

Chemokines, tumour growth and angiogenesis

Bucova M

Chemokíny, rast nádorov a angiogenéza

Abstract

Bucova M.:
Chemokines, tumour growth and angiogenesis
Bratisl Lek Listy 2001; 102 (1): 22–27

The immune surveillance represents an important defence mechanism of immediate destruction of the transformed malignant cells that daily arise in our body. Immune mechanisms play a great role also in the development of anti-tumour immunity. However, sometimes it occurs that the mechanisms of the immune system are misused by host cells for their own profit. This is also the case of chemokines. It was found out that malignant tumours produce chemokines with angiogenic activity which results in the formation of new blood vessels within the tumour. In this way the tumour ensures its blood supply. This not only enhances the tumour growth, however facilitates also the metastatic process. In addition to the latter the tumour growth is further enhanced by the influence of chemokines on the production of factors with immunosuppressive activity. (Fig. 3, Ref. 48.)
Key words: chemokines, cytokines, angiogenesis, antiangiogenic drugs, tumours.

Základnou funkciou imunitného systému je tolerovať vlastné nepoškodené a zdravé štruktúry a eliminovať cudzie alebo odumreté, infikované alebo rôznym spôsobom zmenené vlastné štruktúry. Imunitný dohľad („surveillance“), ktorý je zabezpečený rôznymi bunkami, faktormi a mediátormi imunitného systému, tak prispieva k zachovaniu homeostázy vnútorného prostredia. Existuje veľa prác o účasti NK-buniek, makrofágov, T-lymfocytov, komplementu a cytokínov v rozvoji antitumoróznej imunity. Výsledkom dlhodobého boja medzi zariadeniami imunity a nádorovými bunkami v priebehu evolúcie je však aj skutočnosť, že nádorové bunky sa naučili využívať mechanizmy imunitného systému vo svoj prospech. Vznikajú tak zdanlivo kontroverzné vedecké zistenia, ktorých podstata a význam sa ozrejmi až po odhalení princípov, podľa ktorých môže mať tá istá bunka, ten istý faktor, či ten istý mediátor v rôznych situáciách odlišnú, ba dokonca opačnú

Abstrakt

Bucová M.:
Chemokíny, rast nádorov a angiogenéza
Bratisl. lek. Listy, 102, 2001, č. 1, s. 22–27

Imunitný dohľad predstavuje dôležitý strážny mechanizmus pre okamžitú likvidáciu malígne transformovaných buniek. Zariadenia imunitného systému majú nesporný význam aj v rozvoji protinádorovej imunity. Stáva sa však, že hostiteľské bunky začnú mechanizmy imunitného systému využívať vo svoj prospech. Tak je to aj v prípade chemokínov. Zistilo sa, že mnohé malígne nádory produkujú chemokíny s angiogénnou aktivitou, čím sa vďaka novotvorbe ciev v nádore zabezpečí nielen jeho výživa a rast, ale urýchlí sa aj jeho metastázovanie hematogénnou cestou. Okrem toho malígne nádory tvorbou určitých chemokínov zabezpečia svoj rast aj potencovaním tvorby faktorov s imunosupresívnou aktivitou. (Obr. 3, lit. 48.)
Kľúčové slová: chemokíny, cytokíny, angiogenéza, antiangiogénne látky, tumory.

funkciu. V poslednom čase sa práve z tohto hľadiska venuje veľká pozornosť chemokínom.

Chemokíny

V posledných 20 rokoch 20. storočia nastal veľký rozvoj poznatkov o chemokínoch. Chemokíny patria medzi solubilné mediátory imunitného systému s nízkou molekulovou hmotnosťou — cytokíny, ktoré svoju biologickú aktivitu uplatňujú prostredníctvom väzby na špecifický receptor. Vyznačujú sa určitými spoločnými vlastnosťami, z ktorých medzi najdôležitejšie patrí rozdiel medzi ich krátkodobým lokálnym a dlhodobým, resp. celkovým pôsobením. Kým krátkodobé lokálne pôsobenie cytokínov má pre organizmus pozitívny význam, pri dlhodobom pôsobení alebo ich nadprodukcii, keď sa cytokíny dostávajú do cir-

Department of Immunology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava. mbucova@hotmail.com

Address for correspondence: M. Bucova, MD, PhD, Dpt of Immunology, Faculty of Medicine, Sasinkova 4, SK-811 08 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.5935 7351, Fax: +421.7.5935 7578

