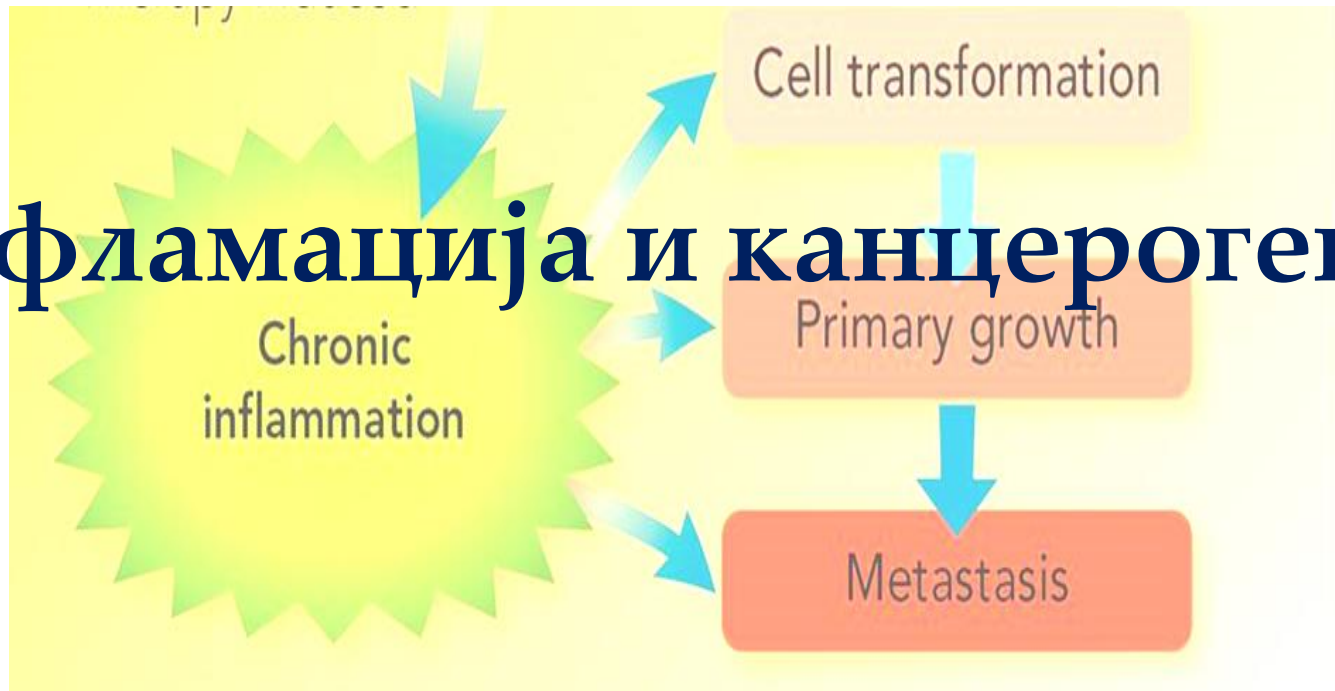


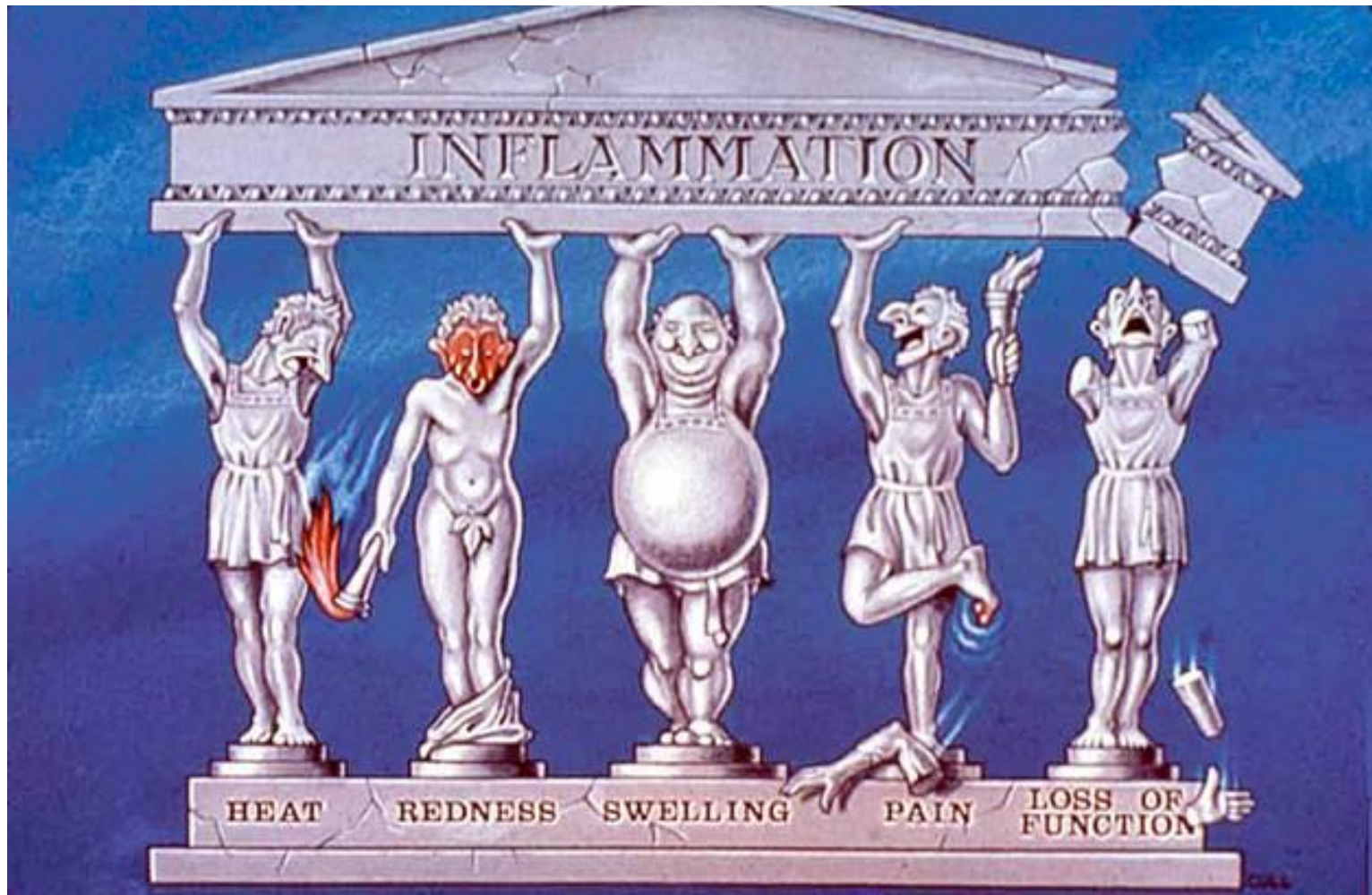
НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 12 (ДВАНЕСТА НЕДЕЉА)

Инфламација и канцерогенеза



*Механизми малигне трансформације ћелија и
развој тумора у запаљенској микросредини
Инфламацијске ћелије и ћелије строме у
иницијацији и прогресији тумора*

Запаљење (инфламација) је физиолошки одговор домаћина на оштећење ткива...

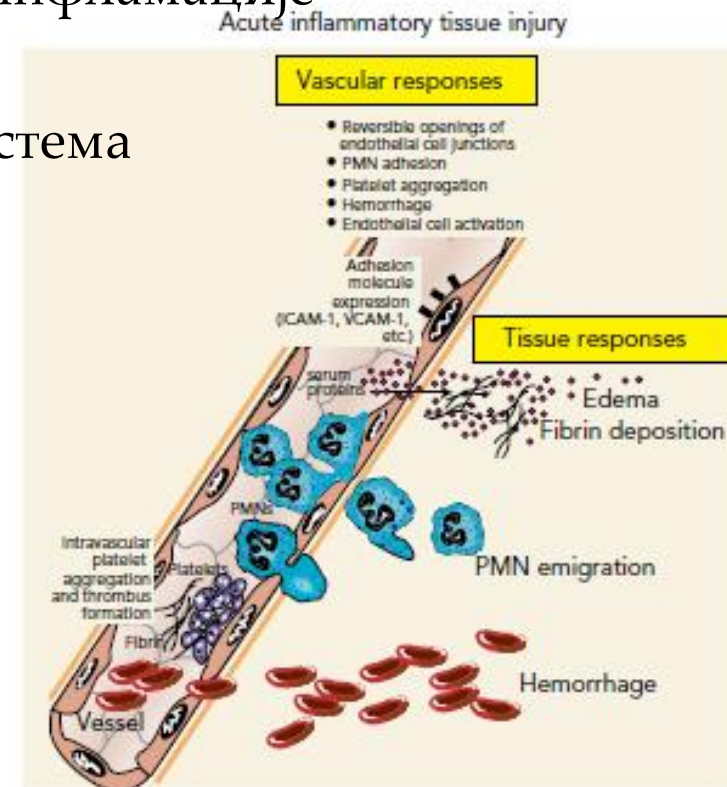


Поред инфекције, узрочници запаљенског процеса могу бити и други чиниоци:

