

# Biologiczna rola czynnika martwicy nowotworów $\alpha$ w fizjologii i patofizjologii

## *Biological role of tumor necrosis factor type $\alpha$ in physiology and pathophysiology*

Anna M. Badowska-Kozakiewicz

Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jacek Przybylski

Przeгляд Menopauzalny 2013; 2: 136–141

### Streszczenie

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) jest plejotropową cytokiną o charakterze prozapalnym. Odgrywa on ważną rolę w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych, bierze udział w takich procesach, jak: różnicowanie, mitoz, angiogeneza, zapalenie i regulacja immunologiczna. Udowodniono, że wykazuje działanie przeciwnowotworowe zarówno w warunkach hodowli komórkowych, jak i na zwierzętach laboratoryjnych z nowotworami złośliwymi. Wykazano również zmiany w ekspresji TNF- $\alpha$  i jego receptorów oraz różnice w zawartości TNF- $\alpha$  w przebiegu wzrostu masy mięśniaków. Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  spełnia istotną funkcję w regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej poprzez hamowanie lipogenezy i nasilenie lipolizy. Należy również wspomnieć o tym, że TNF- $\alpha$  odgrywa ważną rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się stanu zapalnego jelit u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Czynnikiemu temu przypisuje się udział w patogenezie zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) poprzez złożone mechanizmy, które jednak wymagają dalszych badań naukowych. W badaniach, w których dokonano oceny polimorfizmu genu TNF- $\alpha$  i jego receptora – TNFR2, nie wykazano istotnych korelacji między polimorfizmem regionu 308 genu TNF- $\alpha$  a występowaniem PCOS. U kobiet z otyłością, ale też i szczupłych z PCOS, stwierdzono zwiększone stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy, które korelowało dodatnio z masą ciała, a ujemnie z wrażliwością na insulinę. Na tej podstawie można przypuszczać, że TNF- $\alpha$  stanowi istotny element łączący otyłość z insulinopornością, co może mieć duże znaczenie w patogenezie PCOS.

**Słowa kluczowe:** TNF- $\alpha$ , nowotwory, zespół policystycznych jajników, mięśniaki macicy, otyłość.

### Summary

Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is a pleiotropic and proinflammatory cytokine with anticancer cytotoxic activity. Tumor necrosis factor is a multifunctional cytokine involved in various cell functions, such as differentiation, mitosis, angiogenesis, inflammation and immune controls. TNF- $\alpha$  plays also an important role in the control of metabolism. TNF- $\alpha$  is a recognized mediator of insulin resistance, which is the best examined link in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS). Studies in which an assessment of the polymorphism in the TNF- $\alpha$  and its receptor – TNFR2 was performed, no significant correlation between the 308 region of the gene polymorphism of TNF- $\alpha$  and the occurrence of PCOS was found. Women with obesity, but also lean women with polycystic ovary syndrome, had increased levels of TNF- $\alpha$  in serum, which correlated with positive weight, and negatively with insulin sensitivity. On this basis, one can assume that TNF- $\alpha$  is an important element connecting obesity with insulin resistance, and this may be important in the pathogenesis of PCOS. Myometrium conversion into leiomyoma and an increase in its mass are accompanied by changes in the expression and content of TNF- $\alpha$ . Proinflammatory cytokine – TNF- $\alpha$  has been shown to be an important factor during development and maintenance of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Due to the activity of TNF- $\alpha$  it can be said that it is a multifunctional cytokine, and we see its involvement in cellular functions such as differentiation, mitosis, angiogenesis, inflammation and immune regulation.

**Key words:** tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), neoplasm, polycystic ovary syndrome (PCOS), leiomyoma, obesity.

Adres do korespondencji:

Anna Badowska-Kozakiewicz, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, e-mail: abadowska@op.pl

## Wstęp

Cytokinami określa się hormonopodobne peptydy i drobnocząsteczkowe białka, które warunkują wzajemne oddziaływanie komórek. Najważniejszą ich funkcją jest regulacja wzrostu i różnicowania komórek w ustroju. Wytwarzane są głównie przez komórki układu odpornościowego, przede wszystkim przez aktywowane limfocyty i makrofagi. Wśród wielu cytokin uznana wartość jako leki mają obecnie interferony, niektóre krwiotwórcze czynniki wzrostu oraz interleukina 2 (IL-2). Inne cytokiny, np. trombopoetyna (TPO), interleukina 3 (IL-3), interleukina 11 (IL-11), a także czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), są poddawane intensywnym badaniom klinicznym i przypuszcza się, że w niedługim czasie znajdą one również zastosowanie w terapii chorób nowotworowych, infekcyjnych, a także w stanach niewydolności hematopoezy.