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

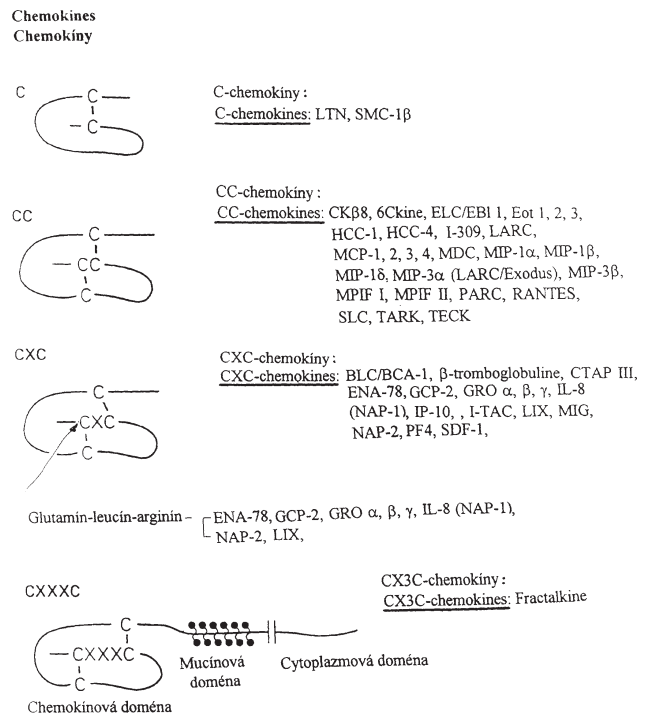
Adresa: MUDr. M. Bucová, PhD., Imunologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava 1.

kulácie a prejavuje sa predovšetkým ich systémový účinok, môžu viesť k rozvoju patologických stavov (Bucová, 1999). Prvou známou funkciou chemokínov bola chemotaktická aktivita pre leukocyty, z čoho vzniklo aj ich pomenovanie. Dnes sa však vie, že ich biologická aktivita je oveľa širšia, zúčastňujú sa na mnohých fyziologických, ale aj patologických procesoch (Buc a Bucová, 2000). Doteraz je známych približne 50 chemokínov, ktoré tvoria jednu veľkú rodinu. Táto sa na základe biochemickej štruktúry, a to podľa počtu cysteínových jednotiek a ich relatívneho postavenia na N-konci molekuly, delí do 4 podrodín (Buc a Bucová, 2000; Luster, 1998) (obr. 1). Ak sú prvé dve cysteínové jednotky na N-konci molekuly tesne vedľa seba (cys-cys, alebo CC), zaraďujeme takéto chemokíny do podrodiny betachemokínov (CC-chemokíny). Ak uvedené cysteíny od seba oddeľuje iná aminokyselinová jednotka, označujeme ich ako alfachemokíny (CXC-chemokíny) (Nomiyama a spol., 2000). Podrodina gama-chemokínov (C-chemokíny) sa vyznačuje prítomnosťou iba jednej cysteínovej jednotky v molekule a napokon podrodina delta-chemokínov (CXXXC alebo CX3C-chemokíny) sa vyznačuje tým, že prvé dve cysteínové jednotky sú v molekule oddelené tromi inými aminokyselinovými jednotkami. Zoznam doteraz známych chemokínov je uvedený v obrázku 1. Ich názvy vyjadrené skratkami sú odvodené od začiatkových písmen slov vyjadrujúcej ich aktivitu.

Podrodiny alfachemokínov a betachemokínov sa ďalej delia do skupín, a to na základe určitých úsekov, ktoré sú kritické pre biologickú funkciu chemokínov. Podrodina CXC sa delí na skupinu chemokínov, ktorá má na N-terminálnom konci úsek ELR (glu-leu-arg), a skupinu, ktorá tento úsek nemá. Táto druhá skupina CXC-chemokínov nemá schopnosť indukovať tvorbu nových ciev, angiogénu, nemá chemotaktickú aktivitu pre neutrofile, ktorá je typická pre chemokíny s ELR úsekom, naopak, pôsobí na lymfocyty, čo je charakteristická črta najmä pre CC-chemokíny (Mantovani, 1999; Mantovani a Sozzani, 2000). Aj podrodina CC-chemokínov, ktorá nemá vo všeobecnosti chemotaktickú aktivitu na neutrofile, ale pôsobí chemotakticky na monocyt, lymfocyty, eozinofily a bazofily, sa rozdeľuje na základe prítomnosti určitých aminokyselinových jednotiek na N-konci molekuly do dvoch skupín. Do prvej patrí päť proteínov MCP a Eotaxíny 1, 2 a 3 a do druhej skupiny patria ostatné betachemokíny (Nomiyama a spol., 2000). Prítomnosť určitých aminokyselinových jednotiek na N-konci molekuly chemokínu je kritická pre jej biologickú aktivitu. Napríklad delícia jedinej aminokyselinovej jednotky v tejto oblasti spôsobí konverziu chemokínu, ktorý aktivuje bazofily na chemokín priťahujúci eozinofily (Gong a Clark-Lewis, 1995; Weber a spol., 1996). Podobne, pridanie jednej aminokyselinovej jednotky k molekule MCP-1 redukuje jej chemotaktickú aktivitu na monocyt 100—1000-násobne. Tieto údaje naznačujú, že lokálne faktory môžu chemokíny po sekrécii proteolyticky ďalej upravovať, čím sa mení ich aktivita. Je snaha uvedené poznatky o možnostiach modulácie aktivity chemokínov využiť aj v terapii.