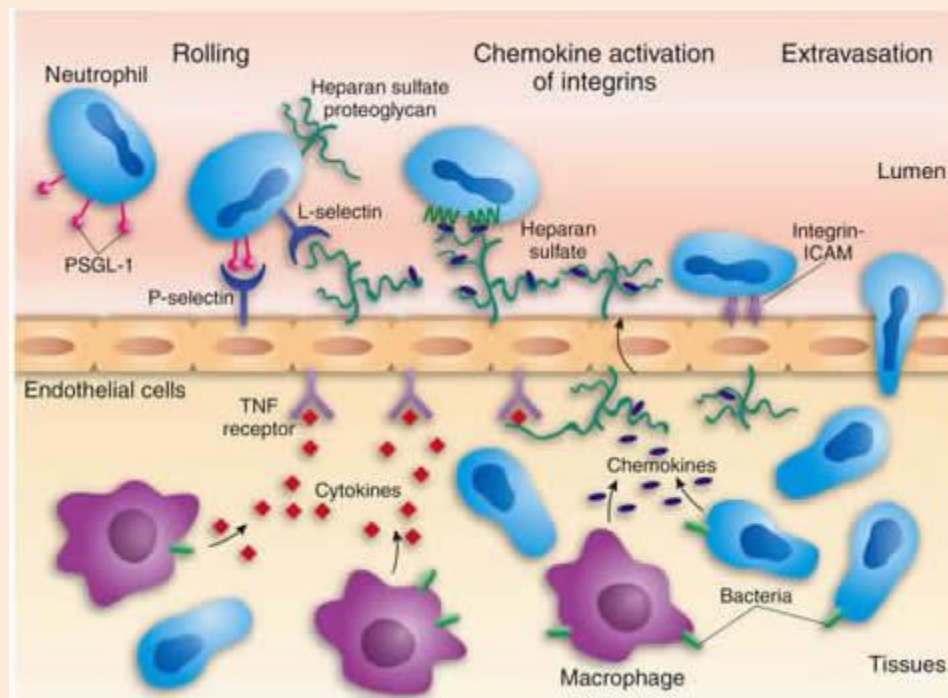
- ✗ траума
- ✗ топлота (опекотине и промрзлине)
- ✗ хемијски агенси
- ✗ реакције преосетљивости...

...запаљење је **одговор организма на ендogene и екзogene ноксе**, а карактерише се:

- ✓ променама у локалном ткиву и крвним судовима
- ✓ стварањем медијатора инфламације
- ✓ активацијом ендотелних ћелија
- ✓ адхезивним интеракцијама васкуларног ендотела и леукоцита
- ✓ мобилизацијом и активацијом ћелија инфламације
- ✓ активацијом система комплемента, коагулационог и фибринолитичког система



У раној фази запаљења, неутрофили су прве ћелије које мигрирају на месту запаљења под контролом молекула које ослобађају резидентни макрофаги и мастоцити.



Како запаљење напредује, различите врсте леукоцита, лимфоцити и друге инфламаторне ћелије су активирани и привучени на месту запаљења под утицајем великог броја фактора раста, цитокина и хемокина.

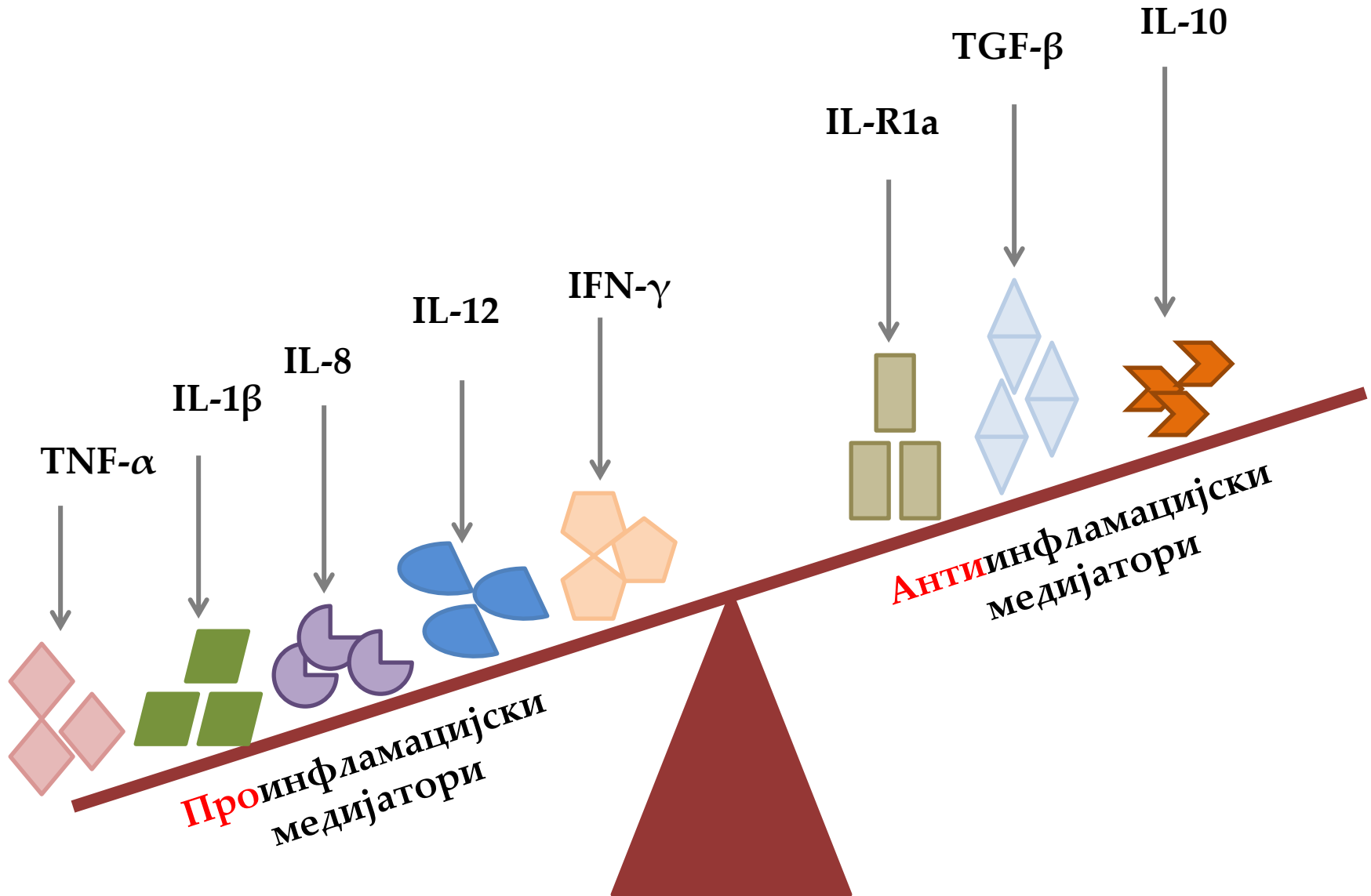
Циљ запаљенских реакција је и **обнављање
оштећеног ткива и успостављање
хомеостазе...**



... **Оптимални баланс између проинфламацијских и антиинфламацијских** механизма детерминише елиминацију инфекције, као и резолуцију оштећеног ткива и успостављање ткивне хомеостазе.

