

Zánětlivá reakce a její význam v průběhu nádorového procesu

D. Hlávková¹, O. Kopecký^{2,3}, Š. Lukešová^{2,3}

¹ Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc.

² Oddělení klinické imunologie a alergologie Oblastní nemocnice Náchod, a.s., přednosta doc. MUDr. Otakar Kopecký, CSc.

³ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Předkládaný článek podává základní charakteristiky vzniku a průběhu zánětlivé reakce, která je významným adaptačním mechanismem organismu na působení různých škodlivin vnějšího i vnitřního prostředí. Hlavní pozornost je zaměřena na úlohu imunitního systému v průběhu zánětlivé reakce. Podrobně se zabývá přítomností a významem zánětlivé reakce v nádorovém prostředí. Podává stručnou informaci o imunitních mechanismech protinádorové obrany. Charakterizuje podíl zánětlivé reakce na vzniku, rozvoji a progresi nádorového onemocnění.

Klíčová slova: zánětlivá reakce – imunitní systém – protinádorová imunita – nádorové mikroprostředí – cytokiny – chemokiny

Inflammatory reaction and its importance in the course of tumour process

Summary: This article gives basic information about the formation and the course of the inflammatory reaction, which is the important adaptation mechanism of the organism on the various external and internal injurants. The main attention is fixated on the role of the immune system in the course of the inflammatory reaction. It deals with the presence and the sense of the inflammatory reaction in the tumour environment in more detail. It gives the short information about the mechanisms of the antitumour defence. The influence of the inflammatory reaction on the genesis, the course and the progression of the tumour disease is discussed in the third chapter.

Key words: inflammatory reaction – immune system – antitumour immunity – tumour microenvironment – cytokines – chemokines

Úvod

Zánětlivý proces je obrannou reakcí organismu na působení škodlivých podnětů z vnějšího i vnitřního prostředí. Na jeho vzniku a rozvoji se podílí řada tělních soustav s ústředním postavením imunitního systému. Zánětlivá reakce je charakterizována postupným zapojováním jednotlivých buněčných typů a její průběh lze rozdělit do 3 fází – iniciační, vrcholné a reparační. Cílem zánětlivé reakce je vyloučení škodlivin a reparace poškozené tkáně. Průběh zánětlivé reakce však nemusí být čistě ochranný. V případě její abnormální regulace může být příčinou řady závažných stavů včetně nádorového bujení. Přítomnost zánětlivé reakce v nádorové tkáni je častým nálezem. Buňky zánětlivého infiltrátu nádoru mohou pod vlivem nádorového mikroprostředí ztrácet svou původní ochrannou protinádorovou funkci, a naopak produkovat řadu biologicky aktivních látek (cytokinů, chemokinů, růstových fak-

torů) mohou podporovat růst a šíření nádoru.

Charakteristika zánětlivé reakce

Zánět je komplexní adaptační reakce organismu vyvolaná působením poškozujících faktorů vnějšího či vnitřního prostředí a směřuje k udržení homeostázy a vyloučení vyvolávajících noxy. Na rozvoji zánětlivé reakce se rozhodující měrou podílí imunitní systém, ale i systémy jiné, jako koagulační a fibrinolytický, neuroendokrinní a další. Zánětlivá reakce je charakterizovaná četnými adaptačními změnami organismu. Přejít od reakcí anaboličkových ke kataboličkým má za cíl získání energie a elementárních stavebních kamenů pro syntézu buněčných i nebuněčných složek účastnících se zánětlivé reakce. Změna spektra produkovaných bílkovin se odráží v elektroforetickém záznamu. Syntéza některých bílkovin narůstá, jiných klesá. K tzv. pozitivním reaktantům akutní fáze, jejichž pro-