Chemokíny a rast nádorov

Mnohé nádory produkujú rôzne chemokíny, ktoré môžu zahájiť a podporiť rast tumoru nielen dodaním rastových faktorov a narušením imunity, ale aj potenciáciou angiogénu v tumore, čím sa zlepši výživa nádorových buniek a podporí ich rast. Naopak,



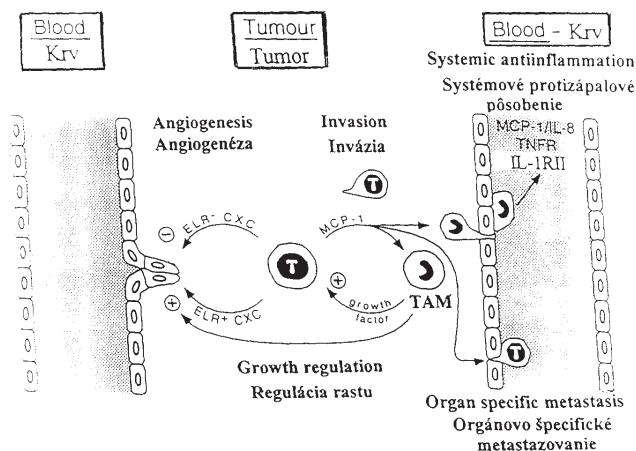
Legenda: BLC/BCA-1 — B lymphocyte chemoattractant/B cell attracting chemokine, 6CKine — 6 cysteine chemokine, CTAP — connective tissue activating peptide, ELC EB1 1 — EBV-induced gene 1 ligand chemokine, ENA-78 — epithelial cell-derived neutrophil activating protein-78, Eot — Eotaxin, GCP — granulocyte chemotactic protein, GRO — growth regulated oncogene, HCC-1 — hemofiltrate CC-chemokine 1, I-TAC — interferon inducible T cell alpha chemoattractant, IP-10 — interferon inducible protein 10, LARC — liver and activation regulated protein, LIX — lipopolysaccharide induced CXC chemokine, LTN — lymphotactin, MCP — monocyte chemoattractant protein, MDC — macrophage derived cytokine, MIG — monokine induced by interferon gamma, MIP — macrophage inflammatory protein, MPIF — myeloid progenitor inhibitory factor, NAP — neutrophil activating peptide, PARC — pulmonary and activation regulated chemokine, PF4 — platelet factor 4, RANTES — regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, SDF-1 — stromal cell derived factor 1, SLC — secondary lymphoid tissue chemokine, TARC — thymus and activation regulated chemokine, TECK — thymus expressed chemokine.

Fig. 1. The scheme of the biochemical structure of C-, CC-, CXC- and CX3C-chemokines respectively with the list of the most known chemokines (modified according to Luster, 1998).

Obr. 1. Schéma biochemickej štruktúry chemokínov patriacich k podrodinám C, CC, CXC a CX3C. Zoznam najznámejších chemokínov (modifikované podľa Luster, 1998).

inhibíciou angiogénu a podporou imunitnej odpovede hostiteľa voči tumoru, môžu chemokíny inhibovať jeho rast.

Je viac dôkazov, že MCP-1 je určujúcim faktorom pre prítomnosť makrofágov asociovaných s tumorom (TAM) (Mantovani a spol., 1992; Opdenakker a Van Damme, 1992). Zistila sa asociácia medzi aktivitou MCP-1 a percentom TAM (Walter a spol., 1991). Dokonca aj transfer MCP-1 génu bol asociovaný infiltráciou TAM (Rollins a Sunday, 1991; Botazzi a spol., 1992), zvýšenou tumorigenicitou a kolonizáciou pľúc nádorovými bunkami. Ukazuje sa, že CC-chemokíny a hlavne MCP-1 potencujú rast tu-



ELR⁺ and ELR⁻ CXC – chemokines with or without the ELR motif, TNFR and IL-1RII – TNF a IL-1 receptor, MCP-1 is indicated as a prototypic CC-chemokine, T – tumour cell, TAM – tumour associated macrophages. ELR⁺ a ELR⁻ CXC-chemokíny s alebo bez ELR motívu, TNFR a IL-1R – TNF a IL-1 receptor, MCP-1 ako prototyp CC-chemokínov, T – nádorová bunka, TAM – makrofágy asociované s tumorom.

Fig. 2. A schematic overview of the role of chemokines in the regulation of tumour growth and metastasis (Mantovani and Sozzani, 2000). Obr. 2. Schematický pohľad na úlohu chemokínov v regulácii rastu a metastazovania nádorov (Mantovani a Sozzani, 2000).

moru práve lákaním TAM, pričom sa z týchto buniek uvoľňujú enzýmy ako želatináza, aktivátor plazminogénu urokinázového typu (uPA) (Opdenakker a Van Damme, 1992; Mantovani a spol., 1993) a zároveň MCP-1 zvyšuje aj expresiu receptorov pre uPA na povrchu buniek. Tvorbu želatinázy indukoval aj MCP-2 a MCP-3. CC-chemokíny tak vyzbrojújú monocytu molekulovou zbraňou, ktorá rozkladom zložiek extracelulárneho matrixu nielenže pripravuje cestu pre TAM počas ich lákania, ale podobným spôsobom dláždi cestu aj pre metastázujúce nádorové bunky. Keďže MCP-1 vedie súčasne aj k deaktivácii makrofágov (Rutledge a spol., 1995; DiNapoli a spol., 1996), nemajú tieto antitumorózne potenciály.