Хронична инфламација

дисбаланс између медијатора



Neurodegenerative diseases

Alzheimer's
Parkinson's

Cardiovascular diseases

Cardiomyopathy
Atherosclerosis
Stroke

Metabolic disorders

Type 2 diabetes
Fatty liver disease
Sleep apnea

***Chronic
Inflammation***

Musculoskeletal disorders

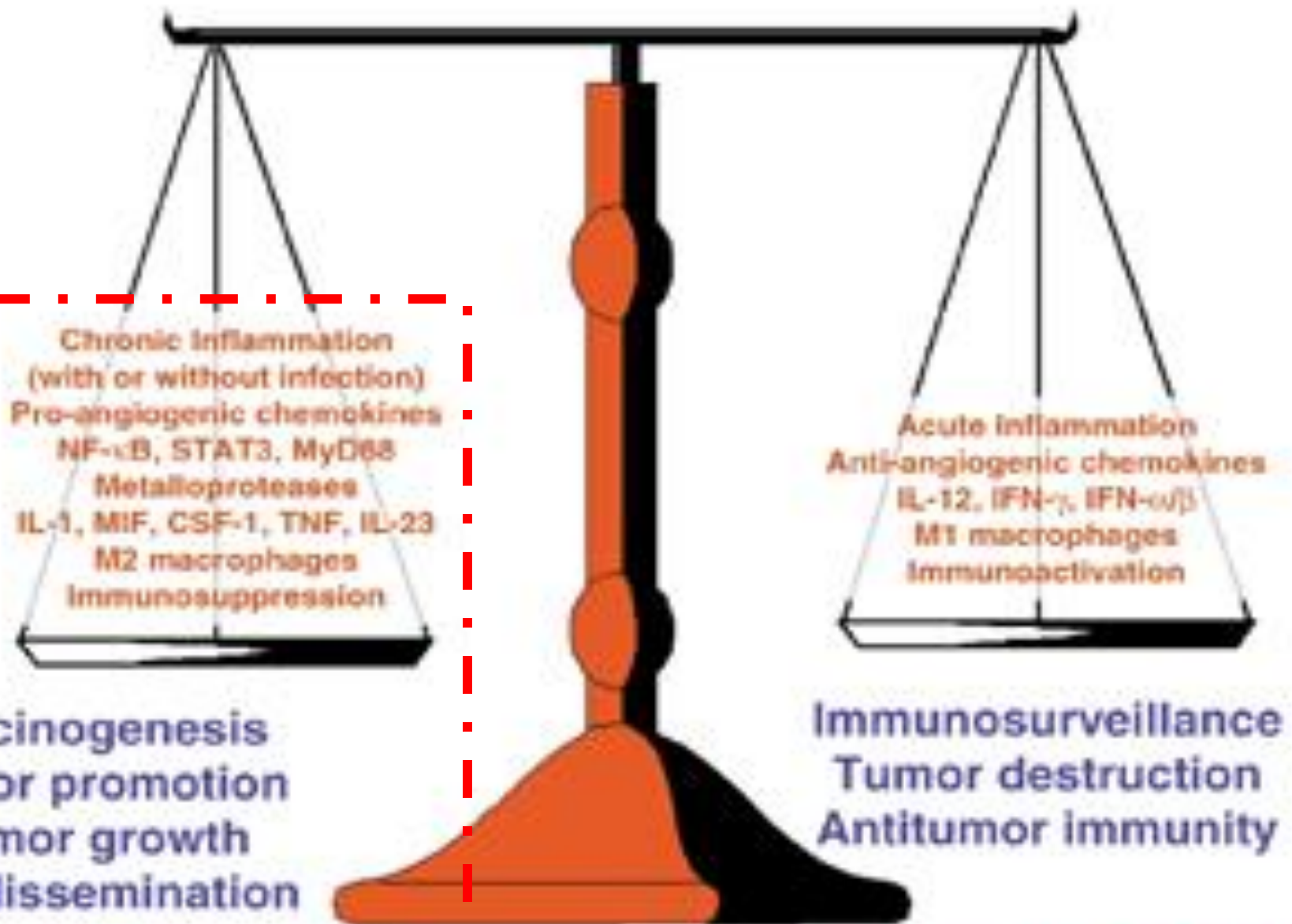
Osteoarthritis
Osteoporosis
Sarcopenia

Cancer

Gastric, Liver, Lung,
Gall bladder, Colon,
Rectal, Pancreatic,
Prostate, etc



Cancer and Inflammation



CHRONIC INFLAMMATION

У хроничној инфламацији доминирају макрофаги, као и лимфоцити. Макрофаги генеришу велику количину фактора раста и цитокина, као и реактивних кисеоничних и азотних радикала који могу изазвати оштећење ДНК.

Хронична инфламација фаворизује генетске, епигенетске, ткивне или ћелијске промене укључене у иницијацију канцерогенезе.

Развојем хроничне инфламације различитим механизмима, ћелије имунског система у туморској микросредини постепено губе ефекторске способности и омогућују или чак подстичу прогресију тумора уместо да га елиминишу.

Имунски надзор...

Године 1950., Burnet и Thomas су поставили концепт имунског надзора и претпоставили да је једна од физиолошких улога имунског система да препозна клонове малигно трансформисаних ћелија и уклони их пре него што се успостави малигни тумор, као и да убија малигне ћелије након његовог развоја.



Cancer immunoediting

Normal

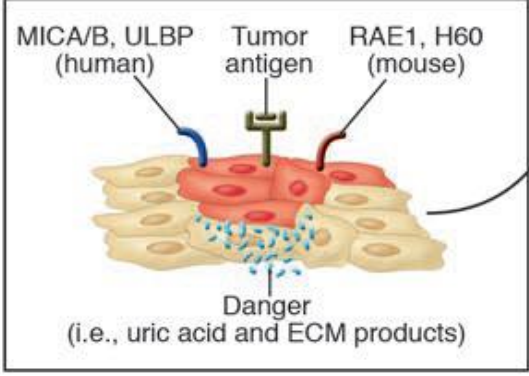


Carcinogens
Chronic inflammation
Inherited genetic mutations
Radiation
Viral infection

Repair, senescence, and/or apoptosis: intrinsic tumor suppression

Loss of polarity
Loss of ECM contact

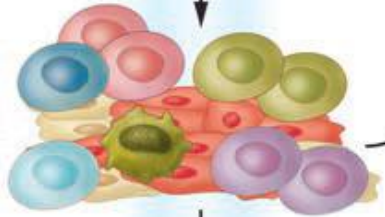
Transformed



Elimination (Cancer immune surveillance)



Innate and adaptive immunity



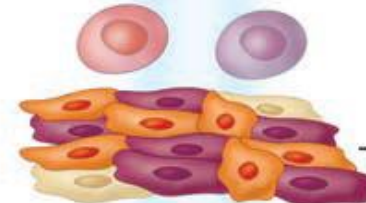
IFN-γ
Perforin
TRAIL
IFN-α/β
NKG2D

Protection
(i.e., extrinsic tumor suppression)

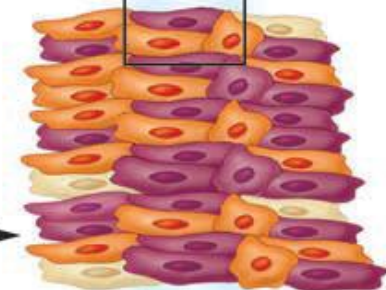
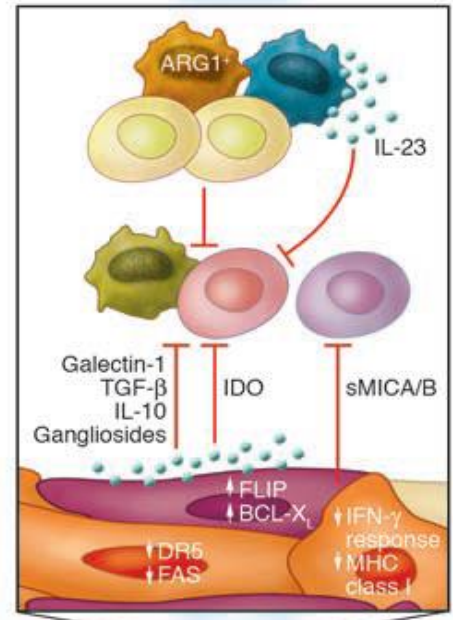
Equilibrium (Cancer persistence)



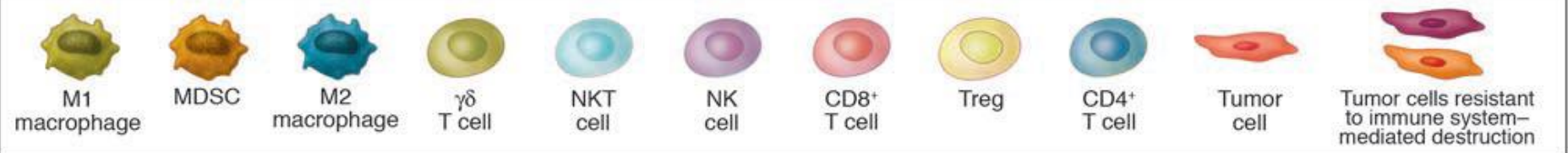
Genetic instability and/or immune selection



Escape (Cancer progression)



