

Л.М. СКІВКА¹, Г.В. ГОРБИК²,
О.Г. ФЕДОРЧУК², В.В. ПОЗУР¹

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ

² Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
E-mail: realmed@i.com.ua

ПУХЛИНО-АСОЦІЙОВАНІ МАКРОФАГИ В ПЕРСПЕКТИВІ РОЗРОБКИ МЕТОДІВ СПРЯМОВАНОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ



Пухлино-асоційовані макрофаги (ПАМ) складають до 80 % лейкоцитів стромы солідних пухлин. Фенотипово-функціональна гетерогенність цієї популяції клітин має наслідком різноспрямований вплив ПАМ на пухлинний ріст. Виключна роль ПАМ у пухлинній прогресії робить їх привабливою мішенню для розробки методів спрямованої протипухлинної терапії. В огляді проаналізовані основні групи методів протипухлинної терапії, орієнтованих на ПАМ і спрямованих на гальмування пухлинного неоангіогенезу, а також реактивацію протипухлинної дії мононуклеарних фагоцитів.

© Л.М. СКІВКА, Г.В. ГОРБИК, О.Г. ФЕДОРЧУК, В.В. ПОЗУР,
2009

Вступ. Найважливішими функціями макрофагів є захист хазяїна від агресії патогенів, а також елімінація злякано трансформованих власних клітин. Однак залучення макрофагів у неопластичну тканину спричиняє їх альтернативну поляризацію і перетворює на клітини — союзники злякано новоутворення. Рекрутовані і поляризовані в зоні росту пухлини мононуклеарні фагоцити сприяють проліферації пухлинних клітин, відіграють важливу роль у їх інвазії в оточуючі тканини, а також у формуванні локальних і віддалених метастазів.

Фенотипово-функціональна гетерогенність макрофагів обумовлена плюрипотентною природою їх функцій. Макрофаги належать до категорії мононуклеарних фагоцитів. Вони походять з мієлоїдних попередників, розташованих у кістковому мозку, а також у селезінці і фетальній печінці. Мієлоїдні попередники розвиваються до стадії промоноцитів і далі диференціюються у моноцити. Новоутворені моноцити («недосвічені» макрофаги) залишають унікальне мікрооточення кісткового мозку і потрапляють в кров. В циркулюючій крові вони стикаються з численними агентами (цитокіни, хемокіни, адренергічні і холінергічні агоністи, гормони, імуноглобуліни, жирні кислоти та ін.), здатними чинити визначальний вплив на їх фенотипові і функціональні характеристики [1, 2]. Під впливом хемокінів і хомін-факторів циркулюючі моноцити селективно спрямовуються в різноманітні тканини завдяки адгезії до судинного ендотелію. Адгезія циркулюючих моноцитів до ендотелію судин опосередковується взаємодією лігандів, таких як LFA-1, на поверхні моноцитів і молекулами міжклітинної адгезії (ICAM-1, E- і P-селектини) на поверхні ендотеліоцитів. Після екстравазації моноцити мігрують в тканину, під впливом мікрооточення якої вони диференціюються, перетворюючись на резидентні макрофаги і залишаються в тканині впродовж 30–90 діб, після чого гинуть або емігрують у регіональні лімфовузли. Відмінною рисою макрофагів є їх фенотипово-функціональна гетерогенність, обумовлена як тканинним мікрооточенням, так і природою активаційних стимулів. Ключові фенотипові маркери присутні на поверхні резидентних макрофагів у різних тканинах, однак в залежності від функціональної спеціалізації тканини рівень їх експресії відрізняється: CD14 у великій кількості представлений на мембрані

циркулюючих макрофагів і практично відсутній на альвеолярних макрофагах, FcγRs широко представлені на перитонеальних макрофагах і супресовані на резидентних клітинах матки і децидуальної оболонки [3, 4]. Незалежно від конститутивної чи індукованої міграції вплив на макрофаги спричиняють ліганди, з якими вони зв'язуються: змінені клітини хазяїна, модифіковані молекули, екзогенні агенти тощо. Ці ліганди розпізнаються різними поверхнево-клітинними рецепторами, що призводить в кожному конкретному випадку до стимуляції фагоцитозу, ендцитозу, внутрішньоклітинного сигналіngu, комплексу змін в активації або репресії тих чи інших генів і продукції понад 150 біологічно активних медіаторів [5]. Відповідно до Th1/Th2 дихотомії імунної відповіді існує, щонайменше, два типи спрямованості активації макрофагів: класична (M1) і альтернативна (M2). Взаємодія макрофагів з агентами запалення, такими як патоген-асоційовані мікробні структури або прозапальні цитокіни (наприклад IFN-γ), призводить до прозапальної (класичної) активації цих клітин, котра супроводжується продукуванням ними прозапальних цитокінів, реактивних форм кисню, окису азоту та ін. У сукупності така активація макрофагів призводить до розвитку запального процесу і індукування імунної відповіді Th1-типу [6]. Надмірна прозапальна активація макрофагів може виступати патогенетичним фактором ряду захворювань людини (подагра, ішемічна хвороба та ін.) Альтернативна активація макрофагів призводить до розвитку імунної відповіді Th2 типу. Такі макрофаги практично втрачають цитотоксичну активність. Незважаючи на утворення МНСII-молекул, вони не здатні до повноцінної антиген-презентації і, натомість, виконують функції регуляторних клітин. Класична і альтернативна активація макрофагів призводить до різної спрямованості метаболізму аргініну. За класичної активації iNOS метаболізує аргінін з утворенням NO, тоді як за альтернативної активації індукується аргіназа Arg-1 і метаболізує аргінін до сечовини і орнітину, попередника поліамінів і проліну. Поліаміни залучені у процеси клітинного росту, а пролін є ключовим компонентом колагену [7]. Альтернативно активовані макрофаги поділяються на три підгрупи в залежності від по-

ляризуючих стимулів: M2a, стимулировані IL4 у сукупності з IL13, M2b, активовані імунними комплексами в присутності IL1β або бактеріального ліпополісахариду; M2c, активовані IL10, TGF-β або глюкокортикоїдами [8]. Активація макрофагів у такий спосіб задіяна у таких формотворчих процесах в організмі, як загоєння ран, реконструкція ендометрію в процесі менструального циклу та ін. Альтернативна активація макрофагів перетворює їх на толерантні антиген-презентувальні клітини з регуляторними властивостями. Продукція такими клітинами ростових факторів і цитокінів активує клітинну проліферацію і ангиогенез. Альтернативна активація макрофагів сприяє прогресії ряду захворювань людини, серед яких атеросклероз і рак [9].

