

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Navikas ir imunitetas

Birutė Kazbarienė

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: navikas, ląstelinis imunitetas, humoralinis imunitetas.

Santrauka. Bendruosius procesus (uždegimą, regeneraciją, proliferaciją ir t. t.) didele dalimi sąlygoja ląstelinio ir humoralinio imuniteto mechanizmai. Viena aktualiausių nūdienos problemų – onkologinės ligos. Kancerogenezę – tai daugiastadijinis procesas, kurio eigą gali blokuoti, lėtinti arba stimuliuoti organizmo imuninė sistema. Atsako į naviką mechanizmuose dalyvauja ir įgimto, ir įgyto imuniteto komponentai: makrofagai, neutrofilai, komplemento sistema, limfocitai, imunoglobulinai, įvairūs citokinai ir kt. Naviko vystymąsi moduliuoja sąveika tarp transformuotų ląstelių ir įvairių šeiminingo organizmo funkcijų, tarp jų – imuninės sistemos atsako pokyčių. Yra duomenų, kad lėtinis ar atsinaujinantis uždegimas gali skatinti onkologinių ligų pasireiškimą. Uždegimas – tai viena iš organizmo apsauginių reakcijų, kurios pagrindas – imuninės sistemos specifinių ir nespecifinių reakcijų sąveika. Šios reakcijos palaiko ir organizmo vidinės terpės pusiausvyrą. Molekuliniame lygmenyje ir imuninės, ir uždegiminės reakcijos remiasi bendrais šių reakcijų mediatoriais. Atlikta daugybė piktybinių navikų patogenezės ir imuniteto veikimo mechanizmų tyrimų, tačiau dažnai būna prieštaringi ir lieka painių neatsakytų klausimų aiškinantis transformuotų ląstelių ir imuninės sistemos atsako sąveikos moduliācijas.

Įvadas

Piktybinių ligų rizika gali padidėti veikiant kenksmingiems aplinkos veiksniams, žalingiems įpročiams, kai išbalansuojama organizmo imuninė homeostazė ir prasideda pokyčiai pačioje ląstelėje ir jos mikroaplinkoje (1). Naviko vystymasis priklauso ne tik nuo mutuočių ląstelių funkcijų, bet ir nuo kitų organizmo sistemų bei organų tarpusavio sąveikos. Šiame procese aktyviai dalyvauja imuninė sistema. Tačiau tyrimai rodo, kad apsaugos mechanizmų, t. y. įgimto (arba nespecifinio) ir įgyto (arba specifinio) imuniteto atsakas į naviką gali būti nevienodas, t. y. vienos imuninės sistemos grandys gali skatinti kancerogenezę, kitos atvirkščiai – slopinti (2). Sukaupta nemažai medžiagos apie tai, kad šiai patologijai įtakos turi naviko mikroaplinkoje esančios imuninės sistemos ląstelės ir tirpūs mediatoriai (3, 4). Tačiau organizmo imunobiologinio reaktyvumo mechanizmai, sergant vėžiu, kol kas dar nepakankamai ištirti.

Uždegimas ir navikas

Pirmoji gynybos linija prieš įvairius patogenus ar pakitusias ląsteles yra įgimto imuniteto ląstelės (makrofagai, neutrofilai, dendritinės ląstelės, natūralūs

žudikai – NŽ), kurios kontroliuoja audinių mikroaplinką. Jei audinių homeostazė sutrinka, makrofagai ir putliosios ląstelės pradeda gaminti tam tikrus mediatorius (citokinus, chemokinus, histaminą, ROS – reaktyviosios deguonies formas ir kt.), kurie sąlygoja leukocitų migraciją į pažeistus audinius. Taigi, įgimto imuniteto aktyvinimas „paruošia“ aplinką įgyto imuniteto funkcijoms. Įgyto imuniteto ląstelės (CD4+ – T limfocitai helperiai, CD8+ – T citotoksiniai limfocitai, CD19+ ar CD20+ – B limfocitai ir kt.) nuo įgimto imuniteto ląstelių skiriasi specifinių receptorių įvairumu ir platesne atsako galimybe. Abi šios imuniteto grandys efektyviai kovoja ne tik su patogenais, bet šalina ir pakitusias ar jau žuvusias organizmo ląsteles (3).