Chronic inflammation

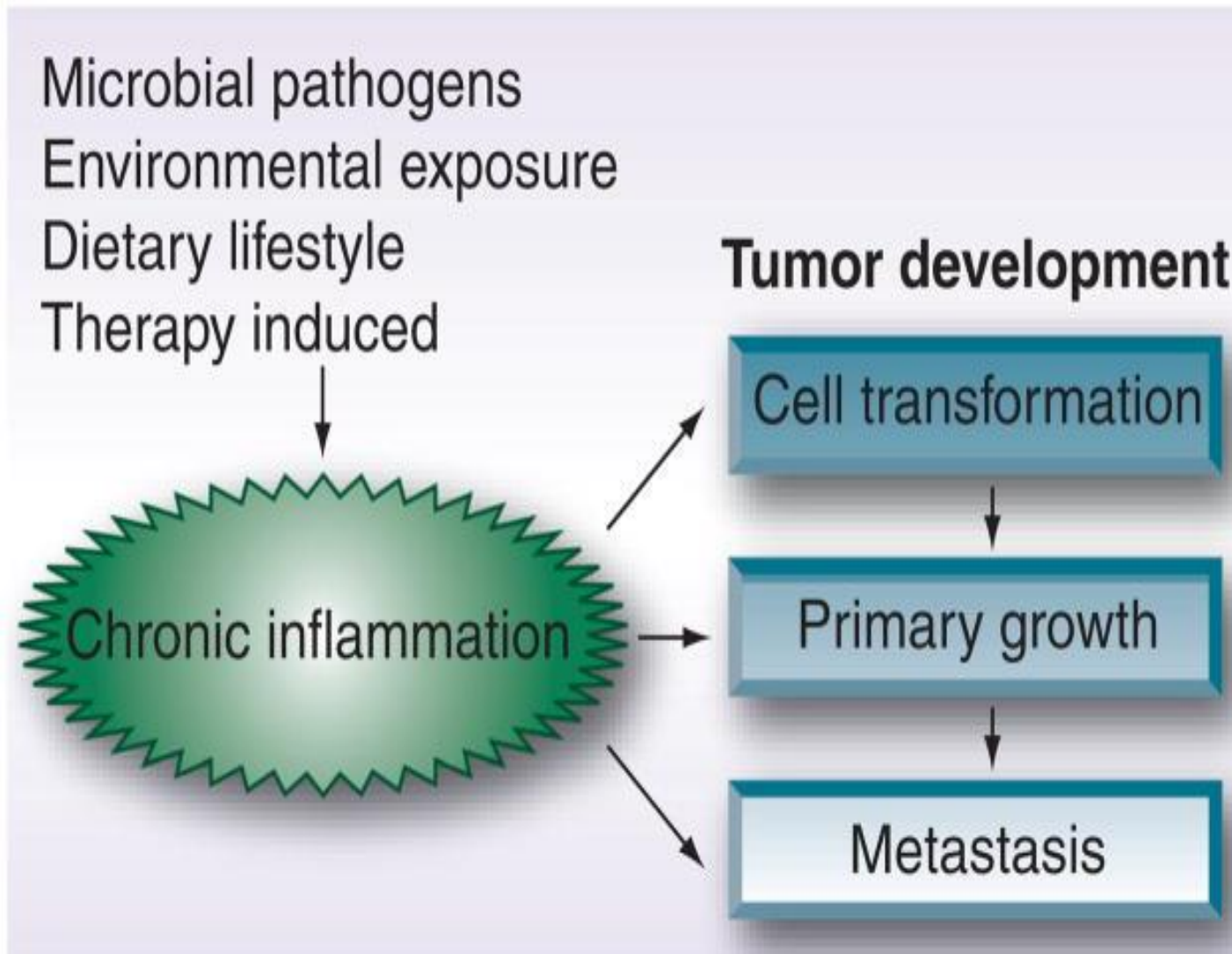




**1863. г. Virchow је први
сугерисао на везу
између инфламације и
тумора.**

**Rudolf Virchow
(1821 – 1902)**

Хронична "тињајућа" инфламација је често у вези са **иницијацијом** и **прогресијом** тумора.



Хронична инфламацијска стања удружена са развојем тумора		
Патолошка стања	Тумори	Етиолошки узрочници
Опекотине од сунца, ожиљци од опекотина	Базоцелуларни карцином,	Ултравиолетни зраци
Булозна епидермолиза	сквамоцелуларни карцином, меланом	Генетски и механички
Гингивитис	Сквамоцелуларни карцином	
Sialadenitis	Сквамоцелуларни карцином усне дупље	
Сјогренов синдром,	Карцином пљувачне жлезде	
Хашимотов тиреоидитис	Лимфоми лимфног ткива удружених са слузницама	
Азбестоза, силикоза	Мезотелиом, карцином плућа	Влакна азбеста, силикатна прашина
Бронхитис (изазван нитрозамином, пероксидима)	Карцином плућа	Азбест, пушење
Reflux esophagitis, Barrett's esophagus	Карцином езофагуса	Желудачна киселина, алкохолизам, пушење
Цироза јетре	Хепатоцелуларни карцином	Алкохолизам
Хронични панкреатитис	Карцином панкреаса	Генетски (мутације гена за трипсиноген), алкохолизам, пушење
Инфламацијске болести црева (Кронова болест и хронични улцерозни колитис)	Колоректални карцином, Карцином танког црева	

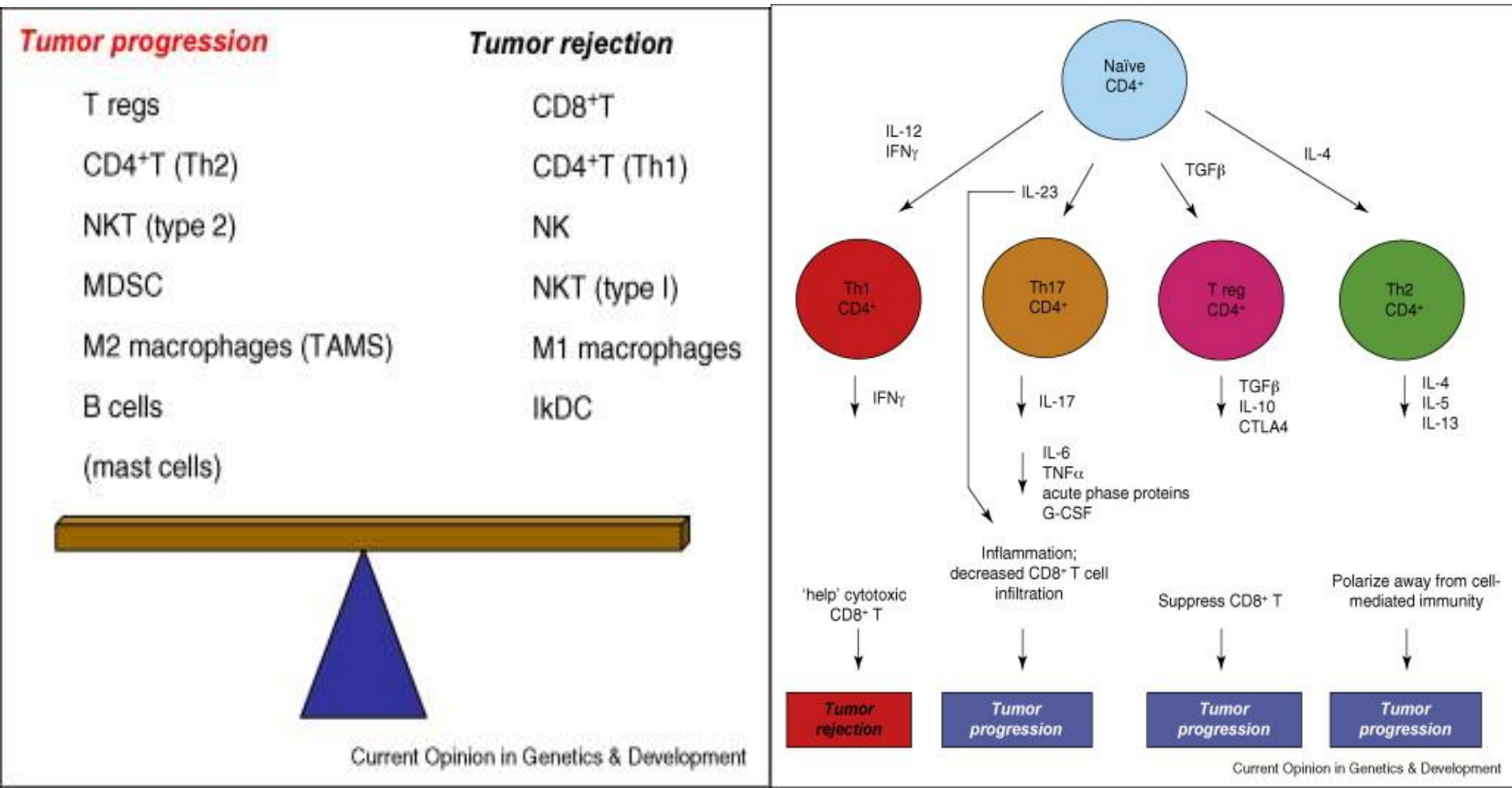
Тумори удружени са инфламацијом која је последица инфекције

Патолошка стања	Тумори	Микроорганизми
Хепатитис	Хепатоцелуларни карцином	<i>Hepatitis B Virus,</i> <i>Hepatitis C Virus</i>
Мононуклеоза	В-ћелијски нон-Хоџконов лимфом, Буркитов лимфом	<i>Epstein-Barr Virus</i>
AIDS	нон-Хоџконов лимфом, сквамоцелуларни карцином, Капошијев сарком	<i>HIV, HHV8</i>
Пелвична инфламацијска болест	Карцином јајника, Карцином грлића материце	<i>N. gonorrhoeae,</i> <i>Chlamidya spp,</i> <i>Papillomavirus</i>
Остеомијелитис	Карцином коже у региону дренирајућег синуса	Бактерија
Хронични простатитис	Карцином простате	Gram- негативна бактерија
Хронични циститис	Карцином мокраћне бешике, карцином јетре	<i>Schistosoma</i> <i>hematobium, S.</i> <i>japonicum,</i>

Фактори са проапоптотским, антиангиогенетским и имуностимулаторним дејством **супримирају прогресију тумора.**

Фактори са антиапоптотичним, проангиогенетским, прометастатским и имуносупресивним дејством **фаворизују развој и прогресију тумора**

Ова подела није апсолутна и исти фактори могу имати и про- и антитуморски ефекат у зависности од стадијума болести.

