

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РАК

В кратком обзоре представлена роль хронического воспаления в процессе злокачественной трансформации. Показано значение клеток врожденного иммунитета в малигнизации, роль «переобучения» макрофагов раковыми клетками и хронической продукции провоспалительных цитокинов в прогрессии рака.

Ключевые слова: хроническое воспаление, рак, иммунные клетки, провоспалительные цитокины.

До недавних пор исследователи рака фокусировали свое внимание прежде всего на генетических изменениях, лежащих в основе возникновения этого заболевания [1]. За последние десятилетия накоплены доказательства важной роли хронического воспаления в прогрессии некоторых типов опухолей [2,3,4].

В настоящее время в развивающихся странах доля онкологических заболеваний со смертельным исходом, возникших на основе хронических воспалений, составляет 20-25%, а в индустриально развитых – 7-10%. Исследования связи между воспалением и раком – третьим основным убийцей человека – заняли центральное место среди исследований в области онкологии в последние два десятилетия.

Ученые установили, что усилить канцерогенез может воспалительный компонент иммунной системы, который в норме является составной частью процессов заживления ран [3,5]. Уже давно врачи и исследователи подозревали наличие связи между раком и воспалением. Воспаление является отличительным признаком рака, участвующие же в воспалительном процессе различные иммунные клетки с помощью цитокинов оказывают не только противоопухолевое действие, но и парадоксальный про-опухолевый эффект, а также влияют на устойчивость опухоли к терапии.

Еще в XIX веке известный немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов отмечал, что в опухолевой ткани присутствуют так называемые лимфорегикулярные инфильтраты, состоящие из белых клеток крови. Более двух десятков лет назад многие исследователи придерживались той точки зрения, что иммунная система служит не только для элиминации патогенов, но и для обнаружения клеток, которые являются аномальными предшественниками рака [6].

Две ветви иммунной системы – врожденная и адаптивная – исключительно хорошо адаптированы к борьбе против патогенов, но их роль в борьбе против рака оказалась более чем парадоксальной. Врожденная иммунная система обеспечивает начальный воспалительный ответ против микробов путем атаки любого проникающего в организм патогена сразу и неспецифический, тогда как адаптивная иммунная система осуществляет замедленный, более поздний ответ, который является специфическим, то есть направлен против строго определенного патогена. При раке обе системы иногда могут атаковать раковые клетки. Но исследования показывают, что опухоль защищает сама себя путем вовлечения врожденной системы в стимуляцию ее развития [7]. В конце 1990-х годов начались экспериментальные исследования, показавшие, что TNF, который считали применимым для лечения рака, при постоянном хроническом присутствии в низких концентрациях работал в организме как эндогенный промотер роста опухоли [7].

Измененные представления о прогрессии рака, однако, не отменили полностью старых представлений о функциях иммунной системы в этом процессе, она в этом случае работает как двусторонний меч. Сеть молекул и клеток организма, вторая по сложности строения после мозга, остается парадоксальной: иногда она способствует развитию рака; в других случаях препятствует этой болезни. Некоторые типы клеток врожденного иммунитета, такие как NK-клетки, могут действительно защищать от опухолевого роста. Другие могут способствовать малигнизации, но только когда микроокружение «поляризовано» в сторону воспалительного состояния; когда же этого нет, они могут препятствовать прогрессии опухоли. Воспаление, более того, способствует развитию опухоли во многих органах [8].

Важную роль во влиянии на развитие опухоли играют макрофаги, они составляют значительную часть клеток, находящихся в микроокружении опухолей. С одной стороны, они могут убивать опухолевые клетки или посылать активирующий сигнал Т-клеткам адаптивной иммунной системы, которые иногда также могут способствовать росту раковых клеток [9].

В работе W.Pollard с соавт. было детально изучено, каким образом макрофаги «переобучаются» раковыми клетками и становятся «фабриками», продуцирующими цитокины и ростовые факторы, которые стимулируют развитие опухоли [9,10,11].