dukce v průběhu zánětu vzrůstá, patří: C-reaktivní protein, sérový amyloid A, α_1 -antitrypsin, α_2 -makroglobulin, fibrinogen, ceruloplazmin, haptoglobin, C3 složka komplementu, gamaglobuliny. Naopak tzv. negativní reaktanty akutní fáze, jejichž tvorba klesá, jsou: albumin, prealbumin, transferin. Výsledně zaznamenáváme zvýšení frakce α_1 -globulinů, podmíněné zejména nárůstem α_1 -antitrypsinu, a zvýšení frakce α_2 -globulinů způsobené vzrůstem hladiny haptoglobinu a ceruloplazminu [1]. Zánětlivá reakce je obvykle spojena s nárůstem absolutního počtu leukocytů periferní krve, diferenciální krevní obraz je charakterizován granulocytózou se zvýšeným zastoupením nezralých forem. Relativní i absolutní lymfocytóza bývá spjata s virovou infekcí, dále do obrazu zánětlivé reakce zapadají trombocytóza, ale i trombocytopenie a anémie. Významný vliv na průběh zánětlivé reakce má rovněž neuroendokrinní systém aktivací osy hypotala-

mus-hypofýza-nadledviny se zvýšenou produkcí kortikoidů a katecholaminů [2]. Ke klinickým projevům zánětlivé reakce patří zvýšená tělesná teplota, celková únava, nevěle, spavost.

Ústřední postavení v průběhu zánětlivé reakce zaujímá imunitní systém. Nutno říci, že jeho působení není výlučně pozitivní, ale bývá vždy spojeno s jistou mírou poškození vlastních struktur. Imunitní systém v sobě může nést mimořádně poškozující potenciál v případě jeho abnormálních regulací, které se uplatňují v řadě imunopatologických stavů. Kromě všech buněčných a humorálních komponent imunitního systému se zánětlivé reakce bezprostředně účastní i další buněčné typy, jako je endotelie, fibroblasty, keratinocyty, buňky hladké svaloviny, trombocyty, epitele a další [2]. Významnou roli sehrává rovněž mezibuněčný prostor a jeho struktury. Tento prostor je místem, kde zánětlivá reakce probíhá a kam musí buňky imunitního systému vycestovat z cévního řečiště. Prostup přes cévní endotel je vícestupňový proces. Na počátku dochází ke zpomalení pohybu leukocytů tzv. rollingem, což je otáčivý pohyb leukocytů po endoteliích, zprostředkovaný zejména adhezní interakcí typu selektin – cukerný zbytek. Ve druhé fázi je leukocyt pevně připoután k endotelu, a to interakcí mezi integrinovými a imunoglobulinovými adhezními molekulami. Poté následuje prostup leukocytu přes cévní endotel [3].

Průběh zánětlivé reakce je charakterizován postupným zapojováním jednotlivých buněčných typů a můžeme ho rozčlenit do 3 fází – iniciační, vrcholná a reparační.

Iniciační fáze nastupuje bezprostředně po působení škodlivého podnětu. Probíhá řádově v hodinách s dominující přirozenou imunitou. Je rovněž spojena s aktivací koagulačního a fibrinolytického systému, při níž se uvolňuje velké množství biologicky aktivních látek (cytokinů, růstových faktorů, chemokinů). S odstupem