## Biologiczne właściwości czynnika martwicy nowotworów $\alpha$

Czynnik martwicy nowotworów jest nazwą, która obejmuje dwie różne substancje określone odpowiednio: TNF- $\alpha$  i czynnik martwicy nowotworów  $\beta$  (TNF- $\beta$ ). Dawniej TNF- $\alpha$  był określany jako kachektyna, substancja odpowiedzialna za pojawienie się zespołu wyniszczeniowego w przebiegu chorób nowotworowych oraz przewlekłych chorób nienowotworowych, np. AIDS. Z kolei TNF- $\beta$  wcześniej określano jako limfotoksynę, substancję produkowaną przez aktywowane limfocyty. Działanie biologiczne limfotoksyny nie jest zbyt dobrze poznane w stanach fizjologicznych i patologicznych, w przeciwieństwie do TNF- $\alpha$ .

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  został odkryty przez Lloyda i wsp. w 1975 r. [1]. Badacze wykazali aktywność surowicy odpowiedzialnej za pojawienie się martwicy krwotocznej guzów nowotworowych, które indukowano chemicznie metylocholanem A u myszy.

W XIX wieku chirurg W. Coley odkrył zależność pomiędzy infekcją bakteryjną (różą) a regresją zmian nowotworowych. Zaczął on jako pierwszy stosować wyciągi bakteryjne, tzw. toksyny Coleya, we wstrzyknięciach doguzowych [2]. Odkrycia te przyczyniły się do zainteresowania TNF- $\alpha$ , a tym samym do poznania jego biologii.

Czynnik martwicy nowotworów typu  $\alpha$  nazywany jest też czynnikiem martwicy nowotworów (TNF), TNFSF2, kachektyną, a także inicjującym czynnikiem różnicującym (*differentiation-inducing factor* – DIF). Czynnikiem ten jest plejotropową cytokiną prozapalną i jednocześnie jednym z 22 białek należących do nadrodziny TNF, regulującym różnicowanie i wzrost komórek [3, 4]. Czynnikiem martwicy nowotworów typu  $\alpha$  to polipeptyd zbudowany z 233 aminokwasów, który zawiera sekwencję hydrofobową. Po usunięciu sekwencji hydrofobowej cząsteczka TNF- $\alpha$  składa się ze 157 aminokwasów o masie 17 kDa. Jest to

cytokina, która odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Głównym miejscem jej produkcji są monocyty, makrofagi, limfocyty T, a także komórki tuczne [5, 6]. Gen kodujący TNF- $\alpha$  (X02910/X02159) jest zlokalizowany w segmencie 6p23-6q12 na chromosomie 6, jest to specyficzna lokalizacja, gdyż znajduje się pomiędzy HLA-B i HLA-DR [7]. Czynnikiem martwicy nowotworów typu  $\alpha$  wykazuje działanie na komórki efektorowe poprzez te same białka receptorowe, takie jak: p55 i p75. Występuje jako trimer, cząsteczka TNF- $\alpha$  łączy się z odpowiednimi receptorami błonowymi, rozpoczynając kaskadę reakcji, których efektem jest działanie biologiczne. Receptor p53 odpowiada za cytotoksyczność czynników martwicy nowotworów wobec komórek nowotworowych, a p75 odpowiada za stymulację limfocytów T. Historyczna nazwa TNF- $\alpha$  jest związana z jej odkryciem jako czynnika wywołującego martwicę komórek nowotworowych u myszy [8]. Obecnie wiadomo jednak, że TNF- $\alpha$  to substancja, która wykazuje wiele efektów biologicznych, m.in.:

- wpływa na uwalnianie prostaglandyn, leukotrienów, czynników aktywujących płytki krwi, tlenku azotu oraz reaktywnych form tlenu,
- reguluje ekspresję wielu genów, np. z grupy transkrypcyjnych czynników jądrowych, takich jak: c-jun, c-fos,
- zwiększa syntezę molekuł powierzchniowych,
- bierze aktywny udział w apoptozie,
- uczestniczy w regulacji metabolizmu komórki,
- bierze udział w procesie tworzenia skrzepu i fibrylizacji,
- odgrywa kluczową rolę w reakcji zapalnej.