Пухлинно-асоційовані макрофаги (ПАМ) утворюються з циркулюючих моноцитів, залучених у зону росту злоякісного новоутворення, оскільки однією з фізіологічних функцій імунної системи є розпізнавання і знешкодження трансформованих клітин. Більшість моноцитів, які перетворюються на ПАМ, рекрутуються в область пухлинного росту з циркуляції при допомозі хемокинів CCL2 (MCP-1) і CCL5 (RANTES) [10, 11]. Біологічний ефект CCL2 за пухлинного росту має дозозалежний характер: низький рівень його експресії пухлинними клітинами асоціюється з пухлинною прогресією, а високий – з регресією, ймовірно, зумовленою міграцією в зону росту пухлини макрофагів M1-фенотипу [12]. CCL5 продукується наївними T-клітинами, а також клітинами деяких пухлин. Цей хемокин спричиняє міграцію моноцитів в область пухлинного росту, а також експресію ними низки хемокинів для мієлоїдних клітин, таких як CCL2, CCL3 (MCP-1α), CCL4 (MCP-1β) та CXCL8 (IL8) [13, 14]. Клітинам злоякісних новоутворень притаманна продукція й інших хемокинів: CCL8 (MCP-2), CCL-18 (MIP-4), CCL-22 (хемокин макрофагального походження) [15]. Залучення моноцитів у пухлину знаходиться також під контролем цитокінів, серед яких ключове значення мають CSF-1 і VEGF. Продукція означених цитокінів також притаманна багатьом типам пухлин, таких як карцинома молочної залози, колоректальний рак, рак яєчників та багато інших. CSF-1 стимулює проліферацію, диференцію-

вання і життєздатність мононуклеарних фагоцитів, а також сприяє інфільтрації злоякісних пухлин моноцитами [16]. Рівень VEGF в зоні росту злоякісного новоутворення корелює з вмістом у ньому ПАМ. Цей цитокін стимулює міграцію циркулюючих моноцитів у зону пухлинного росту і опосередковує хомінг мієлоїдних клітин в місцях пухлинної неоваскуляризації, спричиняючи експресію клітинами в структурі пухлини CXCL-12 (фактора-1 стромальних клітин) [17]. Дієвими чинниками рекрутингу мононуклеарних фагоцитів у зону росту пухлини є також ендотеліни ET-1, ET-2 і ET-3. ET-1, окрім здатності стимулювати проліферацію та інвазію злоякісно трансформованих клітин, володіє хемоаттрактантною активністю по відношенню до моноцитів і нейтрофілів. ET-2 опосередковує рекрутинг у пухлину макрофагів, локалізацію їх в зоні гіпоксії та активацію цих клітин до продукування біологічно активних сполук, котрі сприяють пухлинній прогресії, наприклад, матриксних металопротеаз 2 і 9 [18].

Функції макрофагів у зоні росту пухлини надзвичайно різноманітні і, іноді, парадоксальні. Першочерговою і єдиною задачею ПАМ тривалий час вважалась безпосередня цитотоксична дія по відношенню до злоякісно трансформованих клітин, а також фагоцитоз апоптисованих клітин і клітинного дебрису. На сьогоднішній день поняття про функції ПАМ значно розширились. Відомо, що рекрутовані моноцити в зоні росту пухлини здатні зазнавати функціональної диверсифікації на дві популяції: M1- клітини, які приймають участь в активації протипухлинного імунітету, і M2-клітини, які сприяють пухлинній прогресії [19–21].

Активация протипухлинної імунної відповіді M1-ПАМ пов'язана з реконструкцією тканинної строми, яка супроводжує пухлинний ріст. В процесі такої реконструкції експресуються прозапальні медіатори, котрі залучають в зону росту пухлини моноцити, а також дендритні клітини і природні кілери, що призводить до значного підвищення в області пухлинного росту рівнів IFN- γ і IL12. Рекрутовані моноцити першочергово диференціюють у M1-макрофаги і активуються до утворення IL12, який стимулює природні кілери і дендритні клітини до продукування FN- γ . Під дією IFN- γ ПАМ

стимулюються до цитотоксичної активності з утворенням реактивних форм кисню і NO, задіяних в активації апоптозу. Одними з основних мішеней реактивних форм кисню в клітині (в тому числі і злоякісно трансформованій) є лізосоми. Окиснювання спричиняє дестабілізацію мембрани лізосоми, що призводить до виходу лізосомальних ферментів і ушкодження клітини. З метою захисту в клітині активується процес аутофагії, однак тривалий оксидативний стрес призводить до так званої аутофагічної загибелі клітини, котра класифікується на сьогодні як споріднений апоптозу вид програмованої клітинної загибелі [22–24]. Протипухлинну дію чинить також продукований фагоцитами TNF- α . Загибель пухлинних клітин супроводжується експозицією пухлинних антигенів і активацією адаптивної протипухлинної імунної відповіді. ПАМ діють також як антиген-презентувальні клітини, процесуючи і презентуючи пухлинні антигени Т-лімфоцитам після міграції у дренажні лімфовузли. Активовані лімфоцити проліферують з утворенням пухлиноспецифічних клонів і інфільтрують пухлину, започатковуючи протипухлинний адаптивний імунітет [1, 18, 25].

Переключення (switching) пухлино-асоційованих макрофагів з фенотипу M1 на фенотип M2, згідно з численими літературними даними, відбувається тоді, коли пухлина, що розвивається, досягає розмірів близько 2 мм² [26–28]. При подальшому збільшенні розмірів обмін киснем, поживними речовинами і продуктами обміну з оточуючою тканиною шляхом дифузії не забезпечує повноцінної життєдіяльності пухлинних клітин і викликає формування в центрі пухлини, що розвивається, зони гіпоксії і гіпоглікемії. Парціальний тиск кисню у гіпоксичному ядрі пухлини майже втричі менший у порівнянні з нормальною здоровою тканиною. Це призводить до накопичення продуктів обміну в зоні гіпоксії (головним чином, молочної кислоти), результатом чого є розвиток тканинного ацидозу і створення метаболічного стресу для пухлинних клітин. В умовах метаболічного стресу нормальні клітини сповільнюють процеси росту шляхом модуляції синтезу фосфатидил-інозитол кінази-3 (PI3-K) з одночасним посиленням аутофагії. Пухлинні клітини в процесі злоякісної трансформації набувають

