

# Makrofágy

## jako pomocníci nádorů

**Nápis „Pomáhat a chránit“ by se hodil také makrofágům — jednom z nejdůležitějších buněk imunitního systému. Dobře míněná pomoc však nemusí být ku prospěchu postiženého.**

Makrofágy („velcí požírači“) jsou buňky, které stály u zrodu imunologie koncem 19. století. Ruský lékař a nositel Nobelovy ceny za medicínu (1908) Ilja Mečnikov je považoval za nejdůležitější součást imunitního systému a urputně prosazoval tuto myšlenku proti zastáncům názoru, že důležitější jsou protilátky. Zpočátku se zdálo, že makrofágy jsou hlavním typem fagocytů, buněk pohlcujících infekční mikroorganismy. Dnes víme, že makrofágy jsou buňky mnoha tváří. Jsou evidentně evolučně velmi staré; v mnoha směrech se podobají jednobuněčným amébám. V různých tkáních byly popsány pod různými názvy – v mozku jako mikroglia, v játrech jako Kupfferovy buňky, v kůži jako buňky Langerhansovy, v kostech jako osteoklasty. Část tkáňových makrofágů pochází z monocytů cirkulujících v hojném počtu v krvi.

Asi nejdůležitější funkcí makrofágů je odstraňování (fagocytóza) pozůstatků odumřelých buněk organismu vlastních, zatímco hlavním typem fagocytů požírajících mikroorganismy jsou neutrofilní granulocyty. V makrofázích dokonce poněkud paradoxně nachází optimální životní prostředí řada bakterií – mykobakterie, chlamydie, salmonely, *Francisella*, *Brucella* ad. Makrofágy jsou také významnými producenty několika cytokinů, jakýchsi proteinových hormonů imunitního systému.

S určitým zjednodušením lze říci, že existují nejméně dva typy aktivovaných makrofágů. Pod vlivem prozánětlivého cytokinu interferonu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) vznikají makrofágy typu M1 (tzv. prozánětlivé, produkující hlavně cytokin interleukin-12 (IL-12)), které efektivně fagocytují a degradují zbytky odumřelých buněk a imunokomplexy v místě poškození tkání a umějí i likvidovat pohlcené mikroorganismy. Krom toho jimi produkováný IL-12 podporuje další rozvoj zánětlivého procesu, protože stimuluje T-lymfocyty a NK buňky.

Naproti tomu pod vlivem cytokinů IL-4 a IL-13 vznikají z klidových makrofágů buňky typu M2, jejichž hlavní funkcí je napomáhat hojení a regeneraci tkání poškozených poraněním nebo mikrobiální infekcí. Makrofágy M2 produkují hlavně protizánětlivé cytokiny IL-10 a TGF- $\beta$ .

Makrofágy obvykle ve značném množství infiltrují nádory. Dalo by se čekat, že je to součást protinádorových obranných mechanismů těla. Kupodivu tomu tak ale většinou není. Makrofágy asociované s nádory, označované anglickou zkratkou TAM (tumor-associated macrophages), bývají totiž hlavně typu M2. Imunitní systém v tomto případě zjevně nepatříčně vyhodnocuje nádorovou tkáň jako poškozenou, zraněnou, které je potřeba pomoci. TAM tak dosti výrazně podporují růst nádorů, tvorbu cév zásobujících je krví (angiogeneze), ale i schopnost buněk primárního nádoru metastázovat. Pacienti s nádory silně infiltrovanými makrofágy mívají horší prognózu než ti s infiltrací slabou.

Je tedy nasnadě, že součástí terapie nádorových onemocnění by měla být snaha odstranit TAM typu M2, nebo je nahradit buňkami typu M1. Jednou možnou cestou je zabránit infiltraci nádorů krevními monocyty, jež se v nádorové tkáni přemění v makrofágy M2. Toho lze skutečně dosáhnout pomocí protilátek blokujících chemokin (chemotaktický cytokin) CCL2 produkovaný nádorovými buňkami, který vábí monocyty. V experimentálním myším modelu to skutečně vede k výraznému potlačení rozsevu primárního nádoru mléčné žlázy. Neočekávanou komplikací však bylo, že po skončení protilátkové terapie se nejen rychle obnovil metastatický proces, ale dokonce byl ještě intenzivnější – důvodem zřejmě byla snaha nádorových buněk kompenzovat ztrátu funkčního CCL2 jeho zvýšenou produkcí.<sup>1</sup>

Při různých druzích terapie nádorových onemocnění se přirozeně snažíme nádorové buňky zahubit. Nyní se ale ukazuje, že nádorové buňky odumírající apoptoticky, tedy způsobem probíhající spontánně i navozovaným řadou běžně používaných terapeutických postupů, výrazně stimuluje makrofágy přítomné v nádoru a v jeho blízkosti k posílení jejich M2 charakteru, tedy k posílení jejich vlastností podporujících růst nádoru.<sup>2</sup> Je tedy pravděpodobné, že mnohé terapie nádorů vyvolávají dva protichůdné mechanismy – na jedné straně navozují apoptotickou smrt nádorových buněk, ale na druhé straně těm odolnějším vytvářejí paradoxně lepší podmínky pro další růst. Pokud by se podařilo nějakým způsobem zamezit oně nežádoucí interakci apoptotických nádorových buněk s makrofágy, mohlo by to významně zvýšit účinnost některých terapeutických metod.

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., viz Vesmír 94, 93, 2015/2.

1) Bonapace et al.: Nature 515, 130-133, 2014.

2) Ford et al.: Curr. Biol. 25, 577-588, 2015.