Biologicznie aktywny TNF- $\alpha$  jest homodimerem, wydzielanym do przestrzeni pozakomórkowej i oddziałującym na komórki przez specyficzne receptory błonowe [8].

## Receptory dla czynnika martwicy nowotworów $\alpha$

Działanie TNF- $\alpha$  przekazywane jest przy udziale kilku receptorów, które mogą występować w formie związanej z błoną komórkową, ale mogą też występować w postaci rozpuszczalnej w surowicy. Wyróżnia się dwa typy receptorów dla TNF- $\alpha$ . Są to białka błonowe typu I, bogate w cysteinę, różniące się budową, powinowactwem do ligandu, rozmieszczeniem oraz funkcją [9]. Receptor TNFR1 (CD120- $\alpha$ , p53, p60) jest typowy dla komórek zawierających jądro komórkowe i ma podobne powinowactwo do formy błonowej i wydzielniczej TNF- $\alpha$ . Receptor dla TNFR2 (CD120- $\beta$ , p70, p75, p80) obecny jest na fibroblastach, komórkach śródbłonna, limfocytach i makrofagach. Jest pobudzany przede wszystkim przez formę błonową czynnika. Białka receptorów składają się z trzech domen: zewnątrzkomórkowej (ECD), przezbłonowej (TMD) i wewnątrzkomórkowej (ICD). Domeny te zawierają odpowiednio dla TNFR1 i TNFR2 następującą liczbę aminokwasów: 182 i 235 (ECD), 21 i 30 (TMD), 221 i 235 (ICD). Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do pozostałych domen ICD nie wykazuje aktywności enzymatycznej.

## Biosynteza i mechanizm działania czynnika martwicy nowotworów $\alpha$

Pierwszym znanym czynnikiem indukującym syntezę i uwalnianie TNF- $\alpha$  były lipopolisacharydy (LPS) uzyskane z błon komórkowych bakterii Gram-ujemnych. Głównie lipid A, fragment LPS, jest odpowiedzialny za aktywację syntezy TNF- $\alpha$  w makrofagach. Aktywacja makrofagów pod wpływem LPS odbywa się poprzez receptor CD14. Wśród substancji, które zmniejszają ilość powstającego TNF- $\alpha$ , wymienia się: glikokortykosteroidy, cyklosporynę A, prostaglandyny, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a do substancji, które zwiększają wydzielanie TNF- $\alpha$ , należą: leukotrieny, czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor* – PAF), interferon  $\gamma$ , fosfolipaza A2 [10].

Wśród innych czynników, które wpływają na wydzielanie TNF- $\alpha$ , można wymienić: pasożyt malarii (*Plasmodium falciparum*), infekcje wirusowe i promienie X. Limfocyty T, a także limfocyty typu B po stymulacji wykazują wzmożoną syntezę i uwalnianie TNF- $\alpha$ . Mastocyty magazynują TNF- $\alpha$  w ziarnistościach, pod wpływem czynnika aktywującego, w przebiegu reakcji odpornościowych typu późnego dochodzi do uwalniania zgromadzonej cytokiny [11]. Keratynocyty po ekspozycji na LPS oraz promieniowanie UV syntetyzują TNF- $\alpha$ , a następnie go uwalniają. Istnieją doniesienia, że podczas opalania dochodzi do uwalniania TNF- $\alpha$ , który odpowiada za reakcje popaleniskowe [10]. Również astrocyty i komórki mikrogleju syntetyzują TNF- $\alpha$  pod wpływem LPS, dodatkowymi czynnikami, które pobudzają te komórki do syntezy TNF- $\alpha$ , mogą być wirusy neurotropowe [11]. Czynnikiem martwicy nowotworów  $\alpha$  to cytokina, która odgrywa ważną rolę w wielu procesach patologicznych, takich jak:

- wstrząs septyczny,
- infekcje bakteryjne,
- inwazje pasożytnicze,
- wyniszczenie organizmu w przebiegu chorób nowotworowych,
- urazy.