здатності до конститутивної експресії PI3-K, що унеможливує регуляцію її синтезу і активацію аутофагії в несприятливих умовах, а також призводить до інтенсивної загибелі пухлинних клітин шляхом апоптозу або некрозу [29]. Локалізація ПАМ у некротичному «гнізді» пухлини спричиняє їх прозапальну активацію, котра супроводжується посиленням синтезу IL-12 і стимуляцією цитотоксичної активності [18, 30]. Високий вміст ПАМ такої локалізації асоціюється з позитивним прогнозом у онкологічних хворих [31], однак значна кількість ПАМ проходить функціональне дозрівання в умовах гіпоксії поза зоною некротичного острівка пухлини. За несприятливих умов, таких як гіпоксія, макрофаги змінюють профіль експресованих генів і метаболічну активність. Адаптація до гіпоксії означає обмеження аеробних шляхів генерації енергії в клітині і переключення на анаеробні, гліколітичні механізми. Серед генів, експресія яких посилюється в умовах гіпоксії, найважливіше значення має ген VEGF, оскільки цей ростовий фактор є ключовим регулятором пухлинного ангіогенезу. Посилення транскрипції VEGF опосередковується зв'язуванням транскрипційних факторів, що індукуються гіпоксією (HIF), зі специфічними мультіпротеїновими комплексами, локалізованими в регуляторному регіоні генамішені. В умовах метаболічного стресу, складовою частиною якого є гіпоксія, пухлинні клітини також перебудовують метаболізм. Специфічна транскрипційна програма, ініційована HIF, посилює в пухлинних клітинах експресію гліколітичних ферментів. Переключення пухлинних клітин на гліколітичний механізм генерації енергії супроводжується формуванням у них резистентності до апоптозу [32, 33]. Гіпоксія в комплексі з пухлинним мікрооточенням специфічним чином впливає на диференціювання ПАМ. Пухлинні клітини секретують низку біологічно активних медіаторів з толерогенними та імуносупресивними властивостями: IL-10, PGE₂, TGF-β1, IL-4, IL-6 та ін., що поляризують диференціювання ПАМ до M2-фенотипу. В порівнянні з M1-клітинами M2-ПАМ характеризуються меншим ступенем зрілості зі зниженою експресією диференціальних антигенів, карбоксипептидази M і CD51, підвищеною конститутивною експресією

IL-1 та IL-6 і зниженим рівнем продукції TNF-α і IL-12. M2-ПАМ характеризуються низьким рівнем цитотоксичної активності, зниженою експресією МНСII-молекул і коstimуляторних молекул CD80, необхідних для презентації антигенів Т-лімфоцитам, посиленою експресією рецепторів манози і рецепторів очистки А (scavenger-receptor-A, SR-A) [34, 35]. Такі макрофаги набувають здатності до посиленого синтезу біологічно активних медіаторів, котрі сприяють пухлинній прогресії. При взаємодії з M2-ПАМ пухлинні клітини вдвічі посилюють експресію близько 50 генів, серед яких гени, залучені у процеси ангіогенезу і лімфангіогенезу, адгезії і протеолізу, клітинного росту і регуляції клітинного циклу (IL-6, IL-7R, IL-8, ICAM-1, MMP-1, MMP-9, VEGF-A, VEGF-C та ін.), а також багато генів, функції яких невідомі [31, 32, 36]. M2-ПАМ сприяють формуванню у пухлини статусу імунологічної привілейованості шляхом продукції MMP-7, котра розщеплює Fas-ліганди на сусідніх пухлинних клітинах, роблячи їх таким чином не лише резистентними до хіміотерапевтичних агентів, таких як доксорубіцин, а також нечутливими до цитотоксичної дії природних кілерів і Т-лімфоцитів [32, 37, 38]. Такі макрофаги сприяють пухлинній прогресії трьома основними шляхами: посиленням пухлинного неоангіогенезу, стимуляцією проліферації пухлинних клітин та підвищенням їх інвазивної і метастатичної активності.

Неоангіогенез – центральна подія в пухлинній прогресії, котра забезпечує злоякісному новоутворенню автономне кровопостачання, а також сприяє росту і метастазуванню пухлини. Пухлинний ангіогенез може започатковуватись на вже існуючих в зоні росту пухлини кровоносних капілярах. Індукція розвитку пухлинної васкулатури отримала назву ангіогенного переключення («angiogenic switch») і вважається маркером пухлинної прогресії. Це двостадійний процес. На першій стадії відбувається переключення пухлинних клітин з неангіогенного на ангіогенний фенотип з активацією низки проангіогенних генів. На другій стадії кооперативна взаємодія між пухлинними клітинами і клітинами строми, значну частку яких складають ПАМ, призводить до формування пухлинних судин [39, 40]. Тригерний механізм ангіоген-

ного переключення повністю не з'ясований. В деяких типах пухлин причиною цього явища може бути спонтанна серія мутацій в онкогенах або пухлиносупресорних генах. Наприклад, мутація в гені, що кодує білок p53, котрий регулює антиангіогенний фактор тромбоспондин-1, призводить до зниження рівня останнього і посилення ангіогенезу. Активація онкогена *ras* з одночасною втратою пухлиносупресорного гена *von Hippel-Lindau* сприяє посиленій експресії VEGF, проліферації ендотеліоцитів та інтенсифікації ангіогенезу [41, 42]. Існує припущення, що ангіогенне переключення властиве не всім пухлинним клітинам, а лише популяції стовбурових пухлинних клітин [43–45]. Такі клітини здатні до самовідновлення, клітинний цикл у них не порушений. Стовбурові ракові клітини порівняно нечутливі до дії ростових факторів і здатні диференціювати в різноманітні пухлинні компоненти.

Для більшості типів злоякісних пухлин ангіогенне переключення пов'язане з інфільтрацією пухлинної тканини макрофагами, в зв'язку з чим M2-ПАМ відводиться ключова роль у тригері ангіогенного переключення. В літературі існує визначення M2-макрофагів як макрофагів ангіогенного фенотипу завдяки їх здатності секретувати молекули, які сприяють або перешкоджають ангіогенезу [18, 46]. В залежності від активаційного статусу (моноцити або зрілі макрофаги) M2-ПАМ продукують різноманітні проангіогенні і лімфангіогенні ростові фактори, цитокіни і протеази (VEGF, bFGF (FGF2), TNF- α , IL-8, MMPs 1, 2, 3, 9, 12, урокіназний активатор плазміногену та ін.) [47–50]. Моноцитам властива продукція антиангіогенних факторів, котрі гальмують проліферацію ендотеліоцитів, тоді як зрілі M2-ПАМ секретують переважно проангіогенні медіатори, які спричиняють посилення проліферативної активності ендотеліоцитів.

Утворення нової судини – багатоетапний процес, на початку якого відбувається розширення судини, що галузиться, і дестабілізація її стінки шляхом видалення перицитів. Далі руйнуються базальна мембрана ендотеліальних клітин і позаклітинний матрикс існуючого васкулярного ложа. Після цього синтезується і закладається новий матрикс, який у сукупності із розчинними ростовими факторами стимулює

міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин. Після накопичення достатньої кількості ендотеліальних клітин вони утворюють моношар і згодом формують тубулоподібну структуру. Завершується процес ангіогенезу рекрутингом до аблюмінальної поверхні новоутвореної судини муральних клітин. За фізіологічного ангіогенезу, який має місце в процесах лютеолізу в яєчниках, реконструкції ендометрію матки після менструації, а також при загоєнні ран, цей процес є ретельно контрольованим і лімітованим. За пухлинного росту процес неоваскуляризації триває невпинно і неконтрольовано. Пухлинні судини мають низку структурних вад. Вони розширені і звивисті, мають «сліпі» закінчення, характеризуються значним дефіцитом перицитів і відсутністю повноцінної базальної мембрани (незрілі), що призводить до утворення численних міжклітинних отворів і обумовлює надмірну проникність таких судин. Крім того, до складу стінки пухлинної судини, окрім ендотеліоцитів, можуть входити пухлинні клітини. Структурні вади пухлинних судин відображують патологічний характер їх індукції і здатність забезпечувати пухлинну прогресію [39, 48].

