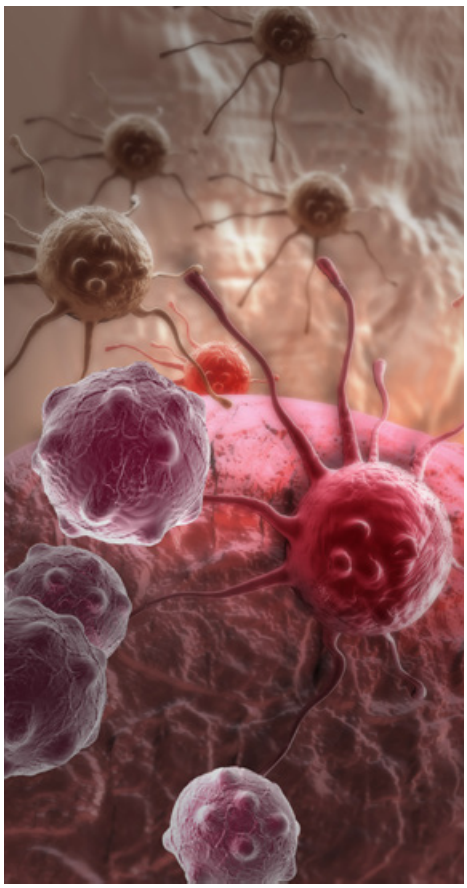
Zánět a onkologické onemocnění:

vzájemné souvislosti

Význam zánětu při vzniku nádoru je nezpochybnitelný, což platí již po desetiletí. Německý lékař Rudolph Karl Virchow, který poprvé popsal leukemické buňky, napsal již v roce 1863 v jednom ze svých článků, že „lymforetikulární infiltrace naznačují vývoj nádoru v chronických zánětlivých ložiskách". Po roce 1863 postupoval lékařský výzkum vztahu mezi zánětem a nádorem dále a v roce 2009 bylo v časopise The Lancet Oncology publikováno již 24 článků na toto téma. Je však důležité rozlišovat mezi různými druhy zánětu. Zánětlivý proces je nadále zkoumán a je důležité upřesnit jeho roli ve vývoji solidních tumorů. Zánět je velmi užitečným obranným mechanismem proti neinfiltrujícím nádorům. Avšak jakmile nádor vykazuje infiltrační růst, začne využívat zánětlivý proces ve svůj prospěch. Složení v mikroimunoterapii používané formulace 2LC1-Nje speciálně navrženo tak, aby přispívalo ke zpomalení rozvoje solidních nádorů.



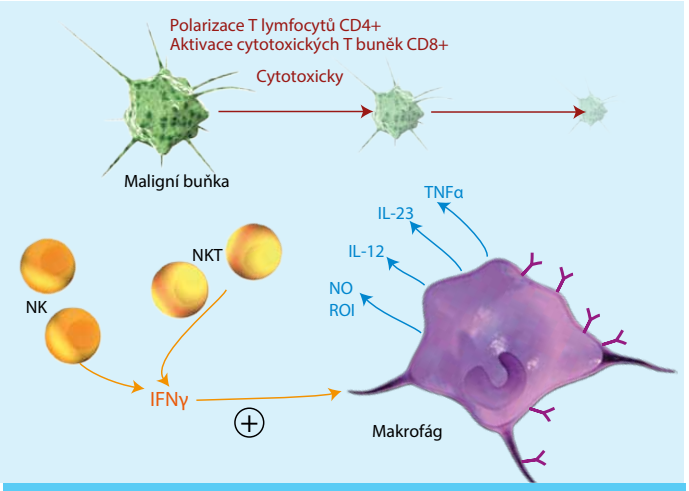
Zpomalení rozvoje nádoru lze dosáhnout inhibicí mechanismů, které podporují jeho růst, a to 1) inhibicí přechodu („přepínače") zánětlivých makrofágů M1 na makrofágy M2, asociované s tumorem a indukující imunosupresi, 2) redukcí angiogeneze, 3) inhibicí přeměny tkáně ve smyslu epiteliálně-mezenchymálního přechodu a 4) ovlivněním buněčné reparace.