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  wywiera największy wpływ na komórki układu odpornościowego oraz te, które uczestniczą w regulacji reakcji immunologicznej. Działanie to może być zarówno bezpośrednie, jak i niezależne od innych czynników, jak również synergistyczne z innymi cytokinami, np. IL-2 czy też IL-6, lub też pośrednie przez stymulowanie uwalniania innych mediatorów, np. IL-1 [12]. Pobudzanie chemotaksji i fagocytozy makrofagów, monocytów i neutrofilów oraz powodowanie ich przylegania do komórek śródbłonka TNF nasila reakcję zapalną. Potęgowana jest ona na skutek aktywowania szlaku zależnego od cyklooksygenazy, a także powstawania wolnych rodników. Wiadomo, że TNF- $\alpha$  wykazuje działanie przeciwnowotworowe, które przejawia się powstrzymaniem proliferacji komórek nowotworowych oraz pobudzaniem apoptozy i wpływaniem na większe różnicowanie komórek nowotworowych.

Dochodzi również do zahamowania angiogenezy, a uaktywnia się proces wykrzepiania w obrębie naczyń, które zaopatrują guz [4].

Należy pamiętać, że działanie TNF- $\alpha$  jest niespecyficzne, zwiększenie jego stężenia sprzyja powstawaniu przerzutów, co jest związane z syntezą cząsteczek adhezyjnych, które powodują, że komórki nowotworowe przylegają do śródbłonka naczyń, dochodzi wtedy dodatkowo do uaktywnienia kolagenaz i innych enzymów ułatwiających inwazję nowotworów [3]. Czynnikiem martwicy nowotworów  $\alpha$  wpływa również na przemianę materii, może także nasilać insulinooporność komórek [13]. Poza tym hamuje wydzielanie hormonu wzrostu, działanie hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) na komórki podporowe jądra oraz gonadotropin na komórki warstwy ziarnistej pęcherzyków jajnikowych. Pobudza supresyjne działanie IL-1 na steroidogenezę w komórkach śródmiąższowych jądra [14] oraz ośrodek termoregulacji zlokalizowany w podwzgórzu poprzez stymulację syntezy IL-1, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia temperatury ciała [14].

Podsumowując działanie TNF- $\alpha$ , można powiedzieć, że jest to cytokina wielofunkcyjna, zaangażowana w takie funkcje komórkowe, jak: różnicowanie, mitozę, angiogeneza, zapalenie i regulacja immunologiczna. Efekt biologicznego działania TNF- $\alpha$  jest wynikiem równowagi pomiędzy jego funkcją pro- i przeciwzapalną. Czynnikiem ten bierze udział w:

- aktywacji monocytów i makrofagów,
  - zwiększeniu właściwości fagocytarnych neutrofilów i aktywacji procesów ich apoptozy,
  - nasileniu lizy komórek zakażonych wirusem,
  - uczynieniu komórek prezentujących antygen,
  - zwiększeniu aktywności aktywatora inhibitora plazminogenu 1,
  - zmniejszeniu aktywności trombomoduliny [15].
- Gdy TNF- $\alpha$  działa w większych stężeniach, wówczas:
- zmniejsza stężenie hormonu tyreotropowego i trójiodotyroniny,
  - stymuluje produkcję białek ostrej fazy w wątrobie,
  - stymuluje komórki podwzgórza do syntezy prostaglandyn,
  - wywołuje objawy wyniszczenia (kacheksji) [14].

## Wybrane kliniczne aspekty zastosowania czynnika martwicy nowotworów $\alpha$

### Znaczenie czynnika martwicy nowotworów $\alpha$ w zespole policystycznych jajników

Patogeneza zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) nie została dotychczas w pełni wyjaśniona. Rozpatruje się obecnie kilka czynników, np. podłoże genetyczne, zaburzenia metabolizmu kortyzolu, co powoduje zwiększenie stężenia androgenów nadnerczowych, defekt jajnikowej syntezy andro-