M2-ПАМ приймають активну участь у перебігу всіх етапів пухлинного ангіогенезу [18, 46, 47, 51, 52]. Вони ідентифікують пухлину як рану, що не загоюється. При цьому в структурі рани, що загоюється, макрофаги перебувають лише тимчасово, доти, доки триває виділення клітинного дебрису. На момент репарації тканини раньові макрофаги зникають (шляхом активації у них апоптозу або шляхом депортування). Натомість динамічна природа формування зон гіпоксії у пухлині, що розвивається, обумовлює постійну присутність в області ішемії хемоатрактивних агентів, котрі зумовлюють рекрутинг і ангіогенне диференціювання ПАМ. Висловлюється також припущення про існування неідентифікованих медіаторів пухлинного походження, котрі запобігають програмованій загибелі і депортації ПАМ із зони гіпоксії [47, 48]. Ангіогенні M2-ПАМ секретують цілу низку проангіогенних медіаторів, які сприяють перебігу всіх етапів ангіогенезу (таблиця). До числа цих факторів належать ферменти, котрі опосередковують реконструкцію позаклітинного матриксу існуючого васкуляр-

ного ложа для започаткування пухлинного неоангіогенезу.

При дії CCL-2 і CCL-5 пухлинного походження М2-ПАМ значно посилюють утворення MMP-1, 2, 3, 9, 12, 19 та урокіназного активатора плазміногену. Ці ферменти деградують базальну мембрану і позаклітинний матрикс існуючої судини, що сприяє міграції і проліферації ендотеліальних клітин. Крім того, деградація позаклітинного матриксу спричиняє вивільнення ангіогенних медіаторів, які знаходилися в його структурі у зв'язаному стані (з гепаран сульфатом, фібриногеном, колагеном). Наприклад, деградація гепаран сульфату урокіназним активатором плазміногену спричиняє вивільнення bFGF [18, 53, 54].

Ростові фактори, що їх виділяють М2-ПАМ (FGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF), стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин, і при відсутності такої продукції у пухлинних клітин є єдиним джерелом ростових факторів — учасників ангіогенезу. Окрім зазначених ростових факторів макрофагального походження,

дозозалежну активацію проліферації ендотеліоцитів спричиняє IL-8 [18, 48, 55, 56].

Біологічно активні медіатори, що їх секретують М2-ПАМ, посилюють міграцію і тубулоформування ендотеліоцитів (bFGF, IL-8 та ін.), зважаючи на присутність специфічних рецепторів до цих цитокінів на поверхні ендотеліальних клітин [57–61].

В нормі і за пухлинного росту макрофаги приймають участь у стабілізації стінки новоутвореної судини. В нормальних умовах для набуття судинною стінкою структурної зрілості процес неоангіогенезу припиняється. Натомість інтенсивно синтезуються і секретуються медіатори, котрі рекрутують перицити в зону васкуляризації. Контакт перицитів з ендотеліоцитами спричиняє припинення проліферації останніх і започатковує процес структурної стабілізації новоутвореної судини ПАМ в зоні росту пухлини є єдиним джерелом, окрім тромбоцитів (PDGF-B), дія якого спрямована на залучення муральних клітин для стабілізації судинної стінки. Однак М2-ПАМ продукує

Ангіогенні медіатори, що їх секретують пухлино-асоційовані макрофаги

Фактор	Участь в процесі ангіогенезу
VEGF	Посилює проникність ендотеліоцитів, стимулює проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин та гальмує їх апоптоз
bFGF	Індукує експресію VEGF та його рецепторів, діє синергічно з VEGF
Ангіопоетин-2	У присутності VEGF дестабілізує стінку існуючої кровоносної судини, роблячи її більш чутливою (сприйнятливою) до індукції VEGF-опосередкованого галуження
Гепараназа	Сприяє ангіогенезу як безпосередньо (стимулюючи інвазію ендотеліальних клітин), так і опосередковано, спричиняючи вивільнення bFGF із комплексу з гепаран сульфатом
IL-8	Індукує проліферацію ендотеліальних клітин
MMPs	Приймають участь у деградації позаклітинного матриксу і базальної мембрани існуючого судинного ложа, сприяють вивільненню проангіогенних медіаторів, асоційованих із позаклітинним матриксом
IL-1 β	Посилює утворення VEGF, HGF, TNF- α
TNF- α	Посилює експресію VEGF, bFGF, IL-8 та їх рецепторів
M-CSF	Посилює утворення VEGF, IL-8, хемоатрактант моноцитів
MCP-1	Посилює утворення VEGF, IL-8, TNF- α , хемоатрактант моноцитів
MIF	Посилює утворення TNF- α , IL-1 β , CXC-хемокінів
PAF	Посилює утворення TNF- α , IL-1 β , VEGF, bFGF
TGF- β	Посилює експресію VEGF, bFGF, IL-8, TNF- α , IL-1 β , хемоатрактант моноцитів
HB-EGF	Посилює утворення VEGF та MMPs
PDGF	Стимулює рекрутинг і міграцію макрофагів

ють PDGF-B на дуже низькому рівні, що у сукупності з безупинністю процесу пухлинного неоангіогенезу призводить до нестачі структурної цілісності пухлинних судин. Крім того, припускається існування неідентифікованих факторів пухлинного походження, котрі гальмують рекрутинг муральних клітин і продукування PDGF-B M2-ПАМ [18, 47, 62].

M2-ПАМ сприяють метастазуванню пухлин. Кооперативна взаємодія між пухлинними клітинами і M2-ПАМ сприяє дисемінації злоякісного новоутворення. Одним з механізмів цього феномену є утворення ПАМ ростових факторів, котрі спричиняють проліферацію пухлинних клітин: EGF, PDGF, TGF- β , bFGF, фактор росту гепатоцитів та ін. [32]. Секрецію цих факторів в свою чергу спричиняє продукований пухлинними клітинами CSF-1. Під впливом цитокінів пухлинного походження ПАМ посилюють продукування TNF- α , котрий активує в пухлинних клітинах NF κ B. Це призводить до активації генів, що кодують позаклітинні форми матриксних металопротеаз, у клітинах пухлини. Таким чином опосередковується ще один механізм участі ПАМ у пухлинній прогресії — опосередковане макрофагами посилення інвазії пухлини [32, 63]. Для інтенсивного росту пухлини, що розвивається, необхідно зруйнувати позаклітинний матрикс. Для цього в пухлинних клітинах в умовах тканинного ацидозу, що супроводжує пухлинний ріст, активується експресія позаклітинних лізосомальних протеаз, таких як катепсини D, L і V, а також матриксних металопротеаз, котрі і опосередковують реконструкцію позаклітинного матриксу. Експресії лізосомальних протеаз сприяє явище пухлинного канібалізму, за якого пухлинна клітина вступає в контакт з ПАМ, після чого ПАМ інтерналізується пухлинною клітиною. Це призводить до утворення великої внутрішньоклітинної «канібалічної вакуолі», де ПАМ деякий час залишається живим, але поступово підлягає некрозу і дегенерації. «Канібалічні вакуолі» містять велику кількість протеолітичних ферментів і використовуються пухлинною клітиною для реконструкції тканинного матриксу. Канібалізм властивий виключно метастатичним злоякісним клітинам [34, 64]. Існує ще один тип кооперації пухлинних клітин з макрофагами — гетеротипове злиття. Макрофаги мають