24 hod od vzniku poškození představují 50% všech buněčných elementů neutrofilní granulocyty, které se do místa poškození dostávají vlivem chemoatraktantů – trombin, fibrin a fibrin-degradační produkty, štěpné produkty komplementu, leukotrieny, chemoatraktanty exogenního původu (např. N-formyloligopeptidy bakterií), PDGF β , NAP2, GRO α , ENA-78, IL-8 [4]. Na počátku jsou hlavním zdrojem chemokinů aktivované trombocyty, později další buněčné typy. Přibližně za dalších 24 hod začne počet neutrofilů klesat a následuje zvýšená migrace buněk monocytomakrofágové linie. K hlavním chemokinům této buněčné populace patří RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3. Chemotaxe je rovněž podmíněna změnami adhezních vlastností migrujících buněk a endotelií vlivem řady cytokinů. Po aktivaci jsou makrofágy hlavním zdrojem růstových faktorů a cytokinů (TGF β , PDGF, bFGF, TGF α , IGF I, IGF II, TNF α , IL-1) [3]. Buněčné komponenty přirozené imunity jsou představovány zmíněnými fagocytárními elementy (granulocyty a makrofágy), dále dendritickými buňkami [5], mastocyty (jako významný zdroj prozánětlivých cytokinů, histaminu, proteináz, lipidových mediátorů zánětu) [3] a přirozené cytotoxickými NK a NKT buňkami [6]. Nejvýznamnější humorální komponentou přirozené imunity je komplementový systém [2]. Humorální a buněčné složky přirozené imunity jsou schopny v místě zánětlivé reakce okamžitě identifikovat nebezpečné podněty exogenního i endogenního původu prostřednictvím solubilních či membránově vázaných receptorů [2]. Výsledkem iniciační fáze zánětlivé reakce je výrazná amplifikace imunitní odpovědi a zesílený přepis genů kódujících prozánětlivé cytokiny (zejména IL-1, IL-6, TNF α), chemokiny a bílkoviny regulující buněčný cyklus.

Vrcholná fáze zánětlivé reakce probíhá řádově dny a dominuje při ní specifická imunita. K rozvoji specifické imunity dochází v sekundárních

lymfatických orgánech, kam migrují buňky přirozené imunity (hlavně dendritické buňky a makrofágy) s navázaným antigenem, který prezentují T-lymfocytům za účasti molekul HLA I. a II. třídy [7]. Tato reakce je podmíněna řadou adhezních, akcesorních a kostimulačních interakcí mezi antigen prezentující buňkou a T-lymfocylem. K rozvoji specifické buněčné imunity je nezbytné optimální cytokinové mikroprostředí. Současně s aktivací T-lymfocytů jsou aktivovány také B-lymfocyty s výsledným rozvojem specifické humorální imunity. Zhruba po 14 dnech od poškození se v místě zánětlivé reakce stávají dominantní populací právě lymfocyty, které sem migrují pod vlivem řady chemokinů (IP-10, MCP-1, Mig, MDC) [8–10]. Výsledkem této fáze zánětu je eliminace škodliviny a vytvoření imunologické paměti. Po dokončení obranné reakce dochází k útlumu proliferace T- a B-lymfocytů a již nadbytečné buňky specifické i přirozené imunity hynou apoptózou [2].

Poslední fází zánětlivé reakce je **reparace**, jejímž cílem je obnovení tkáňové integrity. V průběhu zánětlivé reakce pronikají buňky imunitního systému do místa poškození za cenu rozrušení mezibuněčné hmoty. K tomu jim slouží proteolytické enzymy produkované samotnými migrujícími buňkami, ale i fibroblasty a dalšími buněčnými typy [11]. K nejdůležitějším proteolytickým enzymům patří serinové proteinázy, matrixové metaloproteinázy, dále cysteinové a aspartové proteinázy. Biologické účinky proteináz jsou rozsáhlé, proto musí existovat jejich přirozené inhibitory [12]. Rozkladem mezibuněčné hmoty dochází také k uvolnění řady cytokinů, které jsou na struktury mezibuněčné hmoty vázány. Na reparaci tkání se podílí jak složky imunitního systému, tak další buněčné elementy, zejména fibroblasty a endotelie. Podstatou reparace je obnova mezibuněčné hmoty a cévního zásobení. Doba reparační fáze se pohybuje řádově v týdnech [2,13].