genów, pierwotny defekt neuroendokryny związany z nadmiernym uwalnianiem hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH), defekt wydzielania i działania insuliny [16]. Nie zostało do końca wyjaśnione, czy za PCOS odpowiada jeden czynnik, czy też może kilka, interesujący jest również wpływ na rozwój PCOS diety i otyłości. W badaniach, w których dokonano oceny polimorfizmu genu TNF- $\alpha$  i jego receptora – TNFR2, nie wykazano istotnych korelacji między polimorfizmem regionu 308 genu TNF- $\alpha$  a występowaniem PCOS [17]. U kobiet z otyłością, ale też i szczupłych z PCOS, stwierdzono zwiększone stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy, które korelowało dodatnio z masą ciała, a ujemnie z wrażliwością na insulinę. Na tej podstawie można przypuszczać, że TNF- $\alpha$  stanowi istotny element łączący otyłość z insulinoopornością, co może mieć duże znaczenie w patogenezie PCOS. Jedną z przyczyn PCOS jest nadmierne uwalnianie LH. Istnieją badania, które dowodzą, że TNF- $\alpha$  wpływa na działanie osi podwzgórze–przysadka–jajnik. Z badań tych wynika, że TNF- $\alpha$  stymuluje uwalnianie gonadoliberyny z podwzgórza, co zwiększa uwalnianie LH, który przyczynia się do wzrostu wytwarzania androgenów jajnikowych [16]. Wiadomo, że TNF- $\alpha$  uczestniczy w procesach różnicowania i apoptozy komórek, dlatego istnieją podejrzenia, że TNF- $\alpha$  poprzez swoje właściwości proapoptotyczne może brać udział w patogenezie PCOS [18].

#### **Znaczenie czynnika martwicy nowotworów we wzroście mięśniaków macicy**

Mięśniaki to łagodne zmiany rozrostowe macicy. Przyczyną ich powstawania są przede wszystkim zmiany zawartości hormonów steroidowych jajnika, np. estrogenów. Również czynniki wzrostowe przyczyniają się do wzrostu i różnicowania komórek, np. TNF- $\alpha$ . Rola estrogenów i czynników wzrostowych we wzroście mięśniaków macicy jest ściśle powiązana, gdyż peptydowe czynniki wzrostowe mogą sterować działaniem estrogenów, a estrogeny powodują zwiększenie syntezy czynników wzrostowych i ich receptorów. W konsekwencji takie działanie może doprowadzić do tzw. samostymulacji procesu proliferacji i hiperplazji [19]. Istnieją badania naukowe, w których wykazano, że podczas wzrostu mięśniaków macicy dochodzi do kumulowania się peptydowych czynników wzrostowych [20], które przyczyniają się do rozrostu mięśniaków. Z badań tych można wnioskować, że TNF i ich receptory obok estrogenów mogą mieć wpływ na wzrost mięśniaków macicy [16].

#### **Znaczenie czynnika martwicy nowotworów w nieswoistych chorobach zapalnych jelit**

Liczne badania naukowe potwierdzają, że TNF- $\alpha$  ma istotne znaczenie jako prozapalny mediator w nieswo-

istych zapaleniach jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD). Stwierdzono zwiększone stężenie TNF- $\alpha$  w śluzówce chorych z IBD, należy wspomnieć, że dystrybucja komórek produkujących TNF- $\alpha$  jest różna w chorobie Leśniowskiego-Crohna (*Leśniowski-Crohn's disease* – LCD) i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (*colitis ulcerosa* – CU). Wykazano, że w śluzówce chorych na LCD makrofagi, monocyty i limfocyty produkują TNF- $\alpha$  i obecne są w całej grubości błony śluzowej, a u chorych z CU największe nagromadzenie się tych komórek wydzielających TNF- $\alpha$  występuje w warstwie podnabłonkowej śluzówki. Z badań wynika, że wytwarzanie TNF- $\alpha$  w śluzówce jelita koreluje z ciężkością przebiegu choroby, w aktywnej fazie IBD obecność TNF- $\alpha$  stwierdza się również w stolcu. Istnieją doniesienia, że zaburzenia równowagi pomiędzy stężeniem TNF- $\alpha$  a poziomem rozpuszczalnych form receptorów mogą mieć znaczenie w patogenezie choroby. Badanie potwierdzające udział TNF- $\alpha$  w patogenezie choroby spowodowało podjęcie decyzji o wprowadzeniu eksperymentalnych terapii, których celem było zmniejszenie produkcji, a także inaktywacja TNF- $\alpha$  u pacjentów z IBD [21].