Обращение макрофагов в предателей начинается, когда опухолевые клетки посылают сигнал, вызывающий хемотаксис моноцитов, которые превращаются в макрофаги, когда достигают опухоли. Внутри опухоли пролиферирующие клетки растут так быстро, что они начинают погибать от недостатка кислорода. Комбинация гипоксии и медиаторов, выделяемых опухолевыми клетками, инициирует процесс, при котором вновь приходящие в опухоль макрофаги становятся промотерами роста опухоли. Исследователи рака назвали их «опухоле-ассоциированные макрофаги» из-за их концентрации внутри и вокруг опухоли [9,10,11,12].

Исследователи изучали связь с канцерогенезом ядерного фактора каппа В (NF-κB), представляющего собой комплекс белков, который работает как переключатель для активации воспалительных генов и контроля клеточной смерти [13,14].

Было показано, что количественное снижение ядерного фактора – NF-κB или выключение провоспалительных сигнальных молекул TNF путем генетической альтерации приводит у экспериментальных мышей к сокращению участков предраковой ткани, которые не прогрессируют до полной злокачественности. Также было отмечено, что нейтрализующие антитела блокируют TNF и предотвращают его связывание с рецепторами на предмалигнанных раковых клетках; утрата рецепторов предотвращает запуск с помощью TNF молекулярного каскада, который включает работу NF-κB-переключателя. Блокирование ядерного фактора NF-κB вызывал апоптоз предраковых печеночных клеток у экспериментальных мышей.

Однако наиболее ярким доказательством наличия связи между раком и воспалением являются данные, показывающие, что для многих видов рака воспаление стимулирует превращение предмалигнантной ткани в полностью злокачественную. Воспалительный ответ может также участвовать в инициации опухолей и в развитии метастазов. Например, инфицирование *Helicobacter pylori* вызывает воспаление, которое значительно повышает риск возникновения рака желудка [15]. Патогены могут также вызвать в качестве защитной реакции со стороны организма генерацию клетками – макрофагами, нейтрофилами свободных радикалов, способных повреждать ДНК, что может привести к возникновению раковых клеток

Все это показывает, что иммунное воспаление является ключевым медиатором на начальных стадиях развития опухоли. Рак начинается с серии генетических изменений, которые приводят к чрезмерной репликации группы клеток с последующей инвазией в окружающие ткани, что является той точкой, с которой начинается истинная малигнизация. При определенных обстоятельствах некоторые опухолевые клетки могут отрываться и метастазировать. Это было установлено достаточно давно. Однако исследователи биологии рака и иммунологи показывают, что для реализации этого этапа прогрессии опухоли от локального участка опухолевой ткани к процветающему инвазивному раку часто необходимо участие клеток, которые в норме участвуют в удалении поврежденных тканей и клеток; находясь в окружении предмалигнантной ткани, где они превращаются в пособников и помощников малигнизации [5,6,7].

Итак, прогрессия некоторых видов рака обеспечивается эффектом, который ученые обозначили как «тлеющее» воспаление, при котором опухоль рекрутирует иммунные клетки, которые задерживаются в ее окружении и внутри самой опухоли. К этим клеткам относятся клетки врожденной иммунной системы (макрофаги; тучные клетки, которые выделяют гистамин и другие соединения, способствующие развитию воспаления; гранулоциты – нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, участвующие в воспалении; дендритные клетки – они представляют антигены, в частности молекулы из опухолевых клеток, клеткам адаптивной иммунной системы, индуцируя специфическую иммунную атаку против опухоли; NK-клетки – неспецифически разрушают собственные клетки организма, инфицированные патогенами, а также опухолевые клетки); клетки адаптивной иммунной системы – В- и Т-лимфоциты.

В исследованиях механизмов индукции рака и стимуляции его прогрессии все же наибольшее внимание уделяется системе врожденного иммунитета. Как и система врожденного иммунитета, адаптивная иммунная система, т.е. Т- и В-лимфоциты, продуцируемые ими цитокины и антитела могут как способствовать онкопатологии, так и подавлять рост опухолей и убивать опухолевые клетки [16].

Внутренние перекрестные взаимодействия между клетками врожденной и адаптивной иммунной систем способны также участвовать в стимуляции опухолевого заболевания. Раковая клетка может с помощью химических сигналов активировать клетки врожденной иммунной системы, возможно, дендритные клетки, которые затем активируют В-лимфоциты, способствующие росту опухолей. Эта стимуляция может происходить через Толл-подобные рецепторы, которые являются известными посредниками в путях межклеточной сигнализации врожденной иммунной системы [17].

