

Marko Salmi

## Makrofagit ja syöpä

Makrofagit ovat keskeinen valkosolutyypin tulehdusvasteen ja syövän vuoropuhelussa. Makrofagit voivat pitää yllä kroonista tulehdustilaa, joka altistaa syövän kehittymiselle. Kasvaimessa makrofagit fagosytoivat ja tappavat syöpäsoluja suoraan ja edistävät kasvaimia ehkäisevän sytotoksisen lymfocyttivasteen syntymistä. Syöpäsolut osaavat kuitenkin monin keinoin muuntaa syöpäkudoksessa olevien makrofagien toimintaa edistääkseen omaa kasvuaan. Tällaiset kasvaimia edistävät makrofagit lisäävät verisuonten uudismuodostumista, tuottavat syöpäsolujen kasvua ja leviämistä edistäviä molekyylejä ja lamaavat kasvaimia ehkäiseviä immuunivasteita. Tämän takia runsas makrofagi-infiltraatio liittyy useimmissa syöpätyypeissä huonoon ennusteeseen. Monet syöpähoidot vaikuttavat myös makrofagien kasvaimia ehkäiseviin ominaisuuksiin. Lisäksi kliinisissä kokeissa on uusia lääkkeitä, joilla pyritään vähentämään makrofagien kertymistä syöpäkudokseen tai uudelleen kouluttamaan syöpäkudoksen makrofagit syöpää tuhoaviksi soluiksi.

