Czyz, M. (2011). Targeting NF- $\kappa$ B and HIF-1 pathways for the treatment of cancer: part I. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 59(4), 289-299.

**Izvori slika:**

14.

[http://en.wikipedia.org/wiki/NF%CE%BAB#/media/File:NFKB\\_mechanism\\_of\\_action.png](http://en.wikipedia.org/wiki/NF%CE%BAB#/media/File:NFKB_mechanism_of_action.png), pristupljeno 12.07.2017.

15.

<http://physrev.physiology.org/content/89/4/1177>, pristupljeno 12.07.2017.

16.

<https://www.omicsonline.org/open-access/macrophage-polarization-in-chagas-disease-2155-9899-1000317.php?aid=51835>, pristupljeno 12.07.2017.

## **Sažetak**

Zadaća ovoga rada jest opisati okoliš pogodan za nastanak tumora, čiji je nezaobilazan dio imunski sustav, bilo kao čimbenik onemogućavanja, usporavanja i dokidanja ili kao čimbenik poticanja rasta tumora. U čitavom nizu imunskih stanica, poput neutrofila, makrofaga i limfocita, uočena su svojstva koja potiču rast i pogoršavanje mikrookoliša pogodnog za rast tumora. Preko imunskih stanica otpušteni posrednici (citokini, kemokini, transkripcijski čimbenici i dr.), u teškim upalnim oblicima mogu se pretvoriti u sudionike procesa karcinogeneze. Izlučeni posrednici mogu djelovati dvojako kao čimbenici supresije, odnosno čimbenici progresije u imunskom nadzoru tumora. U ovom radu dat je pregled osnovnih značajki upale i nastanka tumora, te najnovija saznanja o ulozi imunskog sustava u nastanku i razvoju upale, te njegove uloge u razvoju i metastaziranju stanica tumora. U radu će također biti dat pregled brojnih terapijski metoda u supresiji rasta tumora.

## **Summary**

The task of this paper is to describe an environment suitable for the tumor formation, the unavoidable part of which is an immune system, either as a disabling factor, slowing down and suppressing, or as a cause for tumor growth. In a large number of immune cells, such as neutrophils, macrophages and lymphocytes, as is observed, we find attributes that support growth of tumor and aggravation of tumor symptoms. Mediators released via immune cells (cytokines, chemokines, transcription factors etc.), in severe cases of inflammation, can be transformed into participants in the process of cancerogenesis. Excreted mediators can also be

factors of suppression, i.e., they act twofold - as a factors of progression or regression in immunosurveillance of tumor. This paper gives an overview of the essential features of inflammation and tumor formation and the latest knowledge of the role of the immune system in the emergence and development of inflammation, as well as the role of inflammation in the development and metastasis of tumor cells. The paper will also provide a review of numerous therapeutic methods in suppressing tumor growth.