Mezibuněčná hmota tvoří podpůrnou tkáň pro buněčné elementy, které se k ní poutají prostřednictvím adhezních molekul. Je tvořena rozmanitými makromolekulami, z nichž nejpočetnější je skupina kolagenů a skupina proteoglykanů s navázanými nevětvěnými cukernými řetězci označovanými jako glykozaminoglykany. K méně početným patří elastin, laminin a fibronectin. Hlavním zdrojem molekul mezibuněčné hmoty jsou fibroblasty. Nej důležitějším cytokinem stimulujícím syntetickou funkci fibroblastů je TGF β , dále IL-4, PDGF, EGF, trombin. Opačný efekt mají např. interferon γ či prostaglandin E₂, které stimulují degradační aktivity fibroblastů rozkládajících molekuly mezibuněčné hmoty [2].

Nedílnou součástí reparace je obnova cévního zásobení v procesu označovaném angiogeneze. Angiogeneze je pozitivně regulována zejména C-X-C chemokiny nesoucími ELR motiv (IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP2), dále VEGF a bFGF. K negativním regulátorům angiogeneze patří většina C-X-C chemokinů, které nenesou ELR motiv [14,15].

Nádorové bujení a mechanismy protinádorové obrany

Nádorové bujení je podmíněno akumulací genetických poruch v buňce, vedoucí k aktivaci buněčných protoonkogenů a inaktivaci antionkogenů. Samotná struktura DNA je velmi náchylná k poškození. Může docházet ke spontánní dezintegraci (hydrolyzou nukleotidů, deaminací) se vznikem zlomů a provázání uvnitř řetězce, k inzerci či deleci nukleotidů s výslednou změnou smyslu kodonu. Poškození DNA může vyvolávat řada činitelů endogenního či exogenního původu. Z endogenních příčin můžeme jmenovat přítomnost vrozených genetických poruch, dále působení látek vznikajících v průběhu buněčného metabolismu, např. reaktivní formy kyslíku. Jedná se o nestabilní molekuly s volnými elektrony, které iniciují oxidaci DNA. Z exogenních příčin je nutno jmenovat

vliv ionizujícího záření, vliv chemických kancerogenů a infekčních procesů. Poškození genetické výbavy v průběhu života je relativně častou událostí. Proto je existence řady fylogeneticky vysoce konzervovaných opravných systémů genetické informace nutná. Vyšší etáží protinádorové obrany je potom neporušený dohled imunitního systému. Je patrné, že četnost nádorových onemocnění roste s věkem, kdy se zvyšuje počet genetických poruch a slábnou funkce imunitního systému [16]. Dříve se předpokládalo, že ústřední úlohu v protinádorové imunitě hraje specifická buněčná cytotoxická reaktivita. Z dnešních poznatků však vyplývá, že nezastupitelnou roli má rovněž imunita přirozená. Nádorové buňky nesou na svých površích abnormálně sestavené mozaiky molekul, které jsou rozpoznávány receptory buněk přirozené imunity a solubilními složkami přirozené imunity [17]. Nádorové antigeny jsou v buňkách přirozené imunity (zejména v dendritických) zpracovány a poté předkládány ve vazbě na HLA molekuly ve vhodném cytokinovém mikrostředí a za účasti kostimulačních a adhezních interakcí specifickým T-lymfocytům [5,18,19]. Tyto interakce potom vedou k preferenčnímu vyžívání naivních TH0 T-lymfocytů, které se dosud nesetkaly s antigenem, do subpopulace TH1 T-lymfocytů, která je odpovědná za cytotoxickou specifickou buněčnou reaktivitu namířenou proti nádoru. Subpopulace TH1 T-lymfocytů vykazuje přímou nádor likvidující aktivitu prostřednictvím produkce perforinů a granzymů, indukci apoptózy. Produkci určitého spektra cytokinů (interferon γ , TNF α , IL-18, IP-10) tlumí aktivitu nádorového bujení např. cestou inhibice angiogeneze. Za selhávající protinádorovou imunitou stojí nedostatečnost jak složek přirozené, tak i specifické imunity [2]. Významnou součástí protinádorové imunity jsou NK buňky (přirozeně cytotoxické buňky), které identifikují nádorové buňky prostřednictvím rozmanitých receptorů. Přirozeně cytotoxické buňky