Proces šíření nádorů

Maligní buňka je původně „normální" buňka, která opakovaně mutuje a v důsledku nedostatečných kontrolních mechanismů nemůže být opravena nebo odstraněna. Tato buňka se pak množí abnormálním způsobem. Zánět je především mechanismus k ochraně hostitele před vnějšími a vnitřními inzulty, například ze strany nádorových buněk. Když se okolí maligní buňky nachází v zánětlivém stavu, může být počáteční nádor zlikvidován leukocyty, jako jsou např. aktivované makrofágy typu M1. Maligní buňky mohou také být napadány NK buňkami (přirozenými zabíječi); ty vylučují interferon gamma (IFNγ) pro aktivaci makrofágů (M1), které pak syntetizují TNFα a způsobí smrt maligních buněk. Imunitní buňky rozpoznávají a ničí vznikající nádory, jak je znázorněno na obrázku 1 níže. V tomto optimálním případě nemá nádorová buňka žádnou možnost rozvinout se do infiltračního růstu a bude imunitním systémem prostřednictvím cytotoxického zánětlivého procesu eliminována. Zánět je proto spojencem organismu v boji proti šíření maligních buněk v časných stádiích onemocnění. Bohužel genetická nestabilita neoplastických buněk jim někdy umožňuje provést invazi do cévního systému.

Nedostatek zánětlivé odezvy umožňuje růst infiltrujících maligních buněk a jejich šíření v těle (vznik metastáz). Nádor se rozrůstá. Nádorové buňky začínají vylučovat různé faktory, které jim umožňují rozvíjet a šířit se v celém lidském hostiteli. Změny prostředí v okolí nádoru (tzv. nádorové mikroprostředí) umožňuje přechod z makrofágů typu M1 na typ M2. Makrofágy typu 2 jsou stimulovány cytokiny IL-4, IL-13 a IL-10, glukokortikoidy a komplexem imunoglobulinu a TLR-ligandů a vytvářejí ideální podmínky pro růst nádorů vylučováním velkého množství IL-10, IL-1R, IL-1decoyR, TGFbeta, EGF, BasicFGF a VEGF a v menší míře IL-12.

Přechod z makrofágů typu M1 na typ M2 má několik účinků podporujících růst nádorů:



Obrázek 1: Makrofágy M1 jsou aktivovány interferonem gamma (IFNγ) produkovaným NK buňkami a NK T-lymfocyty (NKT). Mají vysokou kapacitu pro prezentaci antigenu a produkují vysoké hladiny interleukinu IL-12 a IL-23. Vylučováním NO, ROI a TNFα stimulují reakci Th-1 a vysokou cytotoxickou aktivitu.

EDUKAFARM farmi news
ČASOPIS, KTERÝ SI VÁŽÍ VAŠICH ZNALOSTÍ. PRO ODBORNÍKY LÉKÁREN.

1. **Podpora angiogeneze umožňuje nádoru dodat živiny a takzvanou invazi (metastázování prostřednictvím cévního systému). To zajišťuje jeho růst a podporuje jeho šíření.**
2. **Je podporován vývoj metastatických oblastí.**
3. **Jsou podporovány přeměny tkání.**
4. **Celkově je usnadněno šíření nádoru.**

Souvislost mezi zánětem a nádorem lze částečně vysvětlit následujícími dvěma molekulárními mechanismy:

- **Vnitřní cesta:** Vnitřní cesta aktivuje onkogeny, které pak iniciují zánětlivý proces.
- **Vnější cesta:** Vnější cesta zahrnuje všechny zánětlivé faktory, které zvýhodňují vznik nádoru.

Tyto dvě cesty aktivují tři klíčové faktory: NF-κB, HIF-1α a STAT3, což je do značné míry umožněno výše zmíněnou změnou mikroprostředí.