Rôzne ľudské nádory exprimujú MCP-1 in vitro spontánne, alebo po expozícii zápalovými signálmi, a niektoré aj in vivo, napríklad: gliómy, histiocytómy, sarkómy, melanómy a Kaposiho sarkóm (Yoshimura a spol., 1989; Zachariae a spol., 1990; Graves a spol., 1992; Takeya a spol., 1991; Sciacca a spol., 1994). Ukázalo sa, že dokonca samotný ľudský herpesvírus 8, ktorý má v patogenéze Kaposiho sarkómu dôležitú úlohu, kóduje konštitutívne aktívny chemokínový receptor, ktorý stimuluje bunkovú proliferáciu (Arvanitakis a spol., 1997). Aj ľudské nádorové línie epitelového pôvodu (prsnička, čriev, ovária) uvoľňujú chemoatraktanty (Bottazzi a spol., 1983, 1985). Zistilo sa, že bunky ovariálneho karcinómu a pri niektorých tumoroch aj stromálne zložky, exprimujú MCP-1. Vysoké hladiny MCP-1 sa namerali v ascite, nie však v krvi pacientov s ovariálnym karcinómom, ani v peritoneálnej tekutine pacientov s nemalígnym ochorením. MCP-1 tvoria aj bunky karcinómu krčka maternice. Stále viac sa ukazuje, že MCP-1, menej MCP-2 a MCP-3 (CC-chemokíny), majú mimoriadne dôležitú úlohu pri lákaní TAM s narušenou aktivitou a pri orgáno-

vo špecifickom metastázovaní nádorových buniek. Aj niektoré CXC-chemokíny uvoľňované z nádorových buniek majú podobné aktivity. Zistilo sa, že rôzne ľudské tumory exprimujú chemokíny CXC-rodiu, napr. niektoré neoplazmy melanocytovej línie exprimujú GRO- α a IL-8, ktoré indukujú proliferáciu a migráciu melanómových buniek (Balentien a spol., 1991; Wang a spol., 1990; Schadendorf a spol., 1993). Aj karcinómy a tumory mozgu tvoria IL-8, či už spontánne alebo po expozícii IL-1 a TNF (Van Meir a spol., 1992; Sakamoto a spol., 1992). IL-8 tak prispieva k infiltrácii nádorov mozgu leukocytmí a k ich metastázovaniu. V supernatante stimulovaných sarkómových buniek sa našiel nový CXC-chemokín GCP-2 (Proost a spol., 1993).

Z uvedeného vyplýva, že niektoré nádory produkujú CC-chemokíny (MCP-1), resp. CXC-chemokíny (IL-8, GRO- α , GCP-2), ktoré zabezpečia infiltráciu nádoru deaktivovanými bunkami, ich metastázovanie a navyše prispievajú k navodeniu celkovej imunosupresie, ktorá je pre pacientov s malígnymi chorobami typická. Po opakovanom zaplavovaní cirkulácie chemoatraktantmi z nádorových buniek dochádza totiž k imunologickej paralýze – neodpovedavosti na antigény podobnej štruktúry. Okrem toho tieto chemoatraktanty pôsobia rýchle uvoľňovanie receptorov pre TNF hlavne druhého typu (p75) a receptora pre IL-1 (Colotta a spol., 1995). Najpravdepodobnejšie slúži rýchle uvoľnenie TNF receptorov a IL-1 receptorov na neutralizáciu prozápalových cytokínov uvoľnených z miesta zápalu. A tak chemoatraktantmi uvoľňované molekuly blokujú IL-1 a TNF a prispievajú k narušeniu systémovej zápalovej odpovede (obr. 2). Uvedené poznatky poukazujú na skutočnosť, že aj mechanizmy imunity, ktoré sú v prvom rade určené na obranu organizmu, môžu za určitých okolností nepriateľské štruktúry využiť vo svoj prospech, čím sa v konečnom dôsledku úplne potiera ich pôvodné poslanie.

Okrem týchto aktivít môžu CXC-chemokíny uvoľňované z nádorových buniek podporiť rast tumoru ešte ďalším mechanizmom. Zistilo sa, že CXC-chemokíny s ELR motívom majú angiogénnu aktivitu, t.j. potencujú angiogénu tumoru, čím zabezpečia jeho výživu a ďalší rast. Priamy dôkaz, že ELR⁺ CXC-chemokíny majú angiogénny efekt, sa zistil pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (Arenberg a spol., 1996; Smith a spol., 1994). Pri tomto ľudskom tumore je angiogéna regulovaná pro-angiogénnymi a anti-angiogénnymi (IP-10) chemokínmi (Arenberg a spol., 1996).