#### **Znaczenie czynnika martwicy nowotworów w leczeniu chorób nowotworowych**

Z licznych badań naukowych wynika, że TNF- $\alpha$  wykazuje działanie przeciwnowotworowe zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* na modelu zwierzęcym. Dlatego też próbowano zastosować TNF- $\alpha$  u pacjentów z chorobami nowotworowymi. W tym też kierunku przeprowadzono liczne badania kliniczne, które miały na celu ustalenie optymalnych dawek oraz wskazań do leczenia. Przed rozpoczęciem badań nad przydatnością TNF- $\alpha$  w onkologii ustalono dawkę i parametry farmakokinetyczne TNF- $\alpha$  oraz dokonano oceny toksyczności tej cytokiny. W związku z tym przeprowadzono wiele badań I fazy, które wykazały znaczną toksyczność TNF- $\alpha$ . Chorzy po takim leczeniu wykazywali hipotensję, hepatotoksyczność, osłabienie, bóle mięśni i nudności [22]. Wyniki, które uzyskano po leczeniu chorych na nowotwory, nie są zadowalające, ponieważ obserwowano pojedyncze przypadki pacjentów z obiektywnymi odpowiedziami. Skuteczność TNF- $\alpha$  w leczeniu chorób nowotworowych oceniono na ok. 2–4%. Z badań klinicznych wynika, że część chorych nie może podlegać pełnej terapii TNF- $\alpha$ , gdyż występują u nich silne zaburzenia systemowe, np. zaburzenia krzepnięcia. Istnieją badania, w których stwierdzono, że TNF- $\alpha$  może być stosowany w leczeniu chorób nowotworowych, głównie czerniaka i mięsaka zlokalizowanych na kończynach. Skuteczność tej metody leczniczej w przypadku tych nowotworów jest określana na ponad 40% w odniesieniu do mięsaków i ponad 90% obiektywnych odpowiedzi podczas leczenia czerniaków. Należy wspomnieć, że duży problem w praktyce onkologicznej stanowią przerzuty nowotwo-

rowe, np. do wątroby. W związku z tym, że leczenie paliatywne nie przynosi dobrych efektów, podjęto próby leczenia przerzutowej choroby nowotworowej w wątrobie z wykorzystaniem izolowanej perfuzji z zastosowaniem TNF- $\alpha$ . Wcześniej przeprowadzone badania w tym kierunku na zwierzętach dały pozytywne rezultaty, gdyż otrzymano aż 62% obiektywnych odpowiedzi, ale wystąpiła także duża śmiertelność [23]. Podobne badania, tylko z uwzględnieniem polepszonych parametrów technicznych, przeprowadził inny zespół badaczy, który uzyskał 50% obiektywnych wyników, lecz nie stwierdził przypadków zgonów. Najlepsze wyniki w tym zakresie otrzymali Alexander i wsp. [19, 24], którzy stwierdzili ok. 75% obiektywnych odpowiedzi na leczenie, natomiast zgonów tylko ok. 4%. Z dotychczasowych badań nad przydatnością TNF- $\alpha$  w leczeniu chorób nowotworowych wynika, że jest to cytokina bardzo ważna z punktu widzenia biologii nowotworów, lecz dotychczasowe próby włączenia jej do leczenia nie są wystarczająco zadowalające. Leczenie chorób nowotworowych TNF- $\alpha$  nadal pozostaje w sferze eksperymentu.

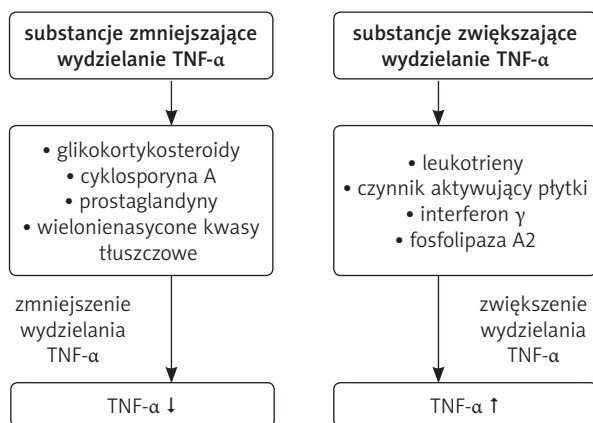
**Udział czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  w powstawaniu otyłości i zaburzeń metabolicznych**

Zwiększone stężenie TNF- $\alpha$  wiąże się z redukcją masy ciała, hipermetabolizmem i podniesieniem podstawowej przemiany materii, co stwierdzono w niektórych stanach zapalnych i chorobach nowotworowych. W modelach zwierzęcej i ludzkiej otyłości wykazano nadekspresję TNF- $\alpha$  w komórkach tkanki tłuszczowej [25]. Z badań naukowych wynika, że TNF- $\alpha$  jest syntetyzowany i wydzielany z tkanki tłuszczowej, jego produkcja i ekspresja zwiększa się wraz ze wzrostem liczby adipocytów. Wykazano, że aktywność TNF- $\alpha$  jest związana ze stopniem szczerzej otyłości indukowanej dietą. Ale również u ludzi otyłych, mających więcej komórek