здатність зливатися між собою з утворенням багатоядерних остеокластів або гігантських клітин у відповідь на чужорідний антиген. Це гомотипове злиття. На додачу до гомотипового злиття макрофаги здатні діяти як гемопоетичні стовбурові клітини і зливатися з непроліферуючими соматичними клітинами (гепатоцитами, м'язевими клітинами і нейронами), опосередковуючи таким чином «оживлення» клітин і тканинну репарацію. Макрофаги можуть зливатися і з пухлинними клітинами, у такий спосіб ініціюючи метастазування. Гібриди макрофагів і пухлинних клітин набувають здатності мігрувати і населяти віддалені від первинної пухлини тканини [65–67]. Пухлинні клітини мають також здатність зливатися між собою. У такий спосіб популяція пухлинних клітин урізноманітнюється і накопичує хромосомні аберації, які сприяють набуттю здатності до метастазування.

ПАМ задіяні в активації рухливості пухлинних клітин та їх екстравазації, котрі є невід'ємними складовими метастазування. Під час інвазії і метастазування клітини карцином зазнають так званого епітеліально-мезенхімального переходу (цей феномен присутній за ембріонального розвитку). Епітеліально-мезенхімальний перехід супроводжується втратою клітиною карциноми E-кадгерину, що забезпечує їй відокремлення від сусідніх клітин і набуття рухливості. Активатором епітеліально-мезенхімального переходу пухлинних клітин є TGF- β , що його продукують M2-ПАМ [31, 69, 70]. ПАМ стимулюють також міграцію відокремлених пухлинних клітин до судин, а відсутність структурної цілісності пухлинних судин полегшує їх екстравазацію [31, 71].

Багатогранність участі ПАМ в опосередкованні пухлинної прогресії обумовлює розробку методів протипухлинної терапії, мішенями якої є саме ці клітини. Більшість із них знаходяться на стадії розробки і лише незначна кількість впроваджені у клінічну практику. Такі терапевтичні підходи можна умовно поділити на чотири групи. Перша група методів спрямована на зменшення кількості ПАМ у структурі пухлини шляхом їх видалення або гальмування їх рекрутингу. Прикладом таких методів є створення T-клітинної імунної відповіді проти маркерних молекул ПАМ, однією з яких є фермент з родини аспарагініл ендопептидаз [72].

Видалення ПАМ проводять також спрямованою деструкцією при допомозі фотодинамічної терапії, за якої нетоксичний фотосенсибілізатор вибірково накопичується всередині ПАМ і під дією світла руйнує їх [73]. Гальмування рекрутингу моноцитів здійснюється блокадою моноцитарних хемокінів або їх рецепторів [74]. Другу, найпоширенішу, групу методів складають методи антиангіогенної протипухлинної терапії. Розробка цих методів базується на відкритті понад 40 ендogenous інгібіторів ангіогенезу, котрі поділяються на чотири основні групи: інтерферони, протеолітичні фрагменти, інтерлейкіни і тканинні інгібітори металопротеаз. Механізми дії інгібіторів ангіогенезу, що знаходяться на стадії розробки або проходять клінічну апробацію, дуже різноманітні. Деякі з них являють собою моноклональні антитіла (mAb) проти ангіогенних факторів: Bevacizumab – mAb проти VEGF, Cetuximab – mAb проти рецепторів EGF [75, 76]. Окрему групу складають інгібітори металопротеаз – неселективні (Marimastat) і селективні, спрямовані проти конкретних ферментів (Metastat, Rolipram) [77, 78]. Клінічну ефективність демонструють інгібітори сигнальних шляхів, задіяних у взаєминах ендотеліоцитів з ангіогенними молекулами, такими як VEGF, EGF, bFGF (SU6668, ангіостатин, ендостатин) [79, 80]. Механізм дії цитокінів як антиангіогенних агентів базується на активації ними ендogenous інгібіторів ангіогенезу [80, 81].

В третій групі методів протипухлинної терапії з використанням ПАМ застосовується їх здатність мігрувати в гіпоксичне ядро злоякісного новоутворення. В цих терапевтичних підходах, які належать до методів адаптивної імунотерапії, ПАМ використовуються як вектори [46, 82]. Наприклад, макрофаги, інфіковані аденовірусом, що містить активатор попередників лікарських протипухлинних препаратів цитохромом P450, при введенні їх в пухлину накопичуються в зоні гіпоксії. Якщо надалі в пухлину ввести циклофосфамід, цитохром P450 конвертує його в активну лікарську форму 4-гідрокси-циклофосфамід, котрий при проникненні у сусідні пухлинні клітини вбудовується в їх ДНК і спричиняє загибель при наступному мітотичному поділі.

Методи протипухлинної терапії останньої

четвертої групи спрямовані на реактивацію протипухлинної дії ПАМ. Для досягнення такої мети на сьогоднішній день існують декілька підходів. Один з них базується на використанні препаратів, котрі спричиняють руйнування пухлинної васкулатури, що призводить до некротичної загибелі пухлинних клітин. Серед перспективних препаратів такої спрямованості можна назвати флавоноїди і алкалоїди [83, 84]. Результатом некротичної загибелі пухлинних клітин є активація продукції ПАМ прозапальних медіаторів, тобто переключення їх з M2-фенотипу на M1. Реполяризація ПАМ до M1-фенотипу стимулює їх до синтезу і секреції активних форм кисню, які за тривалої дії на пухлинні клітини спричиняють активацію їх апоптичної або аутофагічної загибелі. Зважаючи на той факт, що більшість злоякісно трансформованих клітин характеризуються зниженою чутливістю до проапоптичних агентів, саме аутофагія останнім часом розглядається як перспективна мішень для спрямованої пухлинної деструкції. В зв'язку з цим використання проапоптичних агентів, таких як Beclin 1, PTEN, DAP-кінази та ін., у сукупності зі створенням оксидативного стресу може скласти підґрунтя для розробки методів протипухлинної терапії, спрямованих на індукцію аутофагічної загибелі пухлинних клітин [85–87].