Audiniuose prasidėję patologiniai procesai skatina audinių destruktiją ir įtraukia ne tik imuninę sistemą, bet gali sukelti oksidacinio streso sąlygotus DNR, baltymų pokyčius bei didinti įvairių ligų, tarp jų ir vėžio, riziką. Tyrimai rodo, kad linę sirgti lėtinėmis uždegiminėmis ligomis žmonės turi padidėjusią vėžio riziką, be to, onkologinę patologiją gali sąlygoti ir virusinė ar bakterinė infekcija (4). Uždegimas 15–20 proc. susijęs su žmogaus navikų patogenezė (pvz., nustatyta, kad imuninis atsakas į lėtinį virusinio he-

patito B ar C sukeltą uždegimą „pertvarko“ hepatocitus, padidindamas hepatoceliulinės karcinomos riziką) (5). Tačiau netgi nesusijusių su patogenais navikų mikroaplinkoje randama uždegimo komponentų (leukocitų, citokinų, chemokinų ir kt.) (4). Hipotezę apie uždegimo ir onkologinių ligų sąsają patvirtino eksperimentiniai tyrimai, rodantys, kad gyvūnams, sergantiems lėtiniais uždegimais ir turinčią nepakankamą IFN- γ (interferonas γ) bei GM-CSF (granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius) kiekį, spontaniniai navikai dažnesni (6). Taip pat manoma, kad lėtinis uždegimas gali didinti vėžio riziką dėl koduojančių imuninius modifikatorius (citokinus, proteazes, signalus perduodančius baltymus) genų mutacijos ar polimorfizmo (7). Lieka neišaiškintas klausimas apie antibiotikų vartojimą bei padidėjusią vėžio riziką. Viena iš nuomonių yra ta, kad sergančių lėtiniais uždegimais žmonių imuninės sistemos funkcijos yra nusilpusios ar sutrikusios ir po infekcinės invazijos ilgą laiką negali normalizuotis, o tai sąlygoja lėtinę ligos eigą ir būtinumą vartoti antibiotikus.

Visi organizmo audiniai turi unikalius ląstelių žūties ar atsako į pažeidimą kelius, kuriuos be kitų organizmo sistemų reguliuoja ir imuninė sistema. Sergant lėtinėmis ligomis, įgimto imuniteto ląstelės gamina didelį kiekį citokinų, chemokinų, metaloproteinazių, laisvųjų deguonies formų ir kitų biologiškai aktyviųjų medžiagų, kurios yra pagrindiniai ląstelių proliferacijos ir žūties mediatoriai. Sergant vėžiu tam tikri fiziologiniai procesai, kurie būdingi uždegimui, būtini ir naviko vystymuisi – pakitęs ląstelių išgyvenamumas ir audinių sandara, angiogenezė, priešnavikinio imuninio atsako slopinimas yra reguliuojami naviko aplinkoje esančių ląstelių. Tai patvirtina teigiama koreliacija tarp įgimto imuniteto ląstelių (makrofagų), infiltruojančių naviką, kiekio ir kraujagyslių tinklo

tankumo (8). Be to, eksperimentiniai tyrimai parodė, kad naviko augimas ir angiogenezė slopinami, kai įgimto imuniteto ląstelių infiltracija ikinavikiniame dar nesupiktybėjusiame (angl. *pre-malignant*) audinyje yra sumažėjusi (9, 10).

Esant uždegimui ar sergant vėžiu, naviko aplinkoje esančios imuninės sistemos ląstelės intensyviau gamina citokinus, chemokinus, angiogenezę skatinančius mediatorius: TNF- α (navikų nekrozės faktorius), TGF- β (transformuojančio augimo veiksnys), VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius), IL-1, 6 (interleukinai) ir kt., t. y. medžiagas, turinčias savybę aktyvuoti arba slopinti imuninės sistemos funkcijas (lentelė) (11).