Angiogenéza a rast tumoru

Pre rast nádoru má zásadný význam novotvorba ciev, lebo nádorové bunky v ložisku väčšom ako 1 mm nemôžu byť vyživované samou difúziou. Tento fakt vyslovil začiatkom 70. rokov 20. storočia ako svoju hypotézu Judah Folkman, jeden z najvýznamnejších výskumníkov na poli angiogenézy (Folkman, 1971). Tvorba nových ciev v tumore je podmienená prítomnosťou endotelových faktorov, ktoré nazývame angiogénne faktory (TAF-tumour angiogenesis factors). Z nich najlepšie charakterizované rastové faktory sú zo skupiny HBGFs (heparin-binding growth factors). Viazu sa na proteoglykány v extracelulárnom matrixe a na povrch endotelových buniek a stimulujú ich mitogénnu aktivitu (Rak a spol., 1995).

Rast tumoru prebieha v troch fázach (Underwood, 1992) (obr. 3). Po tom, čo sa transformované bunky nahromadili do veľkosti priemeru 1–2 mm, tzv. in situ avaskulárny karcinóm zastavuje

svoj rast a tento stály stav sa označuje ako prevaskulárna fáza. Počas tejto fázy je pomer proliferujúcich buniek tumoru v rovnováhe s množstvom uhynutých buniek. V skutočnosti môže veľa tumorov existovať in situ bez rastu nových ciev počas niekoľkých mesiacov aj rokov, ak len nie sú eliminované imunitným systémom. Počas tejto prevaskulárnej fázy je tumor spiaci a klinicky nemý a nedetegovateľný (Holmagern a spol., 1995; O'Reilly MS a spol., 1996). Po niekoľkých mesiacoch, ba aj rokoch môže tento in situ tumor zrazu navodiť rast nových kapilár, a to jednak tým, že začne tvoriť tumor angiogénne faktory (TAF), napr. VEGF (Hannah a Folkman, 1999; Luo a spol., 1998) a FGF-2, ktoré stimulujú proliferáciu endotelových buniek a rast nových ciev a/alebo potlačením angiogénnych inhibítorov (trombospondín, angiostatín). Presun z prevaskulárnej fázy do vaskulárnej fázy tumoru sa označuje ako angiogénny prešmyk (angiogenic switch), pretože tu dochádza k rozvratu veľmi citlivo regulovanej rovnováhy medzi tvorbou angiogénnych a antiangiogénnych látok. Solídne nádorové bunky sú počas vaskulárnej fázy charakterizované exponenciálnym rastom, inváziou do okolitého tkaniva a metastázovaním. Prechod do vaskulárnej fázy je nevyhnutným krokom tumorigenézy. Zdá sa, že angiogenéza uľahčuje rast tumoru viacerými spôsobmi: 1. novovytvorené cievy dodávajú nádorovým bunkám výživu a kyslík, 2. endotelové bunky tvoria rastové faktory, ktoré parakrinným spôsobom zahajujú rast tumoru (FGF-2, platelet-derived growth factor, insulin growth factor 2, CSFs) a 3. angiogenéza vytvára podmienky pre metastázovanie hematogénnou cestou. Počas posledného štádia vaskulárnej fázy môže byť vaskulárny systém tumoru značne dezorganizovaný, bizarných tvarov, čo vedie k spomalenej cirkulácii krvi. Vďaka rýchlemu rastu tumoru v ňom stúpa intersticiálny tlak, ktorý ešte potencujú prepúšťajúce cievy (leaky vessels), pretože endotelové bunky v týchto cievach sú nezrelé a diskontinuálne. V konečnom dôsledku dochádza ku kompresii ciev, prípadne k vzniku centrálnej nekrózy (Underwood, 1992).

Výrazne vaskularizované primárne tumory majú incidenciu metastáz vyššiu ako slabo vaskularizované tumory — to je známe aj z klinickej praxe. Preto je snaha poznať o angiogenéze využiť v terapii nádorov.

Angiogenéza je typická pre mnohé fyziologické procesy. Výrazná je počas embryonálneho vývoja, ale svoj fyziologický význam má aj v postnatálnom období počas normálneho menštruačného cyklu, pri regenerácii tkanív a orgánov a pri hojení rán (Flamme a spol., 1997; Reynolds a spol., 1992; Folkman a Klagsbrun, 1987; Klagsbrun a D'Amore, 1991). Angiogenéza alebo angiogénna kaskáda, ako sa rast nových kapilár označuje, prebieha v určitých krokoch a je starostlivo kontrolovaná veľmi jemne vyváženým systémom pozitívnych (angiogénnych) a negatívnych (antiangiogénnych) mediátorov. Niektorým autorom táto regulácia dvoma protikladne pôsobiacimi systémami mediátorov pripomína princípy Ying a Yang.