Переключення макрофагів з M2 профілю на M1 супроводжується також секрецією хемокінів, котрі опосередковують рекрутинг в зону росту пухлини клітин імунної системи і реактивацію T-клітинної протипухлинної імунної відповіді. Руйнування пухлинної васкулатури – шлях до створення метаболічної катастрофи, згубної для пухлинних клітин. Ще один шлях до створення метаболічної катастрофи – розлад метаболічних циклів генерації енергії в пухлинній клітині, результатом якого є її некроз або апоптоз. Для цього використовуються аналоги молочної кислоти, котрі інгібують як гліколітичне, так і мітохондріальне утворення АТФ [29, 88], або ДНК-алкілювальні агенти [89]. Реактивацію протипухлинної дії ПАМ спричиняє також введення в пухлину агоністів Toll-like рецепторів мікробного походження (CpG-ODN, ліпополісахарид, мурамілпептиди) або синтетичних (імідазохіноліни) [90, 91]. Ще одним аспектом застосування агоністів TLRs

в онкології є їх здатність активувати апоптоз пухлинних клітин, зважаючи на присутність цих рецепторів на поверхні клітин злоякісних новоутворень [92, 93].

Таким чином, пухлинна прогресія – процес, що включає трансформацію, пухлинний ріст, інвазію і метастазування. Він є результатом комплексної взаємодії пухлинних клітин із клітинами стромы, котра складається з позаклітинного матриксу, фібробластів, ендотеліальних, мієлоїдних і лімфоїдних клітин. До 80 % лейкоцитів стромы солідних пухлин складають пухлино-асоційовані макрофаги. Функціональне дозрівання рекрутованих у зону пухлинного росту циркулюючих моноцитів спричиняє їх альтернативну активацію. Локалізація в різних ділянках пухлини, а також плюрипотентна природа цих клітин зумовлюють їх участь у пухлинній прогресії різними шляхами. Міграція в гіпоксичне ядро пухлини призводить до продукування макрофагами проангіогенних факторів і сприяння пухлинному ангіогенезу. Периваскулярно розташовані мононуклеарні фагоцити активують міграцію і екстравазацію пухлинних клітин, започатковуючи дисемінацію пухлинного росту: інвазію пухлини в оточуючі тканини, утворення локальних і віддалених метастазів. Виключна роль пухлино-асоційованих макрофагів у пухлинній прогресії робить їх привабливими мішенями для створення спрямованої протипухлинної терапії. Розробка методів протипухлинної терапії, орієнтованих на пухлино-асоційовані макрофаги та спрямованих на гальмування пухлинного неоангіогенезу і реактивацію протипухлинної дії мононуклеарних фагоцитів з активацією залежного від кисню метаболізму цих клітин, є перспективним напрямком в сучасній онкології. Слід зазначити також, що результативним є комбіноване застосування методів антипроліферативної терапії (хіміо- та радіотерапія) з методами протипухлинної терапії, де пухлино-асоційовані макрофаги використовуються як мішені.

L.M. Skivka, G.V. Gorbik, A.G. Fedorchuk, V.V. Pozur

TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES
IN THE PROSPECT OF DEVELOPMENT
OF TARGETED CANCER THERAPY

Tumour-associated macrophages (TAM) make about

80 % a total stromal leucocytes in solid tumours. Phenotypic and functional plasticity of this cell population causes its dual effect on tumour grows. Exceptional role of TAM in tumour progression makes them an attractive targets for selective cancer therapy. In this review the main groups of TAM-oriented methods of cancer therapy directed on inhibition of tumour angiogenesis and reactivation of antitumour action of TAM are analysed.

L.M. Skivka, G.V. Gorbik, A.G. Fedorchuk, V.V. Pozur

ОПУХОЛЕ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ
В ПЕРСПЕКТИВЕ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ
НАПРАВЛЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
ТЕРАПИИ

Опухولة-ассоциированные макрофаги (ОАМ) составляют до 80 % лейкоцитов стромы солидных опухолей. Следствием фенотипически-функциональной гетерогенности этой популяции клеток является разнонаправленное влияние ОАМ на опухолевый рост. Исключительная роль ОАМ в опухолевой прогрессии делает их привлекательной мишенью для разработки методов направленной противоопухолевой терапии. В обзоре проанализированы основные группы методов противоопухолевой терапии, ориентированных на ОАМ и направленных на супрессию опухолевого неоангиогенеза, а также реактивацию противоопухолевого действия мононуклеарных фагоцитов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Jeneway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.* Immunology: the immune system in health & disease ? – New York and London : Garland Publ., 2002. – 732 p.
2. *Stout R.D., Suttles J.* Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // *J. Leuk. Biol.* – 2004. – **76**(3). – P. 509–513.
3. *Laskin D.L., Weinberger B., Laskin J.D.* Functional heterogeneity in liver and lung macrophages // *J. Leuk. Biol.* – 2001. – **70**. – P. 163–170.
4. *Mor G., Abrahams V.M.* Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2003. – **1**. – P. 119.
5. *Mosser D.M.* The many faces of macrophage activation // *J. Leuk. Biol.* – 2003. – **73**. – P. 209–212.
6. *Mills C.D., Kinaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M.* M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm // *J. Immunol.* – 2000. – **164**. – P. 6166–6173.
7. *Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M.* Macrophage activation and polarization // *Front Biosci.* – 2008. – **13**. – P. 453–461.
8. *Van Ginderachter J.A., Movahedi K., Hassanzadeh Ghassabeh G., Meerschaut S., Beschin A., Raes G., De Baetselier P.* Classical and alternative activation of mononuclear phagocytes: picking the best of both worlds