Vienas svarbiausių angiogenezę skatinančių citokinų yra VEGF, kuris būtinas solidinių navikų ir metastazių vystymosi veiksnys, lemiantis naujų kraujagyslių, per kurias į naviką patenka daugiau maisto medžiagų ir deguonies, formavimąsi (12).

Uždegimą ir naviko vystymąsi gali sieti ir kitas citokinas – TNF- α (13). Anksčiau manyta, kad šiam uždegiminiam citokinui būdingas priešnavikinis veikimas, bet tyrimai parodė, kad TNF- α veikia ir kaip endogeninis odos navikų vystymosi promotorius (14). Taip pat nustatyta, kad pelėms su šio citokino kiekio ar jo receptorių deficitu yra sunkiau indukuoti odos navikus cheminiais kancerogenais, atsiranda mažiau metastazių. Be to, esant mažesniai TNF- α kiekiui, slopinamas hepatoceliulinės karcinomos ir žarnyno navikų vystymasis. Bet yra duomenų, kad TNF- α gali skatinti naviko augimą tiesiogiai, t. y. reguliuodamas ląstelių proliferaciją bei išgyvenamumą, ir netiesiogiai – veikdamas kitas ląsteles (tarp jų ir imunines), esančias naviko mikroaplinkoje (15–19). Neseniai nustatytas funkcinis ryšys tarp TNF- α ir prouždegiminio branduolių transkripcijos faktoriaus κ B (NF κ B) išryškino parakrinių signalinių mecha-

Lentelė. Citokinai ir jų funkcijos

Grupės	Funkcijos
Interleukinai (IL-1, 2, 3, 4, 5 ir t. t.)	Reguliuoja sąveiką tarp leukocitų ir kitų ląstelių
Kolonijų augimą stimuliuojantys faktoriai (G-CSF, M-CSF, GM-CSF)	Stimuliuoja hematopoezę bei kamieninių ląstelių migraciją iš kaulų čiulpų
Navikų nekrozės faktorius (TNF- α , TNF- β)	Citotoksinis, imunomoduliuojantis, prouždegiminis poveikis. Kai kuriems navikams sukelia hemoraginę nekrozę
Interferonai (IFN- α , IFN- β , IFN- γ)	Reguliuoja priešvirusinį, priešnavikinį imuninį atsaką
Augimo faktoriai (FGF, EGF, PDGF, TGF- β , VEGF)	Reguliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją, regeneraciją
Chemokinai (MCP-1, 2, 3, 4, RANTES, BLC, IL-8, MIP1- β)	Skatina neutrofilų, monocitų, eozinofilų, T limfocitų chemotaksį

nizmų ryšį tarp įgyto imuniteto ląstelių ir neoplastinių ląstelių. Vystantis navikui, NFκB (jo aktyvumas svarbus daugeliui tumorogenezės aspektų: ląstelės augimui ir išlikimui, angiogenezei, ląstelių tarpusavio sąveikai, metastazavimui) gali turėti dvejopą poveikį, t. y. – mažinti piktybinį potencialą turinčių ląstelių apoptozę arba stimuliuoti mieloidinių ląstelių, esančių navike, prouždegiminių citokinų (kurie gali skatinti neoplastinių ląstelių proliferaciją ir „pradinių“ ar pažėistų ląstelių išgyvenamumą) gamybą. Yra duomenų, kad NFκB blokada odos keratinocituose skatina epidermio hiperplaziją ir plokščialąstelinės karcinomos vystymąsi. Taigi, NFκB vaidmuo kancerogenezėje sudėtingesnis nei manyta, nes kai kuriais atvejais NFκB blokuoja, o kai kuriais atvirkščiai – skatina navikų vystymąsi (20, 21).

