

DOI 10.36074/logos-13.12.2024.086

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗАПАЛЕННЯМ ТА ОНКОГЕНЕЗОМ

Лісова Даріна Вячеславівна¹**Науковий керівник: Шевченко Олександр Миколайович²****1.** здобувачка вищої освіти стоматологічного факультету*Харківський національний медичний університет, УКРАЇНА***2.** доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна*Харківський національний медичний університет, УКРАЇНА***ORCID ID: 0000-0001-5456-8652**

Вступ. Запалення – це реакція організму на екзогенні або ендогенні пошкодження тканин чи інфекційне ураження. Воно ініціює активацію як вродженої, так і адаптивної ланок імунної відповіді. Залежно від перебігу, запалення може бути гострим або хронічним. Гостре запалення сприяє відновленню цілісності на клітинному та тканинному рівнях, а також підтриманню гомеостазу. Якщо гостре запалення завершується неповністю, то воно переходить у хронічне. За хронічного запалення патологічні процеси розвиваються тривалий час (місяці або роки). Ця форма запалення є причиною таких захворювань, як астма, запальні захворювання кишківника, цукровий діабет, артрит і рак [1, 6].

Мета роботи. З'ясувати взаємозв'язок між запаленням та онкогенезом.

Матеріали та методи. Проведено аналіз статей із наукометричної бази даних PubMed.

Результати. Донедавна концепція онкогенезу базувалася на генетичному трансформованні клітин та у подальшому їх перетворенні на злоякісні новоутворення. Детальне вивчення мікросередовища пухлин стало підґрунтям для нової концепції, де провідна роль розвитку та прогресуванню пухлин належить взаємодії ракових клітин з оточуючою її стромою, клітинами, що сприяє розвитку мікрооточення пухлини та її судинної мережі [6].

Велика роль у канцерогенезі належить запаленню. Довготривалий запальний процес сприяє прискоренню швидкості мутативних видозмін ДНК

ABSCHNITT 25.

MEDIZINISCHE WISSENSCHAFTEN UND GESUNDHEITSWESEN

та порушенню загальної генетичної стабільності. Запалення сприяє інгібуванню експресії та ферментативної активності генів, що є складовою постреплікаційної системи репарації ДНК [10]. Така дія може бути причиною збільшеної експресії ДНК-метилтрансферази. Надмірна активація цього ферменту посилює метилювання генома та інгібує промотори декількох генів. Хронічні запальні захворювання є яскравими прикладами посиленого метилювання ДНК (стравохід Барретта, неспецифічні виразкові коліти). Спіралеподібна грамнегативна бактерія *Helicobacter pylori* утворює колонії у слизовій оболонці шлунка та стає ініціатором підвищення метилювання ДНК генів супресорів пухлин. Це значно збільшує ризик розвитку раку шлунка [2, 9, 13]. З огляду на цю інформацію, можна припустити, що саме епігенетичні зміни та нестабільність геномного апарату є пусковим фактором у розвитку канцерогенезу водночас із запаленням.

Пухлини, що знаходяться у стадії росту, апоптоз та протипухлинна терапія можуть стати підґрунтям для розвитку запального процесу. Солідні пухлини, що розвивалися без запалення, можуть мати вплив на видозміни імунних клітин та прискорювати утворення протизапальних цитокінів, що впливають на онкогенез та метастазування. Такі видозміни відіграють важливу роль у поширенні та прогресії пухлин [4, 11].

Підтверджено, що хронічне запалення є стартом модифікації тканин у пухлинні при таких діагнозах: індукований *Helicobacter pylori* гастрит і рак шлунка, запальні захворювання кишківника та рак товстої кишки, гепатит і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [1, 4].

Перехресна взаємодія видозмінених клітин з клітинним компонентом судин, імунної системи та фібробластами контролює розвиток пухлин. Велику роль у онкогенезі відіграють клітини вродженого імунітету [14]. Ракові клітини можуть виживати та посилювати свою інвазію за рахунок місцевого синтезу цитокінів та фактора росту. Цитокіни активують онкогенні фактори транскрипції та мають вплив на перехресні взаємодії між злоякісними та імунними клітинами [7, 8]. Мобілізація ядерного фактора каппа – підсилювача легкого ланцюга активованих В-клітин (NF-κB) або перетворювача сигналу та активатора транскрипції 3 (STAT3) трапляється у кожному другому діагностованому випадку ракових захворювань та є передумовою до експресії цільових генів, які важливі для онкогенезу: хемокіни, антиапоптичні гени, гени, що беруть участь у стресових реакціях, проангіогенні молекули [5, 12].