Obrázek 2 ukazuje různé mechanismy, které nádor využívá pro svůj vývoj a šíření v organismu.

Mechanismus působení mikroterapeutické formulace 2LC1-N

Mikroimunoterapie využívá principů popsaných R. Arndtem a H. Schulzem. Na základě tohoto principu účinek imunologicky aktivních látek je inhibován, modulován či stimulován odlišnými nízkými koncentracemi obsahových látek. Formulace **2LC1-N** používaná v mikroimunoterapii přispívá k podpoře imunitního systému u solidních nádorů, a to na základě svého specifického složení.

Formulace 2LC1-N a cytotoxicita: neinfiltrující nádorové buňky

Jakmile imunitní systém detekuje neinfiltrující nádorovou buňku, dojde k zánětlivé reakci typu Th1. NK buňky (přirození zabiječi) a NKT buňky (T lymfocyty s některými vlastnostmi NK buněk) vylučují interferon gamma, který indukuje aktivaci makrofágů typu M1. Makrofágy M1 produkují cytotoxické látky, např. oxid dusnatý (NO) a cytokiny IL-23, IL-12 a TNF α. Přítomnost interferonu gama v nízké koncentraci podporuje aktivaci makrofágů M1. Díky přítomnosti IL-12 a TNFα v nízké koncentraci se zesiluje destrukce neinfiltrujících nádorových buněk. Tento mechanismus podporuje boj proti nádorovým buňkám, které by jinak unikly kontrolním systémům.

Formulace 2LC1-N a přechod makrofágů z typu M1 na typ M2: šíření nádoru

Jakmile nádorová buňka vypne kontrolní mechanismy imunitního systému, začne se rozvíjet infiltrační růst a nádor se zvětšuje. Přechod z makrofágů M1 na M2 nastává v závislosti na vývoji nádoru.

TAM (makrofágy asociované s nádorem)/makrofágy M2 jsou stimulovány cytokiny IL-4, IL-10 a IL-13 uvolněnými