- for tumor promotion // *Immunobiology*. – 2006. – **211**(6–8). – P. 487–501.
9. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // *Altern. Med. Rev.* – 2003. – **8**(3). – P. 223–246.
 10. Navratilova Z. Polymorphisms in CCL2&CCL5 chemokines/chemokine receptors genes and their association with diseases // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* – 2006. – **150**(2). – P. 191–204.
 11. Ben-Baruch A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy // *Cancer Metas. Rev.* – 2006. – **25**(3). – P. 357–371.
 12. Nesbit M., Schaidler H., Miller T.H., Herlyn M. Low-level monocyte chemoattractant protein-1 stimulation of monocytes leads to tumor formation in nontumorigenic melanoma cells // *J. Immunol.* – 2001. – **166**. – P. 6483–6490.
 13. Raman D., Baugher P.J., Thu Y.M., Richmond A. Role of chemokines in tumor growth // *Cancer Lett.* – 2007. – **256**(2). – P. 137–165.
 14. Ali S., Lazennec G. Chemokines: novel targets for breast cancer metastasis // *Cancer Metast. Rev.* – 2007. – **26**(3/4). – P. 401–420.
 15. Koizumi K., Hojo S., Akashi T., Yasumoto K., Saiki I. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response // *Cancer Sci.* – 2007. – **98**(11). – P. 1652–1658.
 16. Mrocżko B., Szmitkowski M. Hematopoietic cytokines as tumor markers // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2004. – **42**(12). – P. 1347–1354.
 17. Jiang Y.P., Wu X.H., Xing H.Y., Du X.Y. Role of CXCL12 in metastasis of human ovarian cancer // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2007. – **120**(14). – P. 1251–1255.
 18. Lamagna C., Arrand-Lions M., Imhof B.A. Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – **80**. – P. 705–713.
 19. Espey M.G. Tumor macrophage redox and effector mechanisms associated with hypoxia // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2006. – **41**(11). – P. 621–628.
 20. Knowles H.J., Harris A.L. Macrophages and the hypoxic tumour microenvironment // *Front Biosci.* – 2007. – **12**. – P. 4298–4314.
 21. Porta C., Subhra Kumar B., Larghi P., Rubino L., Mancino A., Sica A. Tumor promotion by tumor-associated macrophages // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – **604**. – P. 67–86.
 22. Djavaheri-Mergny M., Amelotti M., Mathieu J., Besançon F., Bauvy C., Codogno P. Regulation of autophagy by NFκB transcription factor and reactive oxygen species // *Autophagy*. – 2007. – **3**(4). – P. 390–392.
 23. Chen Y., McMillan-Ward E., Kong J., Israels S.J., Gibson S.B. Oxidative stress induces autophagic cell death independent of apoptosis in transformed and cancer cells // *Cell Death Diff.* – 2008. – **15**(1). – P. 171–182.
 24. Kiffin R., Bandyopadhyay U., Cuervo A.M. Oxidative stress and autophagy // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. – **8**(1/2). – P. 152–162.
 25. Hayakawa Y, Smyth M.J. Innate immune recognition and suppression of tumors // *Adv. Cancer Res.* – 2006. – **95**. – P. 293–322.
 26. Airley R.E., Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics // *Chemotherapy*. – 2007. – **53** (4). – P. 233–256.
 27. Brahimi-Horn M.C., Chiche J., Pouyssegur J. Hypoxia and cancer // *J. Mol. Med.* – 2007. – **85**(12). – P. 1301–1307.
 28. Mizukami Y., Kohgo Y., Chung D.C. Hypoxia inducible factor-1 independent pathways in tumor angiogenesis // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – **13**(19). – P. 5670–5674.
 29. Jin S., DiPaola R.S., Mathew R., White E. Metabolic catastrophe as a means to cancer cell death // *J. Cell Sci.* – 2006. – **120** (3). – P. 379–383.
 30. Van der Bij G.L., Oosterling S.J., Meijer S., Beelen R.H., Van Gmond M. The role of macrophages in tumor development // *Cell Oncol.* – 2005. – **27**. – P. 203–213.
 31. Shin J.-Y., Yuan A., Chen J.J.-W., Yang P.-C. Tumor-associated macrophages: its role in cancer invasion and metastasis // *J. Cancer Mol.* – 2006. – **2**(3). – P. 101–106.
 32. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironment // *Cancer Res.* – 2006. – **66**(2). – P. 605–612.
 33. Haremann T., Wilson J., Burke F., Kulbe H., Li N.F., Plüddemann A., Charles K., Gordon S., Balkwill F.R. Ovarian cancer polarize macrophages toward a tumor-associated phenotype // *J. Immunol.* – 2006. – **176**. – P. 5023–5032.
 34. Iessi E., Marino M.L., Lozupone F., Fais S., De Milito A. Tumor acidity and malignancy: novel aspects in the design of anti-tumor therapy // *Cancer Therapy*. – 2008. – **6**. – P. 55–66.
 35. Pistoia V., Morandi F., Wang X., Ferrone S. Soluble HLA-G: Are they clinically relevant? // *Semin Cancer Biol.* – 2007. – **17**(6). – P. 469–479.
 36. Mellor A.L., Munn D.H. Creating immune privilege: active local suppression that benefits friends, but protects foes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – **8**(1). – P. 74–80.
 37. Debatin K.M. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2004. – **53**(3). – P. 153–159.
 38. Zhang L., Fang B. Mechanisms of resistance to

- TRAIL-induced apoptosis in cancer // *Cancer Gene Ther.* – 2005. – **12**(3). – P. 228–237.
39. *Folkman J.* Angiogenesis // *Annu Rev Med.* – 2006. – **57**. – P. 1–18.
 40. *Folkman J.* Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – **285**. – P. 1182–1186.
 41. *Naumov G.N., Akslen L.A., Folkman J.* Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch // *Cell Cycle.* – 2006. – **5**(16). – P. 1779–1787.
 42. *Narazaki M., Tosato G.* Tumor cell populations differ in angiogenic activity: a model system for spontaneous angiogenic switch can tell us why // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – **98**(5). – P. 294–295.
 43. *Ailles L.E., Weissman I.L.* Cancer stem cells in solid tumors // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2007. – **18**(5). – P. 460–466.
 44. *Spillane J.B., Henderson M.A.* Cancer stem cells: a review // *ANZ J. Surg.* – 2007. – **77**(6). – P. 464–468.
 45. *Rapp U.R., Ceteci F., Schreck R.* Oncogene-induced plasticity and cancer stem cells // *Cell Cycle.* – 2008. – **7**(1). – P. 45–51.
 46. *Lin E.Y., Li J.F., Gnatovskiy L., Deng Y., Zhu L., Grzesic D.A., Qian H., Xue X., Pollard J.W.* Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer // *Cancer Res.* – 2006. – **66**(23). – P. 11238–11246.
 47. *Crowther M., Brown N.J., Bishop E.T., Lewis C.E.* Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – **70**. – P. 478–490.
 48. *Papetti M., Herman I.M.* Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis // *AJP Cell Physiol.* – 2002. – **282**. – P. 947–963.
 49. *Indraccolo S., Stievano L., Minuzzo S., Tosello V., Esposito G., Piovano E., Zamarchi R., Chieco-Bianchi L., Amadori A.* Interruption of tumor dormancy by a transient angiogenic burst within the tumor microenvironment // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2006. – **103**(11). – P. 4216–4221.
 50. *Naumov G.N., Bender E., Zurakovski D., Kang S.-Y., Sampson D., Flynn E., Watnick R.S., Straume O., Akslen L.A., Folkman J., Almog N.* A Model of human tumor dormancy: an angiogenic switch from the nonangiogenic phenotype // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – **98**(5). – P. 316–325.
 51. *Noonan D.M., De Lerma Barbaro A., Vannini N., Mortara L., Albini A.* Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions // *Cancer Metast. Rev.* – 2008. – **27**(1). – P. 31–40.
 52. *Porta C., Subhra Kumar B., Larghi P., Rubino L., Mancino A., Sica A.* Tumor promotion by tumor-associated macrophages // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – **604**. – P. 67–86.
 53. *Magdolen V., Krüger A., Sato S., Nagel J., Sperl S., Reuning U., Rettenberger P., Magdolen U., Schmitt M.* Inhibition of the tumor-associated urokinase-type plasminogen activation system: effects of high-level synthesis of soluble urokinase receptor in ovarian and breast cancer cells in vitro and in vivo // *Recent Results Cancer Res.* – 2003. – **162**. – P. 43–63.
 54. *Ge Y., Elghetany M.T.* Urokinase plasminogen activator receptor (CD87): something old, something new // *Lab. Hematol.* – 2003. – **9**(2). – P. 67–71.
 55. *Tang D.G., Conti C.J.* Endothelial cell development, vasculogenesis, angiogenesis, and tumor neovascularization: an update // *Semin Thromb Hemost.* – 2004. – **30**(1). – P. 109–117.
 56. *Patan S.* Vasculogenesis and angiogenesis // *Cancer Treat Res.* – 2004. – **117**. – P. 3–32.
 57. *Bouis D., Kusumanto Y., Meijer C., Mulder N.H., Hospers G.A.* A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention // *Pharmacol. Res.* – 2006. – **53**(2). – P. 89–103.
 58. *Distler J.H., Hirth A., Kurowska-Stolarska M., Gay R.E., Gay S., Distler O.* Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis // *J. Nucl. Med.* – 2003. – **47**(3). – P. 149–161.
 59. *Charalambous C., Pen L.B., Su Y.S., Milan J., Chen T.C., Hofman F.M.* Interleukin-8 differentially regulates migration of tumor-associated and normal human brain endothelial cells // *Cancer Res.* – 2005. – **65**. – P. 10347–10354.
 60. *Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G.* The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // *Neuro Oncol.* – 2005. – **7**(2). – P. 122–133.
 61. *Li A., Dubey S., Varney M.L., Dave B.J., Singh R.K.* IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *J. Immunol.* – 2003. – **170**. – P. 3369–3376.
 62. *Abramsson A., Berlin Ö., Papayan H., Paulin D., Shani M., Betsholtz C.* Analysis of mural cell recruitment to tumor vessels // *Circulation.* – 2002. – **105**. – P. 112–117.
 63. *Aias J.I., Aller M.A., Arias J.* Cancer cell: using inflammation to invade the host // *Mol. Cancer.* – 2007. – **6**. – P. 29.
 64. *Lugini L., Matarrese P., Tinari A., Lozupone F., Federici C., Iessi E., Gentile M., Luciani F., Parmiani G., Rivoltini L., Malorni W., Fais S.* Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells // *Cancer Res.* – 2006. – **66**. – P. 3629–3638.
 65. *Helming L., Gordon S.* The molecular basis of macrophage fusion // *Immunobiology.* – 2007. – **212**(9/10). – P. 785–793.
 66. *Condeelis J., Pollard J.W.* Macrophages: obligate part-