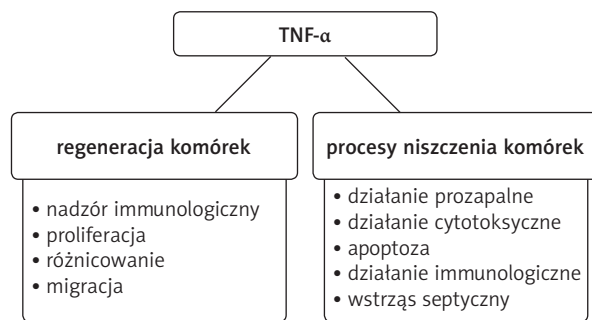
tłuszczowych, syntetyzowana jest znacznie większa ilość TNF- $\alpha$  niż u osób szczupłych.

W dzisiejszych czasach otyłość zaliczana jest do najczęstszych chorób cywilizacyjnych. Istotnym problemem otyłości jest nadmiar masy ciała, ale należy również pamiętać o bardzo dużym obciążeniu układu kostno-stawowego i o tym, że aktywność ruchowa pacjentów znacząco się obniża. Otyłości towarzyszą zaburzenia metaboliczne, które obejmują zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej i mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2 [26]. U osób otyłych stwierdza się również zwiększone stężenie fibrynogenu, zaburzenia fibrynolizy, aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Bardzo często rozwija się nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca czy też udar mózgu [27]. Dotychczas TNF- $\alpha$  postrzegany był jako czynnik stanów patologicznych, takich jak: wstrząs septyczny, nowotwory czy też zakażenia. Zupełnie nową informacją było stwierdzenie ekspresji TNF- $\alpha$  mRNA w adipocytach u otyłych ludzi i zwierząt [17]. Część badań naukowych potwierdziła zwiększoną ekspresję receptorów dla TNF- $\alpha$  w tkance tłuszczowej, a także zwiększone stężenie rozpuszczalnych form receptorów dla TNF- $\alpha$  w surowicy.

Podwyższoną ekspresję TNF- $\alpha$  w surowicy najczęściej obserwowano u ludzi i zwierząt z otyłością typu brzuszego, rzadziej z otyłością typu gynoidalnego. Brakuje jednoznacznych danych dotyczących powiązań TNF- $\alpha$  z BMI, nie ma również jednoznacznych wyników na temat powiązań TNF- $\alpha$  z procentową zawartością tłuszczów w organizmie [28]. Interesujące są dane dotyczące wpływu TNF- $\alpha$  na zjawisko insulinooporności. W warunkach *in vitro* stwierdzono, że TNF- $\alpha$  wpływa na insulinooporność, poprzez dysfunkcję receptora insulinowego w tkance tłuszczowej i mięśniowej, a także w wątrobie [29]. Są liczne doniesienia, które potwierdzają wpływ TNF- $\alpha$  na insulinooporność. Wyniki badań Goral (2008) nie potwierdziły istotnego wpływu TNF- $\alpha$  na zaburzenie gospodarki węglowodanowej u dzieci z otyłością, ale też nie negują udziału tego czynnika. Dużo mówi się również o wpływie TNF- $\alpha$  na gospodarkę lipidową [30]. Badania Goral (2008) potwierdzają, że czynnik ten bierze udział w zaburzeniach gospodarki



Ryc. 1. Wpływ substancji biologicznie czynnych na wydzielanie czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$



Ryc. 2. Zróżnicowane efekty biologiczne czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$

lipidowej w postaci hipertriglicydemii [27, 31]. Autorka ta wykazała również zależność pomiędzy TNF- $\alpha$  a ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym w II i III stadium dojrzewania. Wiadomo jest, że otyłość, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze i hiperfibrinogenemia to typowe cechy zespołu metabolicznego, które stanowią również czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy. Z badań Goral (2008) wynika, że istnieją zależności między TNF- $\alpha$  a zaburzeniami lipidowymi, nadciśnieniem tętniczym oraz podwyższoną wartością fibrynogenu, co pozwala wnioskować, że TNF- $\alpha$  może zwiększać ryzyko zachorowania na miażdżycę.