K najvýznamnejším prirodzeným negatívnym regulátorom angiogenézy patrí trombospondín-1 (TSP-1), IFN-alfa, doštičkový faktor 4 (PF4), interferón-gama indukujúci proteín-10 (IP-10), tkanivové inhibitory metaloproteináz (TIMPS), angiostatín a endostatín.

V súčasnosti terapia pacienta s malígnym nádorom spočíva v chirurgickom odstránení primárneho ložiska s následnou rádioterapiou a/alebo chemoterapiou s cieľom eliminovať zostá-

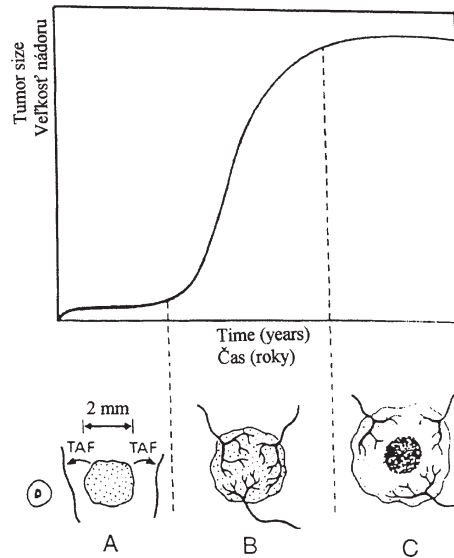


Fig. 3. Tumour angiogenesis (Underwood, 1992).
Obr. 3. Angiogenéza nádoru (Underwood, 1992).

vajúce malígne bunky v tele. Napriek všetkému však býva tento prístup často neefektívny, dochádza k vaskularizácii a rýchlemu rastu dovtedy nedetegovateľných mikrometastáz. Preto sa veľká nádej vkladá práve do najnovších poznatkov týkajúcich sa negatívnej regulácie angiogenézy, do hľadania a testovania prirodzených antiangiogénnych látok. Ukazuje sa, že v tejto oblasti by mohli byť užitočné aj najnovšie poznatky o chemokínoch. Zdá sa, že antiangiogénna terapia by sa mohla stať optimálnou súčasťou liečby malígných nádorov. Na rozdiel od tradičnej terapie nespočíva stratégia antiangiogénnej terapie v priamej eradikácii nádorových buniek, ale skôr v narušení ich výživy, a tým v blokade ich rastu. Táto liečba by mohla mať mnohé výhody v porovnaní s klasickou terapiou, pretože nie je sprevádzaná nežiaducimi účinkami typickými pre rádioterapiu, resp. chemoterapiu, keďže je namierená priamo voči množiacim sa endotelovým bunkám v nádore (Zhong Chao Han a Liu, 1999). Antiangiogénne látky sa nemusia dostať priamo do tumoru, ani prejsť hematoencefalickou bariérou, navyše endotelové bunky sú geneticky stabilné, nedochádza tu k rezistencii proti liekom. V súčasnosti prevláda názor, že terapia antiangiogénnymi látkami by mohla byť rovnaká pri rôznych typoch solídnych nádorov. K najvýznamnejším testovaným antiangiogénnym faktorom s výraznou antitumoróznou aktivitou patrí angiostatín a endostatín. Angiostatín bol prvý krát objavený r. 1994 ako mohutný inhibítor angiogenézy pochádzajúci z primárneho tumoru myši. Ukázalo sa, že primárny tumor suprimuje rast svojich metastáz (O'Reilly a spol., 1994). Po odstránení primárneho tumoru dovtedy spiace metastázy sa vaskularizovali a začali rýchlo rásť. Zistilo sa, že angiostatín sa nachádzal v cirkulácii v prítomnosti rastúceho primárneho tumoru a vymizol päť dní po jeho odstránení. Angiostatín inhibuje proliferáciu endotelových buniek, znižuje primárny tumor a potláča rast metastáz (O'Reilly a spol., 1996; Wu a spol., 1997). Napriek množstvu nesporných

výhod antiangiogénnej terapie v porovnaní s konvenčnou terapiou nádorov má ešte ďaleko od dokonalosti.

Ukazuje sa, že aj lepšie pochopenie fyziologickej úlohy chemokínov v riadení pohybu dendritových buniek a NK-buniek kľúčových pre aktiváciu a orientáciu špecifickej imunity by mohlo poskytnúť bázu pre menej empirický náčrt terapeutických stratégií založených na chemokínoch.

Literatúra

Arenberg D.A., Kunkel S.L., Polverini P.J., Morris S.B., Burdick M.D., Glass M.C., Taub D.T., Iannettoni M.D., Whyte R.I., Strieter R.M.: Interferon-gamma inducible protein 10 (IP-10) is an angiostatic factor that inhibits human non small cell lung cancer (NSCLC) tumorigenesis and spontaneous metastases. *J. Exp. Med.*, 184, 1996, s. 981–992.

Arvanitakis L., GerasRaaka E., Varma A., Gershengorn M.C., Cesarman E.: Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature*, 385, 1997, s. 347–350.

Balentien E., Mufson B.E., Shattuck R.L., Derynck R., Richmond A.: Effects of MGSA/GRO alpha on melanocyte transformation. *Oncogene*, 6, 1991, s. 1115–1124.