На основні етапи утворення метастазів впливає також запальне мікросередовище. Такі цитокіни, як фактор некрозу пухлини α, трансформуючий фактор росту β, інтерлейкін 1, інтерлейкін 6, безпосередньо впливають на ініціювання та підсилення епітеліально-мезенхімального

переходу, що є ключовим для метастазування. Індукування регуляторів епітеліально-мезенхімального переходу є наслідком активації NF-κB і STAT3 [6]. Продукування та активізація різних протеаз, які виділяються у відповідь на запальні сигнали, полегшує інвазію ракових клітин [3].

Висновки. Дослідження свідчать, що запалення, будучи невід'ємною частиною імунної відповіді організму, має подвійну роль в онкогенезі та може виступати як пусковим механізмом, так і наслідком розвитку пухлини. Зокрема, хронічне запалення, опосередковане цитокінами та факторами росту, може призводити до геномної нестабільності, епігенетичних змін, активації онкогенних факторів транскрипції (NF-κB та STAT3), а також сприяти епітеліально-мезенхімальному переходу та імуносупресії. Запалення також може бути індуковане самою пухлиною або протипухлинною терапією, створюючи порочне коло, яке сприяє росту та метастазуванню пухлини.

Таким чином, розуміння механізмів, за допомогою яких запалення впливає на різні етапи онкогенезу в різних типах раку, відкриває нові перспективи для розробки інноваційних та ефективних терапевтичних стратегій лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

- [1] Ben-Neriah, Y., & Karin, M. (2011). Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nature Immunology*, 12(8), 715–723. <https://doi.org/10.1038/ni.2060>
- [2] Blaylock, R. (2015). Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: A hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control. *Surgical Neurology International*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.157890>
- [3] Fitzgerald, A. A., & Weiner, L. M. (2020). The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39(3), 783–803. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09909-3>
- [4] Francescone, R., Hou, V., & Grivennikov, S. I. (2015). Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), 409–418. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000236>
- [5] Grivennikov, S. I., & Karin, M. (2010a). Dangerous liaisons: STAT3 and NF-κB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.11.005>
- [6] Grivennikov, S. I., & Karin, M. (2010b). Inflammation and oncogenesis: A vicious connection. *Current Opinion in Genetics & Development*, 20(1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.11.004>
- [7] Grivennikov, S. I., & Karin, M. (2011). Inflammatory cytokines in cancer: Tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(Suppl 1), i104–i108. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.140145>
- [8] He, G., & Karin, M. (2010). NF-κB and STAT3 – key players in liver inflammation and cancer. *Cell Research*, 21(1), 159–168. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.183>

ABSCHNITT 25.

MEDIZINISCHE WISSENSCHAFTEN UND GESUNDHEITSWESEN

- [9] Kuraishy, A., Karin, M., & Grivennikov, S. I. (2011). Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity*, 35(4), 467–477. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.006>
- [10] Manni, W., Jianxin, X., Weiqi, H., Siyuan, C., & Huashan, S. (2022). JMJD family proteins in cancer and inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01145-1>
- [11] Multhoff, G., Molls, M., & Radons, J. (2012). Chronic inflammation in cancer development. *Frontiers in Immunology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00098>
- [12] Pushkarev, V. V., Starenki, D. V., & Pushkarev, V. M. (2015). Inhibitor of the transcription factor NF-κB, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 87(3), 63–74. <https://doi.org/10.15407/ubj87.03.063>
- [13] Schetter, A. J., Heegaard, N. H. H., & Harris, C. C. (2009). Inflammation and cancer: Interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis*, 31(1), 37–49. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp272>
- [14] Sonnenberg, G. F., & Artis, D. (2015). Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nature Medicine*, 21(7), 698–708. <https://doi.org/10.1038/nm.3892>