Таким образом, воспаление как физиологическая реакция организма на внедрившиеся инфекционные агенты, в своем прямом предназначении выполняющая важнейшую функцию защиты, при длительном хроническом течении может, включая многочисленные биохимические механизмы, привести к различным расстройствам, в том числе и спровоцировать возникновение рака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Под редакцией Н.Е. Кушлинского, Н.Н. Мазуренко, М.В. Немцовой. Молекулярно-генетические маркеры опухолей. - М.: Издательство РАМН, 2016. - 612с.
- 2 Coussens L.M., Zitvogel L., Paluska K. Neutralizing Tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet// Science. - 2013. - №339(6117). - P.286-291.
- 3 Weinberg R.A. The Biology of Cancer// Garland Science. - 2007. - P.804-809.
- 4 Mantovani A, Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation // Nature. - 2008. - №454 (7203). - P.436-444.
- 5 Balkwill F., Kellie A., Mantovani Ch.and A. Smoldering and Polarized Inflammation in the Initiation and Promotion of Malignant Disease // Cancer Cell. - 2005. - V.7., №3. - P.211-217.
- 6 Visser K.de, Eichten A., Coussens L.M. Paradoxical Roles of immune System during Cancer Development // Nature Reviews Cancer. - 2006. - V.6. - №1. - P.24-37.
- 7 Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // Lancet. - 2001. - №357(9255). - P. 539-545.
- 8 Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer // Oncology. - 2002. - №16(2). - P. 217-226.
- 9 Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct Role of Macrophages in Different Tumor Microenvironments // Cancer Research. - 2006. - V.66., №2. - P.605-612.
- 10 Pollard J W. Tumor educated macrophages promote tumor progression and metastasis // Nat Rev Cancer. - 2004. - №4. - P. 71-78.
- 11 Condeelis J, Pollard J W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis // Cell. - 2006. - №124. - P.263-266.
- 12 Bingle L, Brown N J, Lewis C E. The role of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications for new anticancer therapies // J Pathol. - 2002. - №196. - P.254-265.
- 13 Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression // Nature. - 2006. - №441(7092). - P.431-436 .
- 14 Щебляков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Шмаров М.М., Народицкий Б. С., Гинцбург А. Л. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии // Acta naturae. - 2010. - Т. 2., №3(6). - С. 14-23.
- 15 Ng M.T, Van't Hof R, Hold G.L. et al. Increase in NF-kappa-B binding affinity of the variant C allele of the toll-like receptor 9-1237T/C polymorphism is associated with Helicobacter pylori-induced gastric disease // Infect Immun. - 2010. - №78(3). - P. 1345-1352.
- 16 Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П. и др. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Вопр. онкол. - 2008. - № 54 (6). - P. 669-683.
- 17 O'Neil L.A.J. Immunity's Early-Warning System // Sci.Amer. - 2005. - №292. - P.38-45.

Г.Т. Балпанова, Б.Б. Бижигитова

С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы

СОЗЫЛМАЛЫ ҚАБЫНУ ЖӘНЕ ОБЫР

Түйін: Қысқаша шолуда қатерлі трансформацияланудағы созылмалы қабынудың рөлі берілген. Обырланудағы туа біткен иммунитеттің жасушаларының мәні, ісік жасушаларының макрофагтарды «басқаша мамандандыруы» мен қабыну цитокиндердің созылмалы өндірілуінің обыр өршуіндегі рөлі көрсетілген.

Түйінді сөздер: созылмалы қабыну, обыр, иммунды жасушалар, қабыну цитокиндер.

G.T.Balpanova, B.B.Bizhigitova

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

CHRONIC INFLAMMATION AND CANCER

Resume: The brief review presents the role of chronic inflammation in malignant transformation. The value of innate immunity cells in malignancy, the role of "retraining" of macrophages by cancer cells and the chronic production of proinflammatory cytokines in tumor progression are shown.

Keywords: chronic inflammation, cancer, immune cells, pro-inflammatory cytokines.