Bottazzi B., Polentarutti N., Acero R., Balsari A., Boraschi D., Ghezzi P., Salmona M., Mantovani A.: Regulation of the macrophage content of neoplasms by chemoattractants. *Science*, 220, 1983, s. 210–212.

Bottazzi B., Polentarutti N., Balsari A., Boraschi D., Ghezzi P., Salmona M., Mantovani A.: Chemotactic activity for mononuclear phagocytes of culture supernatants from murine and human tumor cells: evidence for a role in the regulation of the macrophage content of neoplastic tissues. *Int. J. Cancer*, 31, 1983, s. 55–63.

Bottazzi B., Ghezzi P., Taraboletti G., Salmona M., Colombo N., Bonazzi C., Mangioni C., Mantovani A.: Tumor-derived chemotactic factor(s) from human ovarian carcinoma: evidence for a role in the regulation of macrophage content of neoplastic tissues. *Int. J. Cancer*, 36, 1985, s. 167–173.

Bottazzi B., Walter S., Govoni D., Colotta F., Mantovani A.: Monocyte chemotactic cytokine gene transfer modulates macrophage infiltration, growth and susceptibility to IL-2 therapy of a murine melanoma. *J. Immunol.*, 148, 1992, s. 1280–1285.

Buc M., Bucová M.: Chemokíny. *Bratisl. Lek. Listy*, 101, 2000, s. 507–511.

Bucová M.: Cytokíny a ich význam v imunopatogenéze vybraných ochorení. *Bratisl. Lek. Listy*, 100, 1999, s. 642–643.

Colotta F., Orlando S., Fadlon E.J., Sozzani S., Matteucci C., Mantovani A.: Chemoattractants induce rapid release of the interleukin 1 type II decoy receptor in human polymorphonuclear cells. *J. Exp. Med.*, 181, 1995, s. 2181–2186.

DiNapoli M.R., Calderon C.L., Lopez D.M.: The altered tumoricidal capacity of macrophages isolated from tumor bearing mice is related to reduced expression of the inducible nitric oxide synthase gene. *J. Exp. Med.*, 183, 1996, s. 1323–1329.

Flamme I., Frolich T., Risau W.: Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis. *J. Cell. Physiol.*, 173, 1997, s. 206–210.

Folkman J.: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.*, 285, 1971, s. 1182–1186.

Folkman J., Klagsbrun M.: Angiogenic factors. *Science*, 235, 1987, s. 442–447.

Gong J.-H., Clark-Lewis I.: Antagonists of monocyte chemoattractant protein 1 identified by modification of functionally critical NH₂-terminal residues. *J. Exp. Med.*, 181, 1995, s. 631–640.

Graves D.T., Barnhill R., Galanopoulos T., Antoniadis H.N.: Expression of monocyte chemotactic protein-1 in human melanoma in vivo. *Am. J. Pathol.*, 140, 1992, s. 9–14.

Hanahan D., Folkman J.: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86, 1999, s. 53–64.

Holmager L., O'Reilly M.S., Folkman J.: Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat. Med.*, 1, 1995, s. 149–153.

Klagsbrun M., D'Amore P.D.: Regulators of angiogenesis. *Annu Rev. Physiol.*, 53, 1991, s. 217–239.

Luo J.C., Yamaguchi S., Shinkai A., Shitara K., Shibuya N.: Significant expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in mouse ascites tumors. *Cancer Res.*, 58, 1998, s. 2652–2660.

Luster A.D.: Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New Engl. J. Med.*, 338, 1998, s. 435–445.

Mantovani A.: The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol. Today*, 20, 1999, s. 254–257.

Mantovani A., Bottazzi B., Colotta F., Sozzani S., Ruco L.: The origin and function of tumor associated macrophages. *Immunol. Today*, 13, 1992, s. 265–270.

Mantovani A., Bottazzi B., Sozzani S., Peri G., Allavena P., Dong Q.G., Vecchi A., Colotta F.: Cytokine regulation of tumour associated macrophages. *Res. Immunol.*, 144, 1993, s. 280–283.

Mantovani A., Sozzani S.: Chemokines. In: Balkwill F. (Ed.): *The cytokine network*. Oxford – New York. Oxford Univ. Press 2000, 199 s.

Nomiyama H., Tanase S., Kuhara S., Sakaki Y.: Chemokine family. Internet: <http://cytokine.medic.umamoto-u.ac.jp>, 2000.

Opdenakker G., Van Damme J.: Chemotactic factors, passive invasion and metastases of cancer cells. *Immunol. Today*, 13, 1992, s. 463–464.

O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y., Chen C., Rosenthal R.A., Moses M., Lane W.S., Cao Y., Sage E.H., Folkman J.: Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*, 79, 1994, s. 315–328.

O'Reilly M.S., Holmgren L., Chen C., Folkman J.: Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nt. Med.*, 2, 1996, s. 689–692.