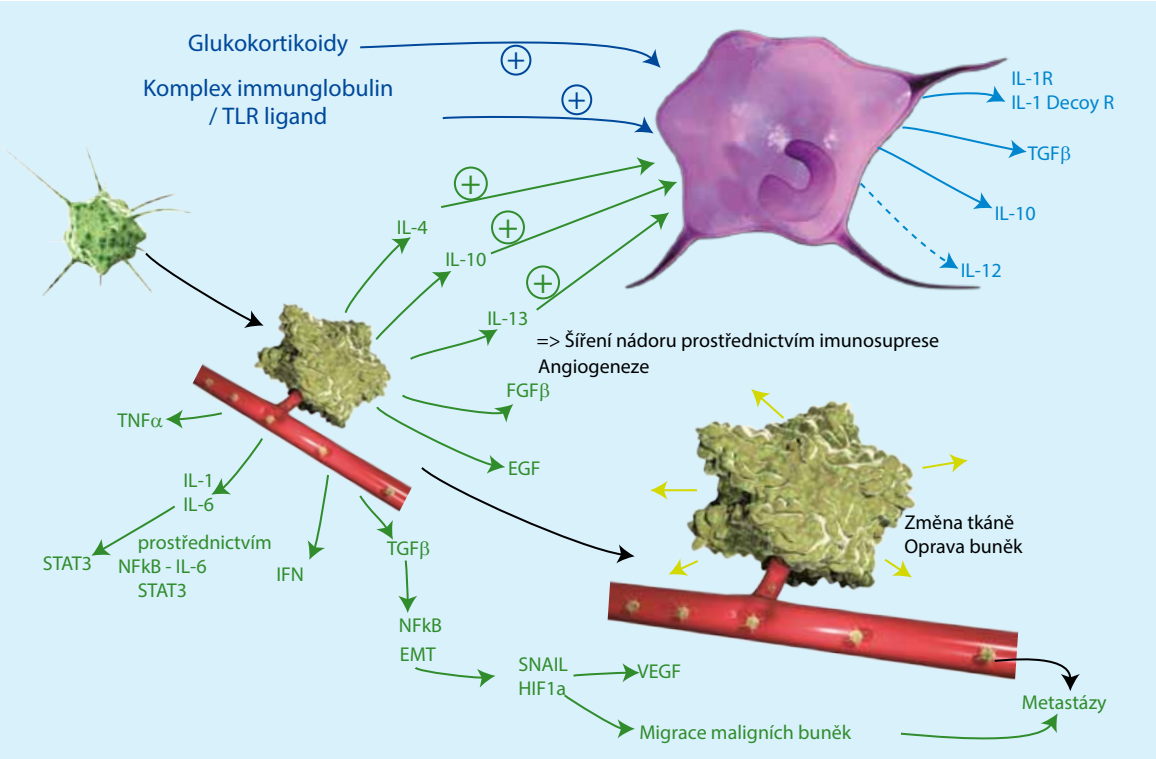
MUDr. Lourdes Reig,
Španělsko

MUDr. Pascale Jenaer,
viceprezident Mezinárodního Institutu pro mikroimunoterapii

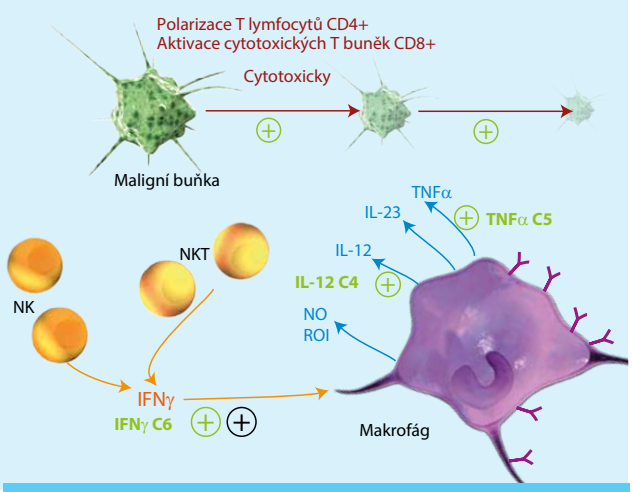
PharmDr. Béatrice Lejeune,
Francie

LITERATURA

1. F. Balkwill, A. Mantovani. Inflammation and cancer : back to Virchow? Lancet 2001;17;357(9255):539-45.
2. Y. Wu, B.P. Zhou. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. Cell Cycle 2009;8:326773.
3. S. K. Watkins, N. K. Egilmez, J. Suttles et al. IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumor-infiltrating macrophages in vitro and in vivo. J Immunol 2007;178:1357-1362.
4. A. Mantovani, P. Romero, A.K. Palucka, et al. Tumour immunity : effector response to tumour and role of the microenvironment. Lancet 2008;371(9614):771-83.
5. C. Porta, P. Larghi, M. Rimoldi, et al. Cellular and Molecular pathways linking inflammation and cancer. Immunobiology 2009; 214:761-77.
6. A.Sica. Role of tumor-associated macrophages in cancer related inflammation. Exp Onc 2010;32:153-158



Obrázek 2: Schematické znázornění vzniku solidního tumoru. Nádorová buňka uvolňuje růstové faktory (VEGF, EGF, FGFb, TGFβ), které stimulují angiogenezi. Navíc jsou produkovány cytokiny, které způsobují přechod z makrofágů typu M1 na typ M2 a imunosupresi, což umožňuje růst nádoru.



Obrázek 3: Mechanismus působení mikroterapeutické formulace 2LC1-N na neinfiltrující maligní buňky

nádorem. Makrofágy M2 vylučují velmi malá množství prozánětlivých cytokinů (IL-12, IL-1β, TNF a IL-6) a na druhé straně vysoká množství imunosupresivních cytokinů (IL-10 a TGFβ). TAM/ makrofágy M2 podporují kancerogenezi. Suplementace nízké dávky cytokinu IL-12 umožňuje potlačit přepnutí z makrofágů M1 na M2 a transformovat již vzniklé M2 makrofágy zpět na makrofágy M1. Přítomnost některých typů prozánětlivých cytokinů v nízké koncentraci napomáhá ničení nádorové buňky.