Transformuojantis augimo faktorius (TGF-β) – tai viena besivystančio naviko gaminamų imunosupresinių medžiagų, slopinanti ne tik imunokompetentinių ląstelių proliferaciją, bet ir jų funkcijas. Ją gali sekretuoti navikų ląstelės, taip pat navikus infiltravę makrofagai, limfocitai. Didelė TGF-β koncentracija sukelia imunosupresiją, sudaro palankesnes sąlygas formuotis naujoms kraujagyslėms ir metastazėms vystytis. TGF-β gamyba gali padidėti ir dėl taikomo gydymo (chemoterapija, radioterapija) (22). TGF-β slopindamas imuninę reakciją reguliuoja ir uždegimo eigą.

Su naviko augimu ir ligos progresavimu gali būti susiję ir kiti uždegiminiai ar priešuždegiminiai interleukinai (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 ir kt.) (23). Daugiausia tai limfocitų ir makrofagų gaminami citokinai (tačiau juos gali gaminti ir kitos organizmo ląstelės), pasižymintys reguliaciniu poveikiu imunokompetentinėms ląstelėms ne tik esant ūminiam ar lėtiniam uždegimui, bet ir sergant vėžiu.

Taigi, citokinai, įtakodami neoplastinių ląstelių proliferaciją, turi galimybę didinti pakitusių ląstelių išgyvenamumą, o sutrikus įgimto ir įgyto imuniteto funkcijų balansui augančio naviko aplinkoje, onkologinės ligos progresavimas gali būti spartesnis. Nevienareikšmis ir sąlygotas ląstelių bei jų aplinkos sąveikos moduliacijos bei skirtingai reguliuoti audinių homeostazę gali ir daugiafunkcinių imunomoduliatorių, tokių kaip NFκB, COX2 (ciklooksigenazė) ar MMP (matriksio metalo proteinazės) ir kitų sisteminis poveikis.

Ląstelinio imuniteto atsakas

Manoma, kad nuolatinė įgimto imuniteto aktyvacija skatina vėžio vystymąsi, tačiau nuomonės apie įgyto imuniteto reikšmę skiriasi. Aktyvuojamos įgimto imuniteto ląstelės gali netiesiogiai įtakoti vėžio vystymąsi, slopindamos įgyto priešnavikinio imuniteto

atsaką ir padėti išvengti imuninės priežiūros mechanizmų įtakos. Mieloidinės kilmės ląstelės, kurios akumuluojasi navike ar limfiniuose organuose, geba sukelti CD8+ T-limfocitų toleranciją, kitų ląstelių sąveikos disfunkciją bei imunosupresinių mediatorių gamybą ir dėl to slopinti įgytą priešnavikinį imunitetą (24). Be to, piktybiniai ląstelių pokyčiai „pritraukia“ reguliacines T ląsteles (Treg – CD4+, CD25+, FOXP3+), kurios savo ruožtu turi savybę susilpninti efektorinių T-citotoksinių ląstelių funkcijas (25). Treg – tai imuninio atsako regulatoriai, kurių pagrindinė užduotis – kontroliuoti T helperius ir T citotoksinius limfocitus. Šios ląstelės išskiria FOXP3 – transkripcijos faktorių, įtakojanti genų, atsakingų už T ląstelių diferenciaciją ir citokinų (TGF-β, IL-10, IFNγ, IL-35) bei kitų faktorių, dalyvaujančių imuninio atsako slopinime, transkripciją. Be to, jos išskiria ir receptorių interleukinui-2 (IL-2) – CD25. Atlikus tyrimus, paaiškėjo, kad antikūnai prieš CD25+ *in vivo* sumažino reguliacinių T limfocitų populiaciją, o priešnavikinis T ląstelių atsakas padidėjo, indukavęs eksperimentinio naviko regresiją. Be to, nustatyta, kad Treg limfocitai slopina CD8+ T ląstelių proliferaciją esant uždegimui ar po organų persodinimo. Sergančiųjų kiaušidžių vėžiu naviko ląstelės bei jo mikroadaplokoje esantys makrofagai gamina CCL22 chemokina, sąlygojantį T reguliacinių ląstelių judėjimą link naviko. Treg slopina specifinį T limfocitų atsaką ir koreliuoja su blogesniu išgyvenamumu (26, 27). Taigi, Treg ląstelės pasižymi imunoreguliacinėmis savybėmis (supresiniu poveikiu) ir kontroliuoja imuninio atsako stiprumą bei trukmę. Per didelis jų aktyvumas gali didinti onkologinių ligų riziką ir susilpninti priešinfekcinę gynybą. Tyrėjai dar nepakankamai žino imuninių procesų reguliavimo mechanizmus, bet akivaizdu, kad reguliacinės ląstelės, turinčios slopinimo potencialą, atlieka svarbų vaidmenį ne tik sergant onkologinėmis ligomis, bet ir autoimuninių, infekcinių ir alerginių ligų patogenezėje.