- ners for tumor cell migration, invasion, and metastasis // *Cell*. – 2006. – **124**(2). – P. 263–266.
67. *Vignery A.* Macrophage fusion: are somatic and cancer cells possible partners? // *Trends Cell Biol.* – 2005. – **15**(4). – P. 188–193.
 68. *Mochizuki S., Okada Y.* ADAMs in cancer cell proliferation and progression // *Cancer Sci.* – 2007. – **98**(5). – P. 621–628.
 69. *Lin C.Y., Lin C.J., Chen K.H., Wu J.C., Huang S.H., Wang S.M.* Macrophage activation increases the invasive properties of hepatoma cells by destabilization of the adherens junction // *FEBS Lett.* – 2006. – **580**(13). – P. 3042–3050.
 70. *Zavadil J., Bettinger E.P.* TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions // *Oncogene.* – 2005. – **24**(37). – P. 5764–5774.
 71. *Luo Y., Zhou H., Krueger J., Kaplan C., Lee S.H., Dolman C., Markowitz D., Wu W., Liu C., Reisfeld R.A., Xiang R.* Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer // *J. Clin. Invest.* – 2006. – **116**(8). – P. 2132–2141.
 72. *Demidova T.N., Hamblin M.R.* Macrophage-targeted photodynamic therapy // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2004. – **17**(2). – P. 117–126.
 73. *Pan P.Y., Wang G.X., Yin B., Ozao J., Ku T., Divino C.M., Chen S.H.* Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function // *Blood.* – 2008. – **111**(1). – P. 219–228.
 74. *John A.R., Bramhall S.R., Eggo M.C.* Antiangiogenic therapy and surgical practice // *Brit. J. Surg.* – 2008. – **95**(3). – P. 281–293.
 75. *Mahtani R.L., Macdonald J.S.* Synergy between cetuximab and chemotherapy in tumors of the gastrointestinal tract // *Oncologist.* – 2008. – **13**(1). – P. 39–50.
 76. *Nénan S., Boichot E., Lagente V., Bertrand C.P.* Macrophage elastase (MMP-12): a pro-inflammatory mediator? // *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* – 2005. – **100**, Suppl 1. – P. 167–172.
 77. *Ramnath N., Creaven P.J.* Matrix metalloproteinase inhibitors // *Curr. Oncol. Rep.* – 2004. – **6**(2). – P. 96–102.
 78. *Gutierrez M., Giaccone G.* Antiangiogenic therapy in nonsmall cell lung cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2008. – **20**(2). – P. 176–182.
 79. *Folkman J.* Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2007. – **6**(4). – P. 273–286.
 80. *Weiss J.M., Subleski J.J., Wigginton J.M., Wiltrout R.H.* Immunotherapy of cancer by IL-12-based cytokine combinations // *Exp. Opin. Biol. Ther.* – 2007. – **7**(11). – P. 1705–1721.
 81. *Dirkx A.E.M., oude Egbrink M.G.A., Wagstaff J., Griffioen A.W.* Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – **80**. – P. 1183–1186.
 82. *Tozer G.M., Kanthou C., Baguley B.C.* Disrupting tumour blood vessels // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – **5**(6). – P. 423–435.
 83. *Yun-San Yip A., Yuen-Yuen Ong E., Chow L.W.* Vinflunine: clinical perspectives of an emerging anticancer agent // *Exp. Opin. Investig. Drugs.* – 2008. – **17**(4). – P. 583–591.
 84. *Moretti L., Yang E.S., Kim K.W., Lu B.* Autophagy signaling in cancer and its potential as novel target to improve anticancer therapy // *Drug Resist. Updat.* – 2007. – **10**(4/5). – P. 135–143.
 85. *Kondo Y., Kondo S.* Autophagy and cancer therapy // *Autophagy.* – 2006. – **2**(2). – P. 85–90.
 86. *Amaravadi R.K., Thompson C.B.* The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – **13**(24). – P. 7271–7279.
 87. *Pedersen P.L.* The cancer cells «power plants» as promising therapeutic targets: an overview // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2007. – **39**(1). – P. 1–12.
 88. *Nelson D.A., White E.* Exploiting different ways to die // *Genes & Dev.* – 2004. – **18**. – P. 1223–1226.
 89. *Hengge U.R., Ruzicka T.* Topical immunomodulation in dermatology: potential of toll-like receptor agonists // *Dermatol Surg.* – 2004. – **30**(8). – P. 1101–1112.
 90. *Azuma I., Seya T.* Development of immunoadjuvants for immunotherapy of cancer // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – **1**, № 7. – P. 1249–1259.
 91. *Jahrsdörfer B., Wooldridge J.E., Blackwell S.E., Taylor C.M., Griffith T.S., Link B.K., Weiner G.J.* Immunostimulatory oligodeoxynucleotides induce apoptosis of B cell chronic lymphocytic leukemia cells // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – **77**, № 3. – P. 378–387.
 92. *Garland S.M.* Imiquimod // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2003. – **16**(2). – P. 85–89.

Надійшла 12.05.08