Formulace 2LC1-N a nádorová angiogeneze

Nádor potřebuje pro svůj růst konstantní a rostoucí přísun živin, jejichž dodávka probíhá přes krevní cévy. Angiogeneze je proto klíčovým faktorem růstu nádoru. Angiogeneze zahrnuje mnoho faktorů, jako je TGFβ, EGF, VEGF a FGFb. Tyto faktory jsou vylučovány jak infiltrujícími nádorovými buňkami, tak makrofágy M2/TAM.

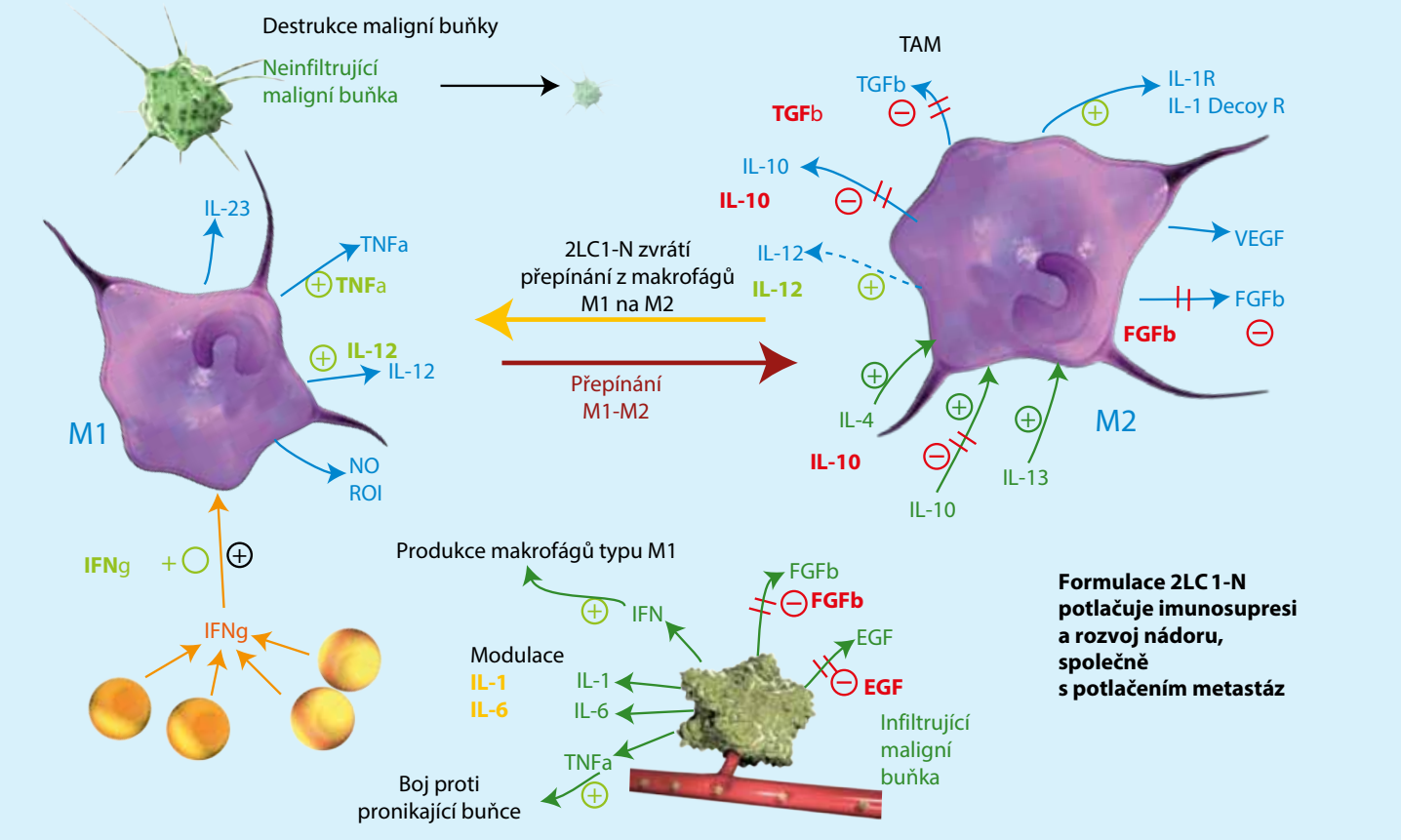
Tři z těchto růstových faktorů, TGFβ, EGF a FGFb, jsou obsaženy v přípravku ve velmi nízké koncentraci s inhibičním účinkem. Tento fakt výrazně zpomaluje angiogenezi a snižuje přívod živin do nádoru. Růstový faktor VEGF je nepřímo potlačen velmi nízkou koncentrací TGFβ, což vede k blokaci NFκB dráhy a nakonec ke snížení sekrece VEGF.