Imuniteto funkcijų slopinimas gali sąlygoti padidėjusią vėžio riziką sergantiesiems AIDS ar pacientams po organų persodinimo (vartojant imunosupresantus). Be to, gerai žinoma, kad su virusais susijusi vėžio rizika (žmogaus herpesinio 8 viruso – su Kapoši sarkoma, Epštein-Barr viruso – su ne Hodžkino limfoma, žmogaus papilomos viruso – su plokščialąsteline karcinoma) padidėja ir imunosupresuotiems asmenims. Daugeliu atvejų tai sąlygoja imuninės sistemos funkcijų slopinimas, susijęs su virusine infekcija ar viruso reaktyvacija (28, 29). Tačiau yra duomenų, rodančių, kad pacientams, kuriems atliktas organų persodinimas, su virusais nesusijusių navikų rizika nedidėja (pvz., kolorektinio vėžio, melanomos)

(30, 31).

Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad cheminiais kancerogenais lengviau indukuoti navikus pelėms, turinčioms imuninį defektą, bet yra pranešimų ir apie tai, kad pelėms, turinčioms kai kurių imuninės sistemos parametrų nepakankamumą, dažnesni ir spontaniai navikai (32, 33).

D. Daniel ir kt. pateikė įdomius eksperimentinių tyrimų duomenis apie įgyto imuniteto komponentų funkcijas esant ŽPV (žmogaus papilomos virusas) infekcijai ir vystantis piktybiniam navikui, t. y. infekuotoms ŽPV16 pelėms CD4⁺ limfocitų trūkumas sulėtino odos displazijos ir vėžio vystymąsi, bet tokie gyvūnai turėjo didesnę polinkį sirgti gimdos kaklelio vėžiu (34).

Nevienareikšmis ir CD1d apribotų NŽT ląstelių (T limfocitai CD3⁺, kurie taip pat turi ir NŽ ląstelių žymenį CD56⁺) vaidmuo vystantis vėžiui. Nustatyta, kad šios ląstelės aktyviai dalyvauja apsauginėse reakcijose prieš navikus, tačiau gali ir slopinti imuninį atsaką. Naujausių tyrimų duomenimis, yra dvi NŽT ląstelių subpopuliacijos: I NŽT ląstelės įtakoja DC (dendritinės ląstelės), NŽ, CD4Th1 (T helperiai) ir CD8 citotoksinių limfocitų funkcijas sąlygojančias priešnavikinį atsaką, II NŽT ląstelės turi potenciją slopinti šį (priešnavikinį) atsaką (35, 36). Be to, NŽT ląstelės gamina ir uždegiminius Th1 gaminamus citokinus ir priešuždegiminius Th2 gaminamus citokinus. Todėl naviko vystymuisi įtakos gali turėti aplinkos balansas, t. y. koks dominuos NŽT ląstelių sukeltas atsakas (37).