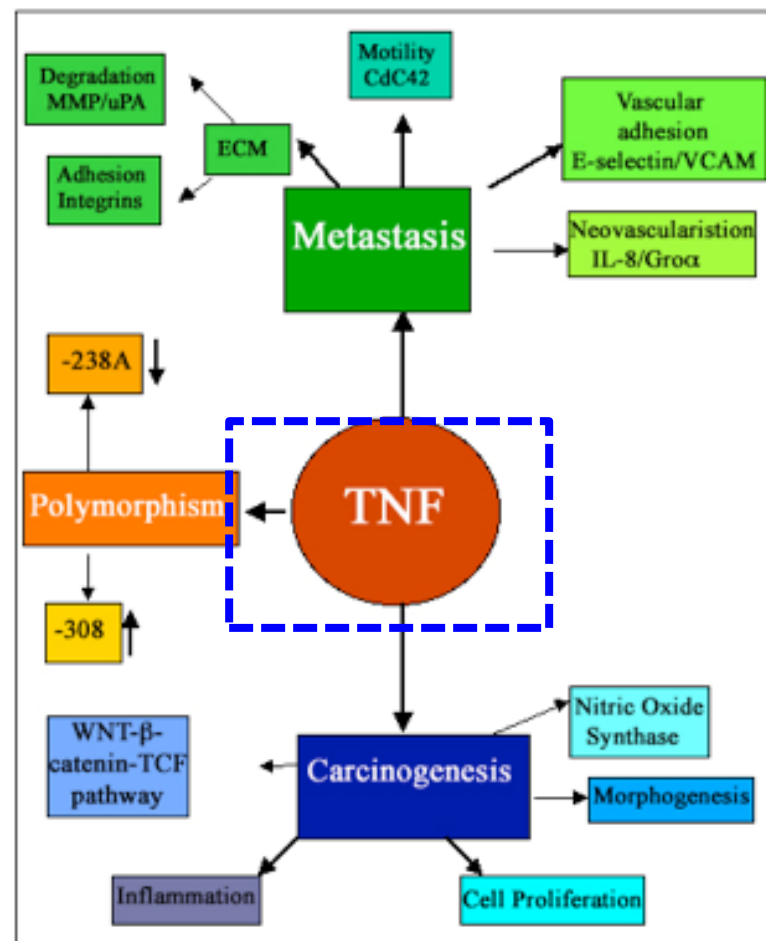


Антитуморски ефекат TNF:

Углавном га продукују активирани макрофаги и игра важну ефекторску улогу у имунским механизмима. Има способност да изазове апоптозу туморских и ендотелних ћелија. Уношење високих доза TNF може да индукује деструкцију крвних судова тумора.

Протуморски ефекат TNF:

Активира NF-κB у туморским ћелијама и на тај начин подстиче њихово преживљавање и пролиферацију. Индукује синтезу ММР-9 и хемокина МСР-1 који регулише инфилтрацију моноцита у туморско ткиво. Промовише ангиогенезу и индукује оштећење ДНК, инхибира поправку ДНК и функционише као фактор раста за туморске ћелије



Јасан доказ о постојању везе између хроничне инфламације и тумора је и налаз да **примена нестероидних антиинфламацијских лекова смањује инциденцу карцинома.**

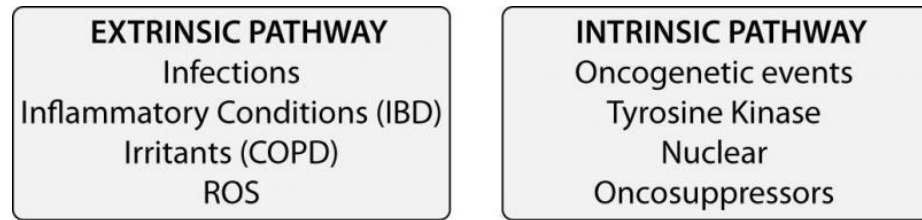
Циклооксигеназа-2 (COX-2, енгл. *cyclooxygenase-2*) је појачано експримирана у епителним ћелијама црева и у колоректалном карциному. Повећавајући синтезу простагландина, овај ензим контролише инфламацију (делује као вазодилататор) и ангиогенезу, повећава хоминг хематопоеетских ћелија у туморску потку. Утиче и на адхезију и апоптозу епителних ћелија и регулише функције имунског система.

- ✓ Дуготрајно лечење неспецифичним инхибиторима циклооксигеназе (аспирин) смањује ризик од карцинома колона за око 50%.
- ✓ Специфични инхибитор COX-2 не спречава појаву карцинома али повећава преживљавање након хируршке ресекције код оних пацијената код којих је дијагностикован карцином колона са појачаном експресијом COX-2 или са мутираним формама гена.

Механизми малигне трансформације ћелија и развој тумора у запаљенској микросредини

Карцином може да буде индукован на месту хроничне инфламације.

Запаљенска микросредина може да креира услове за које је карактеристична генетска нестабилност која фаворизује акумулацију генетских мутација.

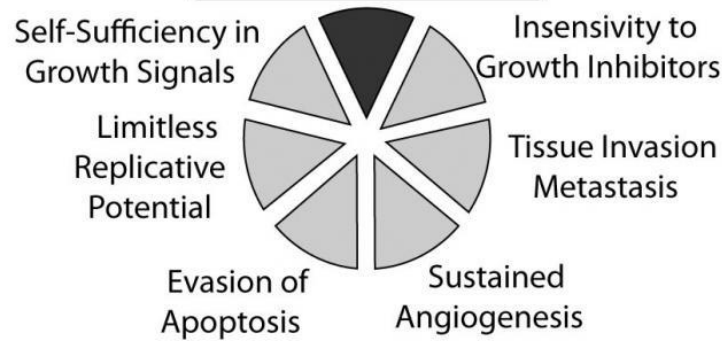


TRANSCRIPTION FACTORS
NFkB, STAT3, HIF

INFLAMMATORY CELLS
TAM, MDSC, Mast Cells,
PMN, Eosinophils

SOLUBLE MEDIATORS
Cytokines (TNF, IL-1, IL-6)
Chemokines (CCL2, CXCL8)
COX2, VEGF

**CANCER-RELATED
INFLAMMATION**

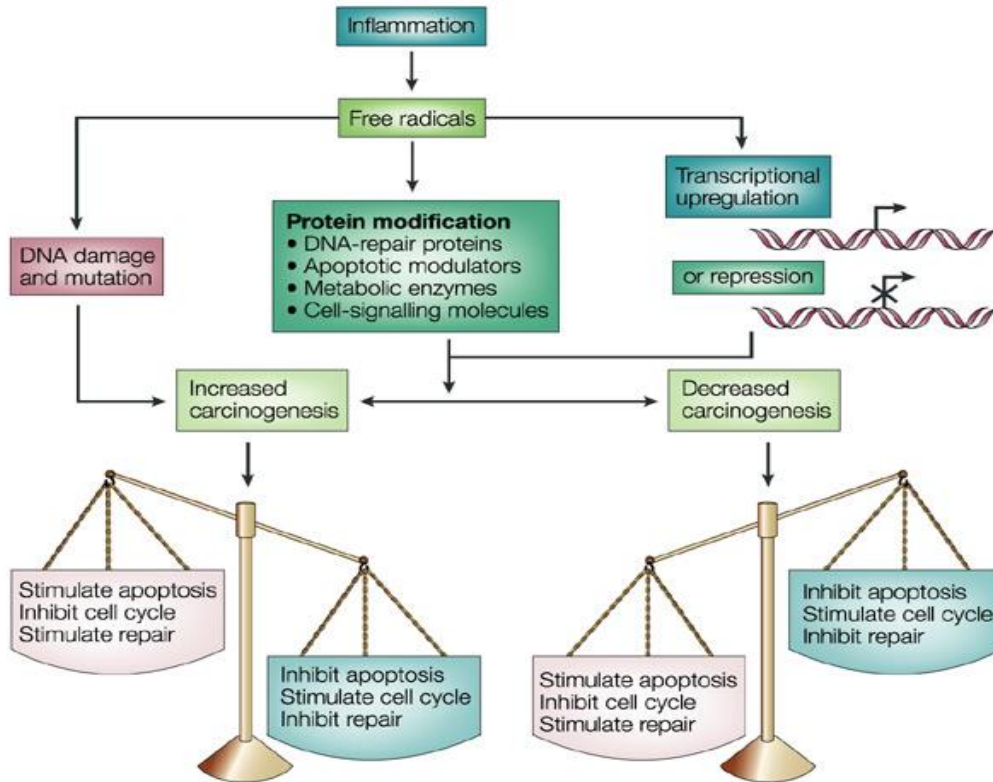


Хронична инфламација, на неколико начина може да допринесе повећању учесталости ДНК мутација или генетској нестабилности...

... Ткивно оштећење и репарација повећава степен пролиферације у захваћеном ткиву, што последично повећава вероватноћу мутација или хромозомских транслокација у току митозе.

... У току инфламације, слободни кисеонички и азотни радикали могу да редукују експресију и ензимску активност продуката гена система за поправку ДНК (MLH-1, MSH-2 и MSH-6) што резултира повећаном генетском нестабилношћу и повећаним степеном грешака у току репликације.

Реактивни кисеонични и азотни радикали које продукују инфламацијске ћелије, индукују серију целуларних оштећења:



Nature Reviews | Cancer

...прекиди или мутације једне базе ДНК.