## Podsumowanie

Dotychczasowa wiedza na temat właściwości biologicznych i wielokierunkowego działania TNF- $\alpha$  pozwala na wykorzystanie tej cytokiny w leczeniu eksperymentalnym, które jest dostępne w niewielu ośrodkach na świecie. Poznanie działania TNF- $\alpha$  pozwoliło na opracowanie nowszych metod leczenia, a rekombinowany czynnik znalazł zastosowanie w leczeniu niektórych chorób nowotworowych, reumatoidalnego i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz LCD. Konieczne są jednak dalsze badania i pogłębianie wiedzy na temat korzystnego, a także niekorzystnego działania TNF- $\alpha$ , co pozwoliłoby na szersze zastosowanie tej cytokiny w leczeniu, zwłaszcza chorób nowotworowych.

## Piśmiennictwo

- Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985; 260: 2345-54.
- Creasey AA, Doyle LV, Reynolds MT, et al. Biological effects of recombinant human tumor necrosis factor and its novel muteins on tumor and normal cell lines. *Cancer Res* 1987; 47: 145-9.
- Beyaert R, Vanhaesebroeck B, Declercq W, et al. Casein kinase-1 phosphorylates the p75 tumor necrosis factor receptor and negatively regulates tumor necrosis factor signaling for apoptosis. *J Biol Chem* 1995; 270: 23293-9.
- Furuya T, Salstrom JL, Joe B, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor receptor type 1 locus among autoimmune susceptible and resistant inbred rat strains. *Immunogenetics* 2001; 53: 427-9.
- Holtmann H, Wallach D. Down regulation of the receptors for tumor necrosis factor by interleukin 1 and 4 beta-phorbol-12-myristate-13-acetate. *J Immunol* 1987; 139: 1161-7.
- Imamura K, Spriggs D, Ohno T, Kufe D. Effects of botulinum toxin type D on secretion of tumor necrosis factor from human monocytes. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 2239-43.
- Jones EY, Stuart DI, Walker NP. Structure of tumour necrosis factor. *Nature* 1989; 338: 225-8.
- Korobowicz A. Biology of tumor necrosis factor type alpha (TNF-alpha). *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21: 358-61.
- Ware CF, VanArsdale S, VanArsdale TL. Apoptosis mediated by the TNF-related cytokine and receptor families. *J Cell Biochem* 1996; 60: 47-55.
- Kowalski J, Labuzek K, Herman Z. Flupentixol and trifluoperidol reduce secretion of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide by rat microglial cells. *Neurochem Int* 2003; 43: 173-8.
- Robak T. Biological characteristics of cachectin (TNF) and its potential role in therapy. *Postepy Hig Med Dosw* 1991; 45: 281-97.
- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391-9.
- Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 411-52.
- Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 19-26.
- Balkwill F. Tumor necrosis factor of tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 135-41.
- Amato G, Conte M, Mazziotti G, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1177-82.
- Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, Zurakowski A. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1392-5.
- Grotowski W. Wpływ TNF alfa na proces apoptozy komórek ziarnistych w zespole policystycznych jajników. *Ginekol Prakt* 2001; 9: 76-9.
- Wcisto G, Korniluk J, Szarlej-Wcisto K i wsp. Leczenie chorób nowotworowych czynnikiem martwicy nowotworów alfa (TNF alfa). *Wspolczesna Onkol* 2002; 6: 222-7.
- Wolańska M, Taudul E, Bańkowska-Guszczyn E, Kinalska M. Tumor necrosis factor in uterine leiomyomas At various stages of tumor growth. *Ginekol Pol* 2010; 81: 431-4.
- Jalocha L, Wojtuń S, Dyrła P, et al. Perspectives in inflammatory bowel diseases treatment. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 556-8.
- Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 1987; 47: 2986-9.
- de Vries MR, Borel Rinkes IH, van de Velde CJ, et al. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan: experimental studies in pigs and phase I data from humans. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 107-19.
- Alexander HR Jr, Bartlett DL, Libutti SK, et al. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1479-89.
- Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 859-62.
- Winkler G, Lakatos P, Salamon F, et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med* 1999; 16: 207-11.
- Berberoglu M. Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-alpha and relative body mass index (RBM) in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 543-7.
- Lang CH, Dobrescu C, Bagbt GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130: 43-52.
- Ofei F, Hurel S, Newkirk J, et al. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 737-43.
- Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J* 1997; 11: 743-51.
- Goral J. TNF-alpha and carbohydrate and lipid parameters in overweight and obese children. *Ann Acad Med Stetin* 2008; 54: 14-21.