Humoralinio imuniteto atsakas

Tiriamas ir naviko augimui įtakos turintis B limfocitų bei antikūnų vaidmuo. Antikūnai turi dvejopą reikšmę priešnavikinio imuniteto mechanizmuose. Pirma, jie, aktyvuodami komplemento sistemą bei nuo antikūnų priklausomą ląstelinio imuniteto citotoksiškumą, gali sukelti malignizuotų ląstelių žūtį, bet gali realizuoti ir naviko „gynybą“. Priešnavikiniai antikūnai taip pat gali komplikuoti efektorinių ląstelių atsaką, prisijungę prie piktybinių ląstelių receptorių, juos užblokuodami ir „apsaugodami“ nuo citotoksinių limfocitų poveikio. Tyrimų duomenimis, navikui specifiniai antikūnai skatina transplantuotų navikinių ląstelių ir chemiškai indukuotų navikų augimą, o B limfocitų trūkumas, atvirkščiai – riboja navikų formavimąsi (38, 39). Be to, atlikti eksperimentiniai tyrimai parodė, jog piktybinių ląstelių invaziją skatina humoraliniai mechanizmai, kurie turi įtakos granulocitų ir makrofagų aktyvacijai (40). Piktybinių ląstelių dauginimąsi gali stimuliuoti jų paviršiuje esantys antigenai (pvz., karcinoembrioninis antigenas, kuris randamas

daugelio piktybinių navikų atvejais). Augant navikui, vyksta imunizacijos procesas ir, kaip minėta, gaminasi antikūnai, kurie, prisijungę prie naviko antigenų, neleidžia citotoksiniams limfocitams sunaikinti pakitusių ląstelių ir taip netrukdo jų dauginimosi. Stimuliuodami antikūnų hiperprodukciją ir sąlygodami humoralinio atsako tipą bei slopindami Th1 limfocitų aktyvumą, naviko progresijai įtakos gali turėti ir Th2 limfocitų gaminami interleukinai (IL-4, 6, 10). Viena vertus, slopinamas citotoksinių ląstelių poveikis, kita vertus, vyksta imunostimuliacinis naviko augimo skatinimas. Yra duomenų apie tai, kad didelės vėžio rizikos asmenims ankstyvosios ligos stadijos metu ap tinkami autoantikūnai (pvz., anti-p53) gali turėti prediktyvinę reikšmę, o sergant vėžiu – koreliuoti su blogesne ligos prognoze (41). Cirkuliuojančių antikūnų patogeniniam veikimui įtakos turi įvairūs veiksniai (pvz., ar viduląsteliniai antigenai patenka į tarpląstelinę terpę, ar yra aktyvuoti T helperiai, citotoksiniai T limfocitai, NŽ ląstelės ir t. t.). Antikūnų apsauginės ar agresyvios savybės priklauso ir nuo sąveikos su kitais imuninės sistemos komponentais ar uždegimo veiksmų kombinacijos (42). Nuomonė apie antikūnų vaidmenį, augant navikui, yra kontraversiška. Deja, iki šiol lieka neaišku, ar spartesnį naviko vystymąsi bei ligos atsinaujinimą sąlygoja didesnis antigeno krūvis ir nuo to priklausoma didesnė antikūnų gamyba. Tyrimai rodo, kad vystantis piktybinei ligai, B limfocitų grandis aktyviai dalyvauja imuniniame atsake, bet yra nemažai neatsakytų klausimų, todėl būtini tolesni tyrinėjimai, norint įvertinti humoralinio imuniteto reikšmę onkologinių ligų patogenezėi.

Išvados

Kiekvienos ligos, taip pat ir piktybinės, eigą didele dalimi lemia organizmo imuninės sistemos atsakas, kurio funkcija – reikiamu lygmeniu ir specifiskai reaguoti į ligą sukėlusius veiksnius bei palaikyti organizmo homeostazę. Nuolat aktyvinamos imuninės sistemos ląstelės gali ne tik slopinti, bet ir skatinti naviko vystymąsi, pvz., tiesiogiai, t. y. įtakodamos neoplastinių ląstelių proliferaciją, netiesiogiai – moduluodamos neoplazijos mikroaplinką ir skatindamos naviko progresavimą. Tačiau priešnavikinio imuniteto tyrimų duomenys yra nevienareikšmiai. Todėl ir toliau atliekami tyrinėjimai siekiant įvertinti naviko ir imuninės sistemos sąveiką. Priklausomai nuo naviko mikroaplinkos ir kitų organizmo sistemų funkcijų pokyčių imuninis atsakas gali kisti ar būti neadekvatus, o imunologinių parametrų pokyčiai yra svarbūs vertinant ligos eigą, parenkant gydymo taktiką, analizuojant gydymo veiksmingumą bei prognozuojant pacientų išgyvenamumo trukmę.