... мутације антионкогена

...епигенетске модификације

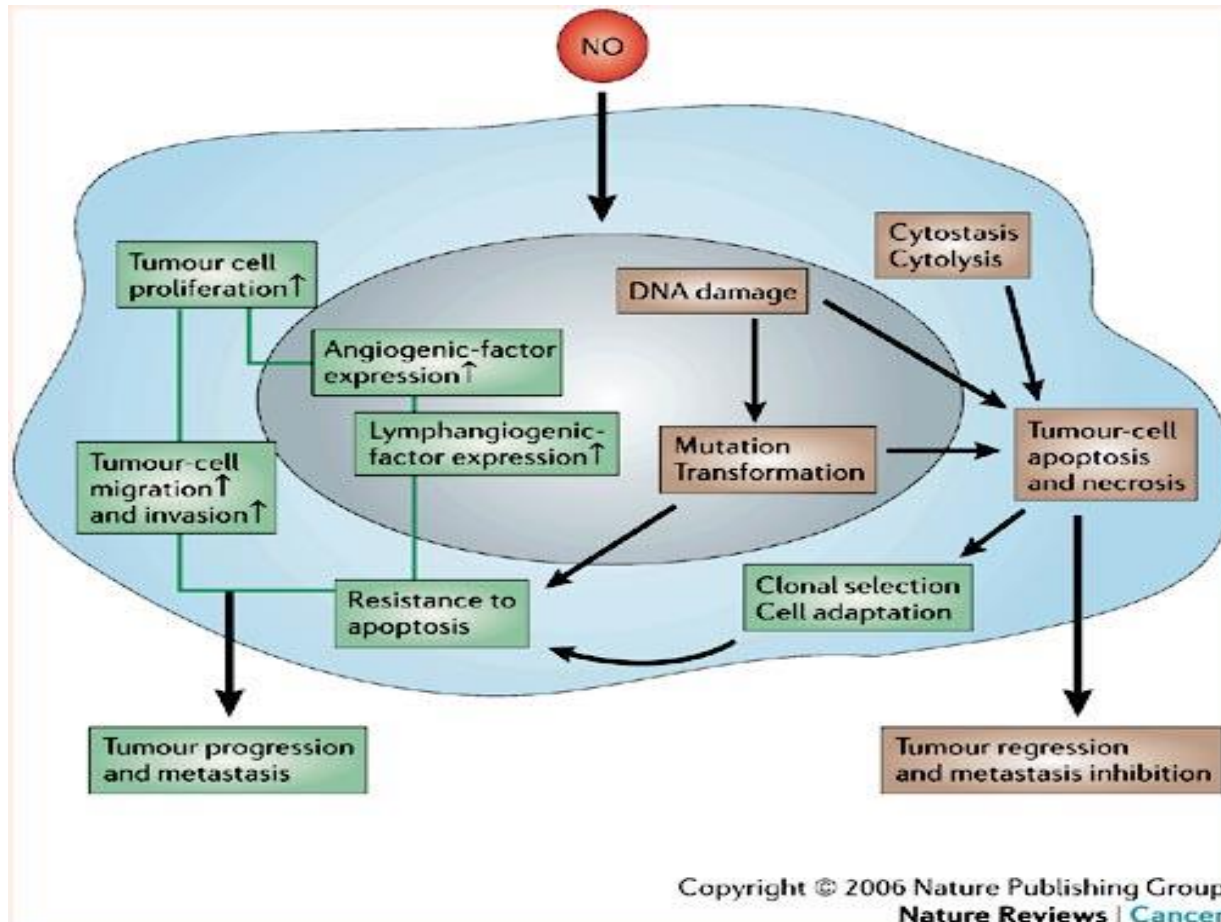
...посттранслациону модификацију

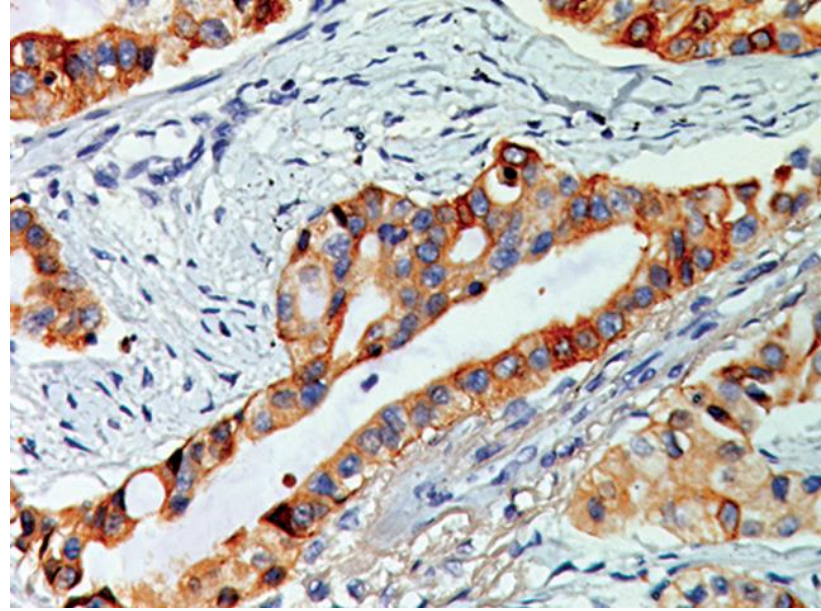
протеина који контролишу апоптозу,

преживљавање, поправку ДНК и ћелијски циклус.

Протуморска улога NO се огледа у томе што може да индукује оштећење ДНК, повећава ангиогенезу, а стимулише и пролиферацију и инвазију малигних ћелија.

NO, у великој концентрацији, има **антитуморски ефекат** тако што инхибира пролиферацију и индукује апоптозу у туморским ћелијама.