se podílejí na obraně proti nádorům regulačně i efektorově. Nádorové buňky jsou schopny identifikovat především zhodnocením míry exprese molekul HLA I. třídy. Změněná exprese HLA I. třídy je běžným znakem nádorových buněk [20]. Nádorová buňka je zníčena cytotoxickými mechanismy (perforiny, granzymy, indukci apoptózy). Přirozeně cytotoxické buňky jsou navíc významným zdrojem cytokinů s protinádorovým efektem (interferon γ , TNF α) [21]. Interferony (hlavně interferon γ) jsou molekuly produkované většinou jaderných buněk a mají antiproliferační, cytostatický a významný imunomodulační účinek. Zvyšují expresi HLA I. třídy na nádorových buňkách, a tím je zcitlivují k působení specifických cytotoxických T-lymfocytů, podporují účinnější zpracování a prezentaci nádorových antigenů, zvyšují celkovou zánětlivou aktivitu namířenou proti nádoru, stimulují fagocytární schopnosti makrofágů, neutrofilů, NK buňky, stimulují vyžívání T-lymfocytů do subpopulace TH1 a vyžívání dendritických buněk. Interferony se podílejí společně s řadou dalších cytokinů na indukci apoptózy [22,23]. V protinádorové imunitě se uplatňuje i vliv humorální specifické imunity, a to buď přímým protinádorovým účinkem protilátek, či zprostředkovaně např. mechanismem na protilátce závislé cytotoxicity – protilátka obaluje nádorovou buňku a přes receptor pro Fc fragment imunoglobulinu ji poutá k efektorové buňce s cytotoxickou reaktivitou [24,25].

Selhání těchto mechanismů může vést ke vzniku a rozvoji nádoru.

Podíl zánětlivé reakce na vzniku a rozvoji nádorového procesu

Přítomnost zánětlivé reakce v nádorovém prostředí je častým nálezem. Zánětlivá reakce může nádorovému procesu předcházet a významně se podílet na jeho vzniku a rozvoji nebo může být přítomností nádoru vyvolána. Při chronickém zánětlivém procesu je uvolňována řada biologicky aktivních látek s genotoxickým a pro-

liferaci stimulujícím účinkem – např. reaktivní kyslíkové a dusíkové radikály, cyklooxygenázy, cytokiny, chemokiny, růstové faktory [26,27]. Etiologie chronického zánětu může být infekční i neinfekční. Je udáváno, že až 15% všech tumorů vzniká na podkladě infekce [28]. Přímá souvislost mezi chronickou infekcí a následnou malignizací je prokázána např. u infekce HIV, *Helicobacter pylori*, u infekce některými herpetickými viry, hepatotropními viry [29]. Pozoruhodné je, že úspěšnou eradikací infekce *Helicobacter pylori* dochází k regresi MALT B-NHL lymfomu jí vyvolaného. Existuje řada dalších neinfekčních činitelů (chemické, fyzikální faktory, autoimunitní procesy), které indukují chronický zánět s možností nádorové transformace. Typickým příkladem jsou nespecifické střevní záněty či chronická bronchitida při chronické expozici tabákovému kouři [28]. Pro vlastní nádorové mikroprostředí je charakteristická hypoxie, která je významným stimulem pro tvorbu prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1, IL-6) a chemokinů nádorovými i stromálními buňkami. Pod vlivem chemokinů pronikají buňky imunitního systému do nádoru.