Tumor and immunity

Birutė Kazbarienė

Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: tumor; cellular immunity; humoral immunity.

Summary. System of organism defense is an important complex of interrelated cellular, molecular, genetic, and other components, which regulate homeostasis of host. Experimental and clinical data show that immune system functions are significant, but also a complicated question in cancer development. It is very important to investigate and understood how immune system coordinates the response to cancer cells. Our understanding about innate and adaptive immunity functions and interaction with transformed cells is constantly changing. Different responses of these system components can promote, reduce, or inhibit tumor development. It is established that malignant cells develop into invasive cancer with interaction with tumor microenvironment, which is influenced by inflammation. Clinical and experimental studies have revealed the link between inflammation and cancer risk. Many cancers develop in the sites of inflammation. Activation of humoral and cellular immunity may predispose to neoplastic or cancer development. Despite the scientific progress, understanding of the immune system mechanisms responding to malignance remains insufficient.

Correspondence to B. Kazbarienė, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 08660 Vilnius, Lithuania
E-mail: birute.kazbariene@vuo.lt

Literatūra

- Moncevičiūtė-Eringienė E. Imuninės homeostazės sutrikimai kaip vėžio ir kitų ligų rizikos endogeniniai faktoriai bei taršos indikatoriai. (Disorders of immune homeostasis as endogenic risk factors of cancer and other diseases and indicators of environmental pollution.) In: Vėžio profilaktikos problemos. Actualities of cancer prevention. Vilnius: Lietuvos mokslas; 2001. p. 88-122.
- de Visser KE. Spontaneous immune responses to sporadic tumors: tumor-promoting, tumor-protective or both? *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(10):1531-9.
- Bhardwaj N. Harnessing the immune system to treat cancer. *J Clin Invest* 2007;117(5):1130-6.
- Allavena P, Garlanda C, Borello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18(1):3-10.
- Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, Fowler P, Chisari FV. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Exp Med* 1998;188:341-50.
- Enzler T, Gillesen S, Manis JP, Ferguson D, Fleming J, Alt FW, et al. Deficiencies of GM-CSF and interferon gamma link inflammation and cancer. *J Exp Med* 2003;197(9):1213-9.
- Yamamoto-Furusho JK, Korzenik JR. Crohn's disease: innate immunodeficiency? *World J Gastroenterol* 2006;12(42):6751-5.
- Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 2006;66(2):605-12.
- Gretschel S, Astrosini C, Vieth M, Jöns T, Tomov T, Höcker H, et al. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(6):642-7.
- Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med* 2001;193(6):727-40.
- Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007;117(5):1175-83.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1011-27.
- Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42(6):745-50.
- Scott KA, Moore RJ, Arnott CH, East N, Thomson RG, Scallan BJ, et al. An anti-tumour necrosis factor- α antibody inhibits the development of experimental skin tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):445-51.
- Arnott CH, Scott KA, Moore RJ, Robinson SC, Thompson RG, Balkwill FR. Expression of both TNF-alpha receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development. *Oncogene* 2004;23(10):1902-10.
- Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004;431(7007):461-6.
- Ditsworth D, Zong WX. NF-kappaB: key mediator of inflammation-associated cancer. *Cancer Biol Ther* 2004;3(12):1214-6.
- Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004;118(3):285-96.
- Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7(3):211-7.
- Pikarsky E, Ben-Neriah Y. NF-kappaB inhibition: a double-edged sword in cancer? *Eur J Cancer* 2006;42(6):779-84.
- Dajee M, Lazarov M, Zhang JY, Cai T, Green CL, Russell AJ, et al. NF-kappaB blockade and oncogenic Ras trigger invasive human epidermal neoplasia. *Nature* 2003;421