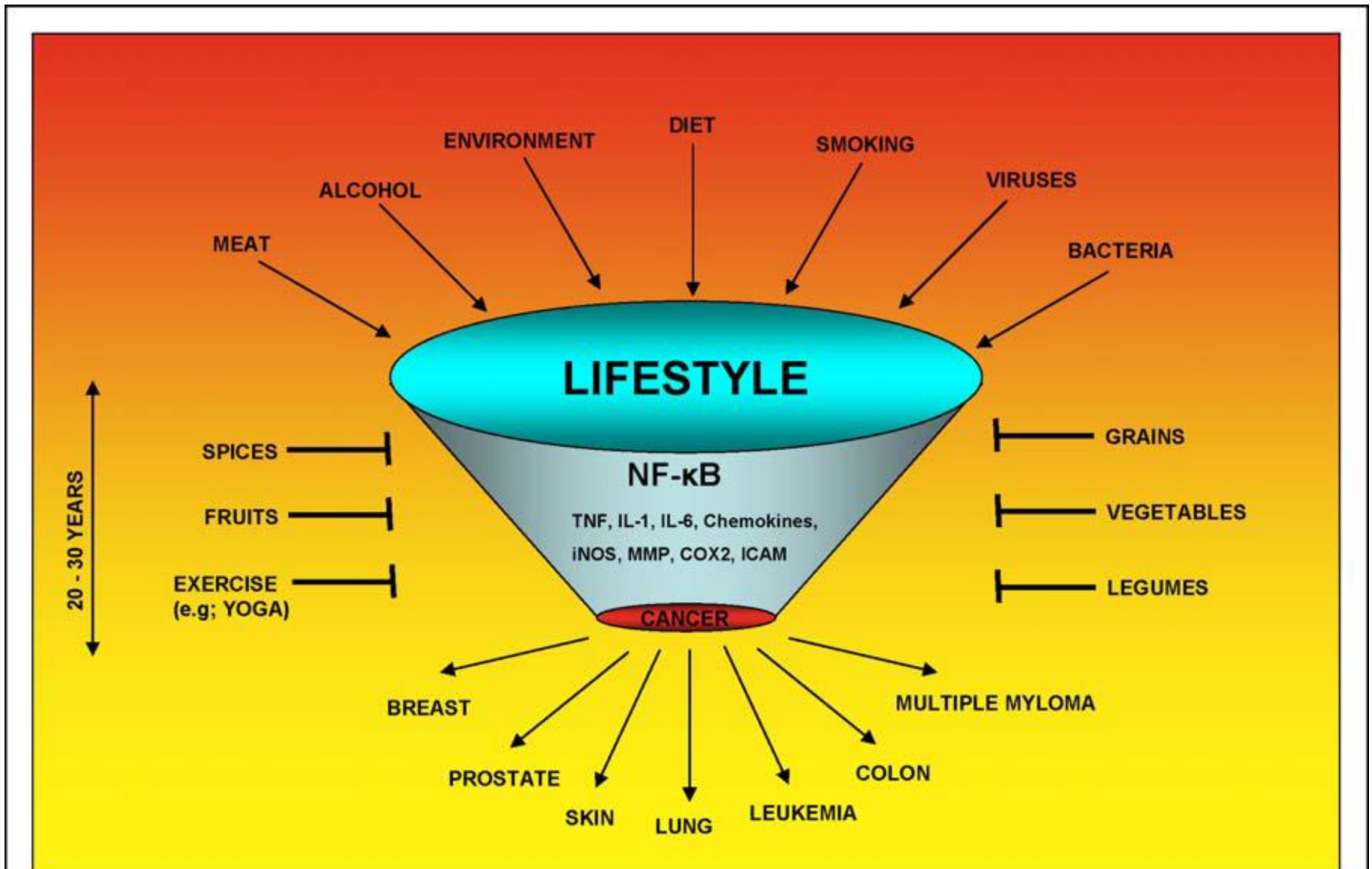
Експресија COX-2 у карциному колона

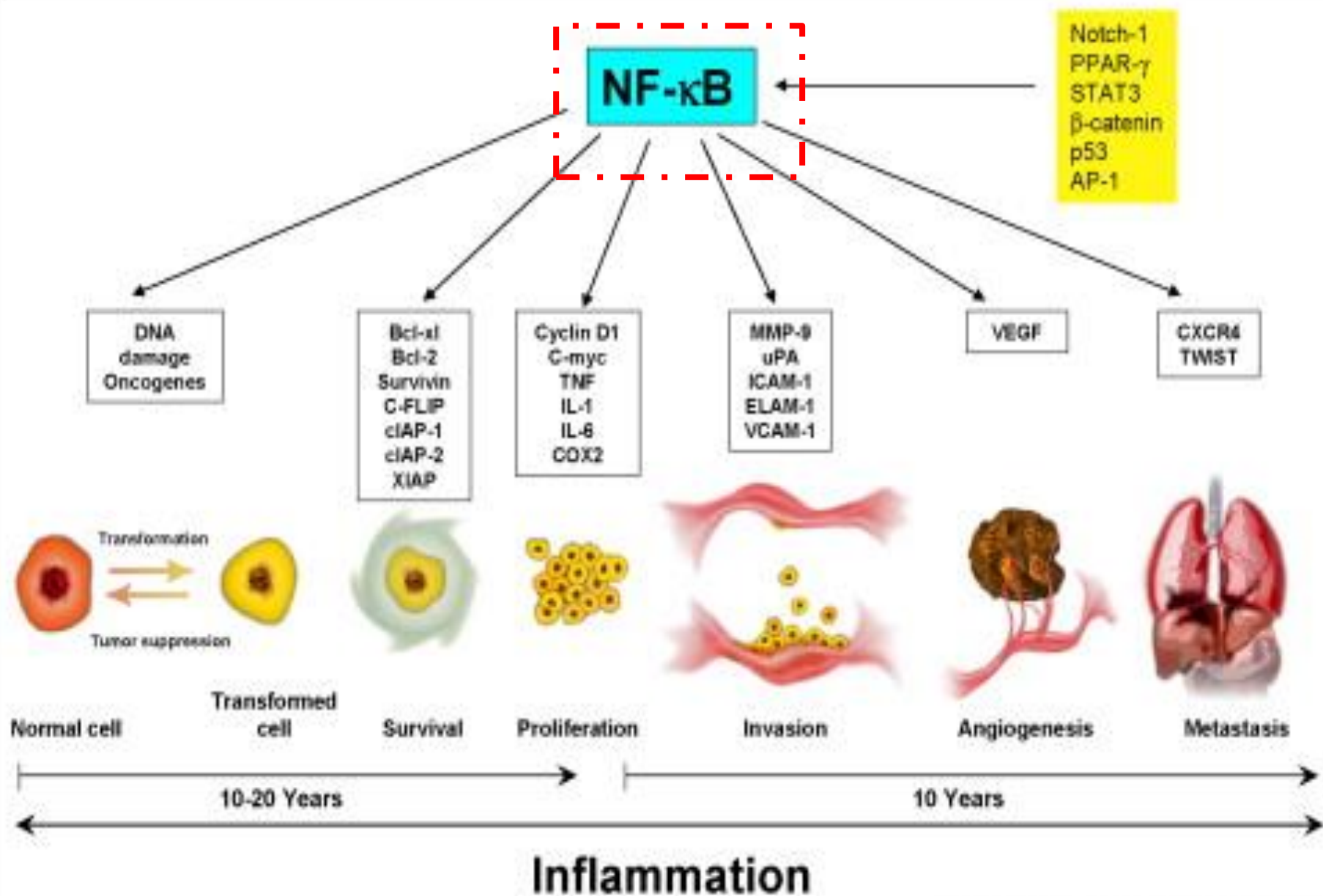
COXs су ензими који су одговорни за синтезу простагландина (PGE2). Повећано је експримиран скоро код већине тумора, још у врло раном стадијуму развоја тумора.

PGE2 утиче на степен мутација ДНК и промовише прогресију тумора тако што модулира ангиогенезу, апоптозу и формирање метастаза.

Неколико транскрипционих фактора
активираних у запаљенској микросредини
значајно утичу на иницијацију и прогресију
тумора, при чему **NF-κB** и **STAT3** заузимају
централно место

NF- κ B

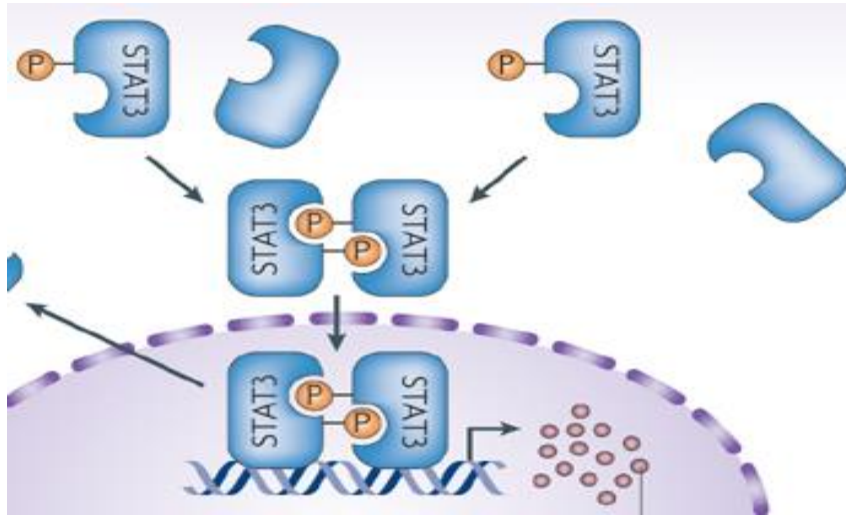




Транскрипциони фактор STAT3 доприноси...

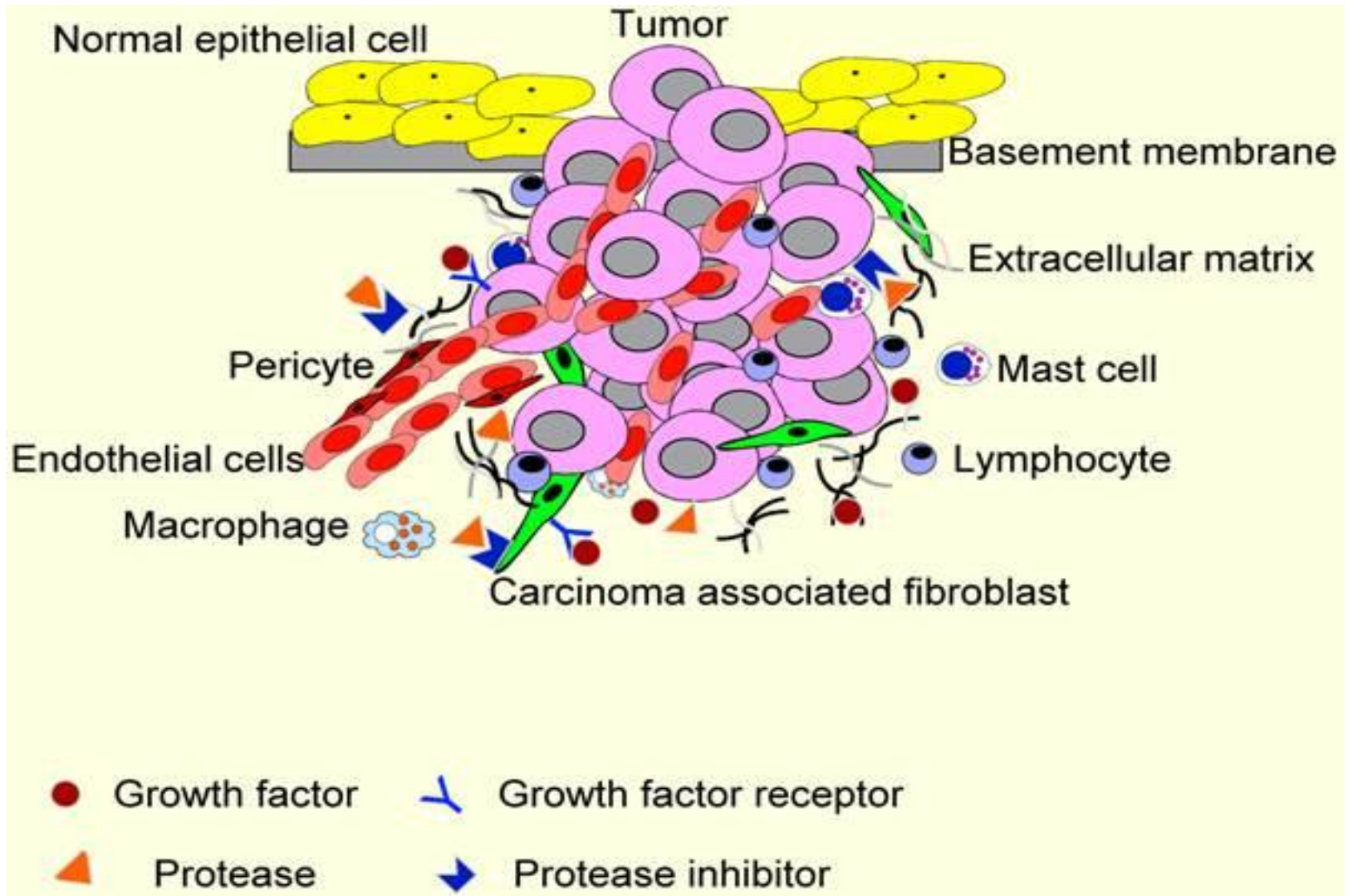
... преживљавању, пролиферацији и дисеминацији туморских ћелија и то тако што контролише експресију неколико гена који учествују у ћелијском циклусу, као и онкогена с-Мус.