Současné poznatky o vzájemném působení nádorových buněk a imunitního systému překvapivě ukazují, že imunitní systém sehraává v protinádorové obraně protichůdné úlohy. Za určitých okolností může zánětlivá reakce, na které se imunitní systém významnou měrou podílí, podporovat růst a invazivitu nádoru [30]. Dominující leukocytární populací v nádoru jsou s nádorem asociované makrofágy, které pocházejí z cirkulujících monocytárních prekurzorů a do nádoru vstupují vlivem chemokinů, zejména MCP-1 [3]. Optimálně aktivované makrofágy (zejména interleukinem-2, interferonem, interleukinem-12) [3] by měly vykazovat cytotoxickou reaktivitu vůči nádorovým buňkám. Za určitých okolností však dochází k opačnému efektu, kdy makrofágy produkují

cytokiny podporují růst nádoru, mají angiogenní potenciál a usnadňují metastatické šíření. Mikroprostředí nádoru na druhé straně prodlužuje životnost makrofágů, zejména produkcí cytokinů typu kolonie stimulujících faktorů [28]. Další buněčnou populací, kterou nalézáme v zánětlivém infiltrátu nádoru, jsou dendritické buňky. Ty jsou obvykle nezralého fenotypu, a mají tudíž sníženou schopnost stimulovat specifickou buňkami zprostředkovanou imunitu. Tato nezralost je způsobena nedostatkem maturačních signálů či produkcí maturačních inhibitorů v nádorovém prostředí [28]. Pro účinnou protinádorovou obranu je důležitá specifická cytotoxická reaktivita zprostředkovaná subpopulací TH1 T-lymfocytů. Subpopulace TH1 T-lymfocytů vykazuje přímou protinádorovou aktivitu, a navíc produkuje spektrum cytokinů inhibujících angiogenezi (interferon γ , TNF α , IL-18, IP-10). U většiny studovaných nádorů však lokálně převládá aktivita subpopulace TH2 T-lymfocytů, která vychyluje imunitní reakci k humorální odpovědi a k produkci spektra proangiogenních cytokinů (IL-4, IL-13), či aktivita subpopulace regulačních Tr T-lymfocytů, která produkuje zejména cytokiny TGF β a IL-10. Obě tyto subpopulace (TH2 a Tr) tlumí žádoucí protinádorovou aktivitu subpopulace TH1 T-lymfocytů. Na vychýlení imunitní reakce směrem k TH2 reaktivitě se podílejí rovněž s nádorem asociované makrofágy vysokou spontánní produkcí IL-10 a TGF β [2]. Zastoupení neutrofilních granulocytů v zánětlivém infiltrátu je zanedbatelné, obdobné platí i pro NK buňky. Účinek jednoho z nejvýznamnějších prozánětlivých cytokinů, TNF α , není rovněž jednoznačně protektivní v protinádorové obraně. Vysoké lokální koncentrace TNF α sice ničí cévní zásobení nádoru, ovšem chronická produkce nízkých hladin TNF α stimuluje remodelaci a proliferaci stromatu, která je nezbytná pro růst a šíření nádoru. TNF α je produkován opět jak nádorovými, tak stromál-

ními a zánětlivými buňkami [2]. U dalších pluripotentních prozánětlivých cytokinů byl nalezen jejich podpůrný vliv pro růst nádorových buněk – např. IL-6 je růstovým faktorem pro hematologické malignity, IL-1 pro karcinom žaludku [28].