Formulace 2LC1-N a zánětlivé Th2 reakce indukované nádorovými buňkami

Různé signalizační dráhy zánětlivých reakcí imunitní osy Th2 probíhají přes NFκB, HIF-1α a STAT3. Tyto mechanismy jsou spouštěny pomocí TGFß. Přítomnost TGFβ ve velmi nízké koncentraci s inhibičním efektem umožňuje potlačení zánětlivé reakce Th2, jak je znázorněno na obrázku 5 výše.

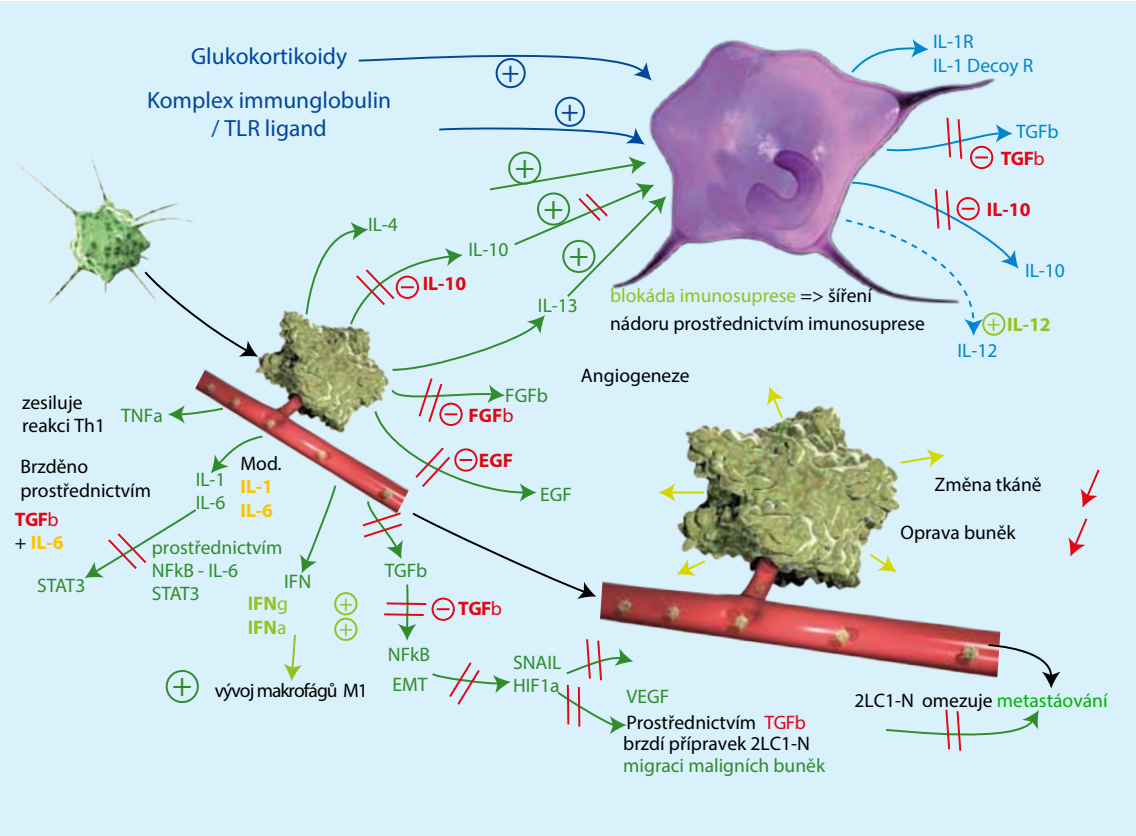
Formulace 2LC1-N a imunosuprese vyvolaná nádorovými buňkami