... регрутовању хематопоетских ћелија у туморско ткиво тако што контролише продукцију хемотактичких фактора, као и њихових рецептора у инфилтришућим ћелијама



Активација STAT3 у тумор-асоцираним макрофагима има антиинфламацијски ефекат, а у дендритским ћелијама спречава њихово комплетно сазревање. Инхибира синтезу проинфламацијског цитокина (нпр. IL-12) и истовремено фаворизује алтернативну активацију макрофага.

Туморска микросредина



Канцер- асоцирани фибробласти (CAFs)...



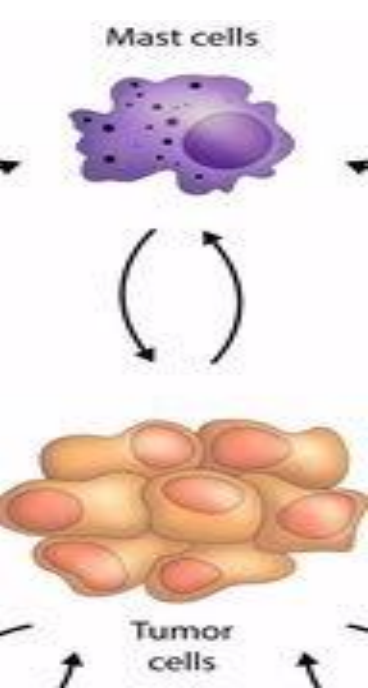
Cancer-associated
fibroblasts

Експримирају **алфа-глатко мишићни актин** и стичу карактеристике миофибробласта.

Могу да диферентују из већ постојећих нормалних фибробласта, из матичних ћелија присутних у ткиву.

Протуморски ефекат CAFs остварују секрецијом солубилних фактора који индукују ангиогенезу, привлаче инфламацијске ћелије и директно пооптомажу раст и дисеминацију малигних ћелија.

Секретују SDF-1/CXCL12 хемокине, TGF- β и металопротеиназе матрикса.



Мастоцити...

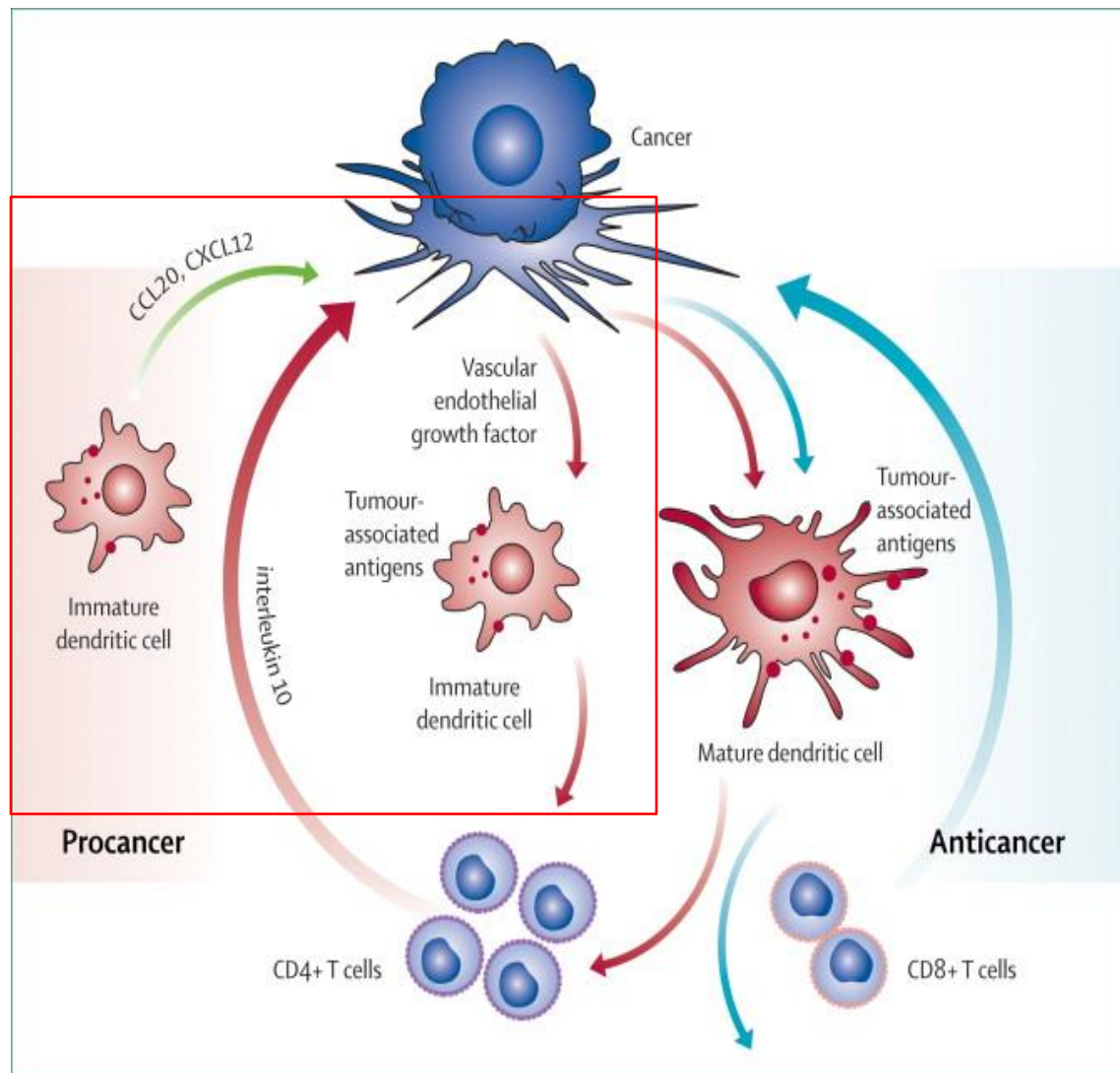
... ослобађају хепарин и хистамин којима утичу на ангиогенезу, али нарочито важан проангиогентски ефекат имају **ММР-2** и **ММР-9**, као и **серин протеазе**.

...секретују и неколико фактора раста (FGF-2, VEGF, TGF- β , TNF и IL-8) који не само да утичу на ангиогенезу већ и регрутују и активирају ћелије пореклом из костне сржи у туморско ткиво.

Конвенционалне дендритске ћелије (DCs)

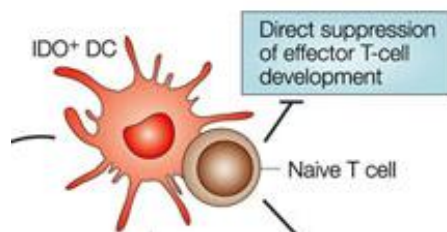
DCs су присутне у хронично инфицираном ткиву или у тумору, али **фенотип** ових ћелија је измењен

Туморске ћелије или ћелије строме продукују антиинфламацијске молекуле (**IL-10, TGF- β , IL-6, VEGF и простагландине**) који доприносе стању ареативности DCs у туморској микросредини



Плазмоцитоидне дендритске ћелије

Плазмоцитоидне DCs изоловане из хуманих тумора имају имуносупресивна својства.



Индукују имунску толеранцију *in vivo* и *in vitro* и то тако што експримирају имуносупресивни ензим **IDO** (енгл. *Indolamine 2,3-DiOxygenase*), а помоћу индучибилног костимулаторног лиганда (**ICOS-L**, енгл. *Inducible COStimulator Ligand*) активирају Т лимфоците који продукују IL-10.

Гранулоцити

Неутрофили су прве ћелије које инфилтришу место инфекције или ткивног оштећења.

Ове ћелије остварују снажан ангиогенетски ефекат тако што ослобађају ММР-9, као и различите цитокине.

Неутрофили могу да представљају везу између инфламације и канцерогенезе тако што ослобађањем слободних кисеоничких радикала и мијелопреоксидаза индукују оштећење ДНК.

... Еозинофилија у периферној крви и повећан број еозинофила у туморском ткиву су регистровани у различитим типовима хуманих малигнома.

Тумор-асоцирани еозинофили могу да имају **цитотоксички ефекат** на туморске ћелије, а могу да регрутују и активирају друге хематопоеетске ћелије. Супротно томе, ове ћелије могу да **индукују имуносупресију** у туморској микросредини и да на тај начин допринесу прогресији тумора. Ове ћелије су извор слободних кисеоничких радикала, као и леукотријена и простагландина.

Тумор-асоцирани макрофаги (TAMs)

Једна од главних ћелијских компоненти у потки тумора.

МСР-1 је главни хемокин одговоран за регрутовање TAMs.

TAMs утичу на раст тумора двојачо:
регресивно и **прогресивно**.

TAMs и њихова "поларизација"