Růst a šíření nádoru jsou spojeny s pronikáním nádorových buněk mezi buněčnými prostory. Proliferující nádorové buňky narušují normální architekturu tkáně. Na rozdíl od normálních zdravých buněk, které jsou udržovány ve své přirozené tkáni prostřednictvím membránových interakcí a lokálním působením cytokinů, se nádorové buňky z těchto kontaktů vymaňují. Pro nádorové buňky je typické, že ztráta adheze k molekulám mezibuněčné hmoty v nich nevyvolává apoptózu v takové míře, jako je tomu u buněk nenádorových. Molekuly mezibuněčné hmoty jsou rozkládány proteolytickými enzymy (především matrixovými metaloproteinázami, serinovými proteinázami), jejichž zdrojem jsou samotné nádorové buňky, ale také buňky nádorového stromatu a zánětlivého infiltrátu. Významným stimulem produkce proteináz jsou tumor nekrotizující faktory a CC chemokiny [28]. Rozkladem mezibuněčné hmoty na rozhraní nádoru a zdravé tkáně dochází k uvolnění řady cytokinů, chemokinů a růstových faktorů, podporujících růst a šíření nádoru. Charakteristickým rysem maligních nádorů je schopnost metastazovat do vzdálených orgánů. Nádorové buňky využívají pro migraci stejné molekulové nástroje (adhezní molekuly, cytokiny, chemokiny, chemokinové receptory) a cesty jako leukocyty [28]. Podstatou metastatického šíření nádorových buněk je opuštění stromatu primárního nádoru, vstup prostřednictvím adhezních interakcí s cévním endotelem do krevního či lymfatického řečiště a následné zachycení v cílovém orgánu. Pohyblivost nádorových buněk je dána jejich citlivostí k různým chemotaktickým látkám, které působí přes chemokinové receptory na nádorových buňkách,

a dále určitým uspořádáním cytoskeletu, které rovněž podléhá vlivu některých chemokinů. Určité typy nádorů vykazují specifitu cílových orgánů, do kterých metastazují. Tato specifita je dána vyšší citlivostí vůči chemokinům a růstovým faktorům, které produkuje daný cílový orgán, zvýšenou schopností nádorových buněk adherovat k mikrovaskulárním endotelovým buňkám cílového orgánu [31].

Základní podmínkou růstu nádoru je zajištění dostatečného cévního zásobení novotvorbou cév v procesu zvaném angiogeneze. Přítomnost a intenzita angiogeneze je nezávislým negativním prognostickým faktorem většiny solidních nádorů [25]. Neovaskularizace solidních nádorů je stimulována prozánětlivými cytokiny zánětlivého infiltrátu (TNF α , IL-1, IL-6), jejichž prostřednictvím je zvyšována tvorba angiogenních faktorů jako VEGF či TGF α . Významný angiogenní potenciál mají také některé chemokiny (IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78). U některých solidních nádorů je možné zjistit zvýšené plazmatické hladiny angiogenních růstových faktorů (TGF α , VEGF, PDGF β , bFGF) [13,32–34].

U pacientů s nádorem nacházíme navíc často abnormality v systémové zánětlivé odpovědi, vyplývající ze dvou odlišných, nádorem zprostředkovaných mechanismů. Prvním mechanismem je porucha regulace produkce protizánětlivých cytokinů, druhým je znečistlivění receptorů vysokou koncentrací produkovaných cytokinů a chemokinů, které v důsledku vede k oslabení systémové imunitní odpovědi [2].

Závěr

Infiltrace nádoru buňkami imunitního systému je častým nálezem. Buňky zánětlivého infiltrátu vstupují do tkáně nádoru pod vlivem řady chemokinů. Tyto chemokiny jsou produkovány jednak nádorovými buňkami, jednak buňkami původní zdravé tkáně, které však pod vlivem nádorového mikroprostředí změnily své funkce včetně spektra produkovaných cytokinů. Buňky zánětlivého infil-

trátu také podléhají vlivu nádorového prostředí a jejich původní ochranná protinádorová funkce se stává nedostatečnou. Podmínky, které zánětlivé prostředí v nádoru vytváří, poté mohou podporovat růst a progresi nádoru.

Tento příspěvek vznikl s podporou grantu výzkumného záměru IGA MZ ČR: NR/8914-4.