Pokud jsou aktivovány makrofágy M2, uvolňu-



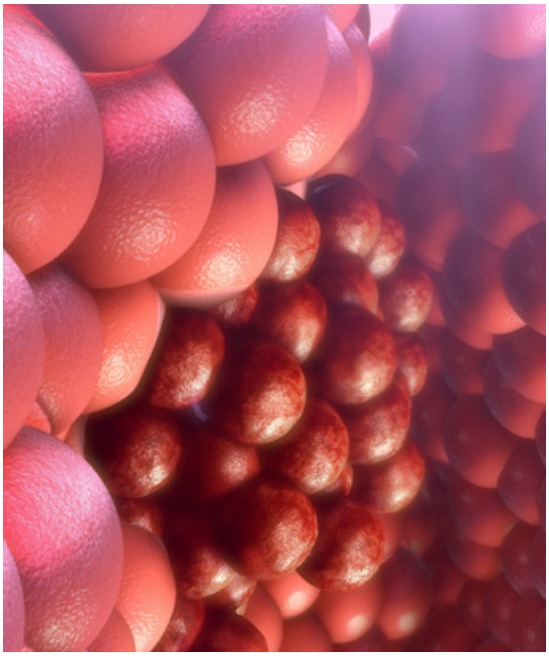
Obrázek 4: Mechanismus působení mikroterapeutické formulace 2LC1-N na přechod makrofágů M1 na makrofágy M2

EDUKAFARM farmi news
ČASOPIS, KTERÝ SI VÁŽÍ VAŠICH ZNALOSTÍ. PRO ODBORNÍKY LÉKÁREN.



Obrázek 5: Mechanismus působení mikroterapeutické formulace 2LC1-N na angiogenezi

jí IL-10 a TGFβ včetně IL-1R a IL-1 decoyR. Použití TGFβ a IL-10 ve velmi nízké koncentraci s inhibičním efektem působí proti tomuto mechanismu, podporujícímu růst nádoru.



Závěr

Zánět je fyziologickým a ochranným mechanismem lidského organismu, a to jak proti vnějším faktorům, jako jsou viry nebo bakterie, tak i proti vnitřním, jako jsou zmutované, nádorové buňky. Zánětlivý proces je pro organismus užitečný a v případě neinfiltrujících nádorových buněk dokonce život zachraňující. Nádorové buňky však vytvářejí a aktivují mechanismy, s jejichž pomocí se jim daří oslabit obranné mechanismy imunitního systému, dokonce je využít ve svůj prospěch, s cílem infiltrovat zdravou tkáň a množit se v ní.

Jakmile se tyto infiltrující nádorové buňky usadí ve zdravé tkáni, záměrně a účelově mění imunitní obranné mechanismy ve svém okolí ve svůj prospěch. Tento proces probíhá formou modifikace fenotypu makrofágů z M1 na M2 a vylučováním cytokinů a růstových faktorů, které stimulují angiogenezi a vytvářejí imunosupresivní účinek. Celý tento proces významně přispívá k šíření metastáz. Znalosti z patofyziologie procesu vzniku solidních tumorů vedla k využití imunoterapeutického přístupu v podobě přípravku 2LC1-N, který vede ke stimulaci protinádorových mechanismů a inhibici nádorových mechanismů.