- (6923):639-43.
22. Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF beta signalling and its role in tumour pathogenesis. *Acta Biochim Pol* 2005;52(2):329-37.
 23. Kai H, Kitadai Y, Kodama M, Cho S, Kuroda T, Ito M, et al. Involvement of proinflammatory cytokines IL-1beta and IL-6 in progression of human gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2005;25(2A):709-13.
 24. Kusmartsev S, Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor-associated CD8+ T cell tolerance induced by bone marrow-derived immature myeloid cells. *J Immunol* 2005;175(7):4583-92.
 25. Yang ZZ, Novak AJ, Ziesmer SC, Witzig TE, Ansell SM. Attenuation of CD8(+) T-cell function by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 2006;66(20):10145-52.
 26. Nagai H, Horikawa T, Hara I, Fukunaga A, Oniki S, Oka M, et al. *In vivo* elimination of CD25+ regulatory T cells leads to tumor rejection of B16F10 melanoma, when combined with interleukin-12 gene transfer. *Exp Dermatol* 2004;13(10):613-20.
 27. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng O, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10(9):942-9.
 28. Akanmu AS. AIDS associated malignancies. *Afr J Med Sci* 2006;35 Suppl:57-70.
 29. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, vanLeeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-31.
 30. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001;7(11 Suppl 1):S109-18.
 31. Bastiaannet E, Homan-van der Heide JJ, Ploeg RJ, Hoekstra HJ. No increase of melanoma after kidney transplantation in the northern part of the Netherlands. *Melanoma Res* 2007;17(6):349-53.
 32. Wedemeyer J, Galli SJ. Decreased susceptibility of mast cell-deficient Kit(W)Kit(W-v) mice to the development of 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal tumors. *Lab Invest* 2005;85(3):388-96.
 33. Street SE, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *J Exp Med* 2002;196(1):129-34.
 34. Daniel D, Meyer-Morse N, Bergsland EK, Dehne K, Coussens LM, Hanahan D. Immune enhancement of skin carcinogenesis by CD4+ T cells. *J Exp Med* 2003;197(8):1017-28.
 35. Terabe M, Berzofsky JA. NKT cells in immunoregulation of tumor immunity: a new immunoregulatory axis. *Trends Immunol* 2007;28(11):491-6.
 36. Seino K, Motohashi S, Fujisawa T, Nakayama T, Taniguchi M. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications. *Cancer Sci* 2006;97(9):807-12.
 37. Smyth MJ, Godfrey DI. NKT cells and tumor immunity – a double edged sword. *Nat Immunol* 2000;1(6):459-60.
 38. Agassys-Cahalon L, Yaakubowicz M, Witz IP, Smorodinsky NI. The immune system during the precancer period: naturally-occurring tumor reactive monoclonal antibodies and urethane carcinogenesis. *Immunol Lett* 1988;18(3):181-9.
 39. Monach PA, Schreiber H, Rowley DA. CD4+ and B lymphocytes in transplantation immunity. II. Augmented rejection of tumor allografts by mice lacking B cells. *Transplantation* 1993;55(6):1356-61.
 40. Barbera-Guillem E, May KF Jr, Nyhus JK, Nelson MB. Promotion of tumor invasion by cooperation of granulocytes and macrophages activated by anti-tumor antibodies. *Neoplasia* 1999;1(5):453-60.
 41. Tan EM, Shi FD. Relative paradigms between autoantibodies in lupus and autoantibodies in cancer. *Clin Exp Immunol* 2003;134(2):169-77.
 42. Curcio C, Di Carlo E, Clynes R, Smyth MJ, Boggio K, Quaglini E, et al. Nonredundant roles of antibody, cytokines, and perforin in the eradication of established Her-2/neu carcinomas. *J Clin Invest* 2003;111(8):1161-70.

Straipsnis gautas 2008 07 15, priimtas 2009 02 05

Received 15 July 2008, accepted 5 February 2009