Seznam použitých zkratk

EGF	Epithelial Growth Factor
ENA-78	Epithelial Neutrophil Activating-78
FGF	Fibroblast Growth Factor
GRO	Growth Related Oncogene
IGF	Insuline-like-Growth Factor
IL	Interleukin
IP-10	Interferon γ Inducible Protein
MCP	Macrophage Chemoattractant Protein
MDC	Macrophage-Derived Chemokine
Mig	Monokine-induced by Interferon γ
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
NAP	Neutrophil Activating Protein
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
RANTES	Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
TGF	Transforming-Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Literatura

1. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
2. Krejssek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus HK 2004: 385–405, 541–566.
3. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860–867.
4. Scimone ML, Lutzky VP, Zittermann SI et al. Migration of polymorphonuclear leukocytes is influenced by dendritic cells. *Immunology* 2005; 114: 375–385.
5. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245–252.
6. Luster AD. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 129–135.
7. Sozzani S, Allavena P, Vecchi A et al. Chemokines and dendritic cell traffic. *J Clin Immunol* 2000; 20: 151–160.
8. Adema GJ, Hartgers F, Verstraten R et al. A dendritic-cell-derived C-C chemokine that preferentially attracts naive T cells. *Nature* 1997; 387: 713–717.

9. Sallusto F, Lenig D, Mackay CR et al. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med* 1998; 187: 875–883.

10. Tang HL, Cyster JG. Chemokine Up-regulation and activated T cell attraction by maturing dendritic cells. *Science* 1999; 284: 819–822.

11. Zijlstra A, Seandel M, Kupriyanova TA et al. Proangiogenic role of neutrophil-like inflammatory heterophils during neovascularization induced by growth factors and human tumor cells. *Blood* 2006; 107: 317–327.

12. Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 149–159.

13. Distler JW, Hirth A, Kurowska-Stolarska M et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 149–161.

14. Belperio JA, Keane MP, Arenberg DA et al. CXC chemokines in angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 1–8.

15. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 223–230.

16. Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366–374.

17. Soloski MJ. Recognition of tumor cells by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 154–162.

18. Caux C, Liu YJ, Banchereau J. Recent advances in the study of dendritic cells and follicular dendritic cells. *Immunol Today* 1995; 16: 2–4.

19. Pardoll DM, Topalian SL. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 588–594.

20. Moretta A, Bottino C, Vitale M et al. Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 619–648.

21. Kos FJ. Regulation of adaptive immunity by natural killer cells. *Immunol Res* 1998; 17: 303–312.

22. Bukowski RM, Rayman P, Molto L et al. Interferon- γ and CXC chemokine induction by interleukin 12 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2780–2789.

23. Tsung K, Dolan JP, Tsung YL et al. Macrophages as effector cells in interleukin 12-induced T cell-dependent tumor rejection. *Cancer Res* 2002; 62: 5069–5075.

24. Lukešová Š, Kopecký O. Protinádorová imunitní odpověď. *Alergie* 2007; 3: 241–244.

25. Wang JM, Su S, Gong W et al. Chemokines, receptors, and their role in cardiovascular pathology. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 83–90.

26. Hofseth LJ, Wargovich MJ. Inflammation, cancer and targets of ginseng. *J Nutr* 2007; 137(Suppl 1): 183S–185S.
27. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 473–483.
28. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539–545.
29. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000; 248: 171–183.
30. Wang JM, Deng X, Gong W et al. Chemokines and their role in tumor growth and metastasis. *J Immunol Methods* 1998; 220: 1–17.
31. Schoppman SF, Birner P, Stöckl J et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 16: 947–956.
32. Mudroch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000; 95: 3032–3043.
33. O'Byrne KJ, Dalglish AG, Browning MJ et al. The relationship between angiogenesis and the immune response in carcinogenesis and the progression of malignant disease. *Eur J Cancer* 2000; 36: 151–169.
34. Raman D, Baugher PJ, Thu YM et al. Role of chemokines in tumor growth. *Cancer Lett* 2007; 256: 137–165.

MUDr. Dagmar Hlávková
www.fnhk.cz

e-mail: Hlavkova1@seznam.cz

Doručeno do redakce: 14. 12. 2007
Přijato po recenzi: 11. 4. 2008

www.csnn.eu