Proost P., De Wolf Peeters C., Conings R., Opdenakker G., Billiau A., Van Damme J.: Identification of a novel granulocyte chemotactic protein (GCP-2) from human tumor cells. In vitro and in vivo comparison with natural forms of GRO, IP-10, and IL-8. *J. Immunol.*, 150, 1993, s. 1000–1010.

Rak J., Mitsuhashi Y., Bayko L., Filmus J., Shirasawa S., Sasazuki T., Kerbel R.S.: Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression – implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res.*, 55, 1995, s. 4575–4580.

Reynolds L.P., Killilea S.D., Redmer D.A.: Angiogenesis in the female reproductive system. *Faseb J.*, 6, 1992, s. 886–892.

- Rollins B.J., Sunday M.E.:** Suppression of tumor formation in vivo by expression of the JE gene in malignant cells. *Mol. Cell. Biol.*, 11, 1991, s. 3125—3131.
- Rutledge B.J., Rayburn H., Rosenberg R., North R.J., Gladue R.P., Corless C.L., Rollins B.J.:** High level monocyte chemoattractant protein-1 expression in transgenic mice increases their susceptibility to intracellular pathogens. *J. Immunol.*, 155, 1995, s. 4838—4843.
- Sakamoto K., Masuda T., Mita S., Ishiko T., Nakashima Y., Arakawa H., Egami H., Havada S., Matsushima K., Ogawa M.:** Interleukin-8 is constitutively and commonly produced by various human carcinoma cell lines. *Int. J. Clin. Lab. Res.*, 22, 1992, s. 216—219.
- Sciacca F.L., Sturzl M., Bussolino F., Sironi M., Brandstetter H., Zietz C., Zhou D., Matteucci C., Peri G., Sozzani S.:** Expression of adhesion molecules, platelet activating factor, and chemokines by Kaposi's sarcoma cells. *J. Immunol.*, 153, 1994, s. 4816—4825.
- Schadendorf, D., Moller, A., Algermissen, B., Worm, M., Sticherling, M., Czarnetzki, B.M.:** IL-8 produced by human malignant melanoma cells in vitro is an essential autocrine growth factor. *J. Immunol.*, 151, 1993, s. 2667—2675.
- Smith D.R., Polverini P.J., Kunkel S.L., Orringer M.B., Whyte R.I., Burdick M.D.:** Inhibition of IL-8 attenuates angiogenesis in bronchogenic carcinoma. *J. Exp. Med.*, 179, 1994, s. 1409—1418.
- Takeya M., Yoshimura T., Leonard E.J., Kato T., Okabe H., Takahashi K.:** Production of monocyte chemoattractant protein-1 by malignant fibrous histiocytoma: relation to the origin of histiocyte-like cells. *Exp. Mol. Pathol.*, 54, 1991, s. 61—71.
- Underwood J.C.E. (Ed.):** Tumours : benign and malignant. In: General and Systemic Pathology. UK: Churchill Livingstone, Medical Division of Longman Group, 1992, 266 s.
- Van Meir E., Ceska M., Effenberger F., Walz A., Grouzmann E., Desbaillets L., Frei K., Fontana A., de Tribolet N.:** Interleukin-8 is produced in neoplastic and infectious diseases of the human central nervous system. *Cancer Res.*, 52, 1992, s. 4297—4305.
- Walter S., Bottazzi B., Govoni D., Colotta F., Mantovani A.:** Macrophage infiltration and growth of sarcoma clones expressing different amounts of monocyte chemotactic protein I JE. *Int. J. Cancer*, 49, 1991, s. 431—435.
- Wang J.M., Taraboletti G., Matsushima K., Van Damme J., Mantovani A.:** Induction of haptotactic migration of melanoma cells by neutrophil activating protein/interleukin-8. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 169, 1990, s. 165—172.
- Weber M. Uguccioni M., Baggiolini M., Clark-Lewis I., Dahinden C.A.:** Deletion of the NH₂-terminal residue converts monocyte chemotactic protein 1 from an activator of basophil mediator release to an eosinophil chemoattractant. *J. Exp. Med.*, 183, 1996, s. 681—685.
- Wu Z., O'Reilly M.S., Folkman J., Shing Y.:** Suppression of tumor growth with recombinant murine angiostatin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 236, 1997, s. 651—654.
- Yoshimura T., Robinson E.A., Tanaka S., Appella E., Kuratsu J., Leonard E.J.:** Purification and amino acid analysis of two human glioma derived monocyte chemoattractants. *J. Exp. Med.*, 169, 1989, s. 1449—1459.
- Zachariae C.O., Anderson A.O., Thompson H.L., Apella E., Mantovani A., Oppenheim J.J., Matsushima K.:** Properties of monocyte chemotactic and activating factor (MCAF) purified from a human fibrosarcoma cell line. *J. Exp. Med.*, 171, 1990, s. 2177—2182.
- Zhong Ch.H., Zing L.:** Angiogenesis: state of the art. *Int. J. Hematol.*, 70, 1999, s. 68—82.

Received December 8, 2000.

Accepted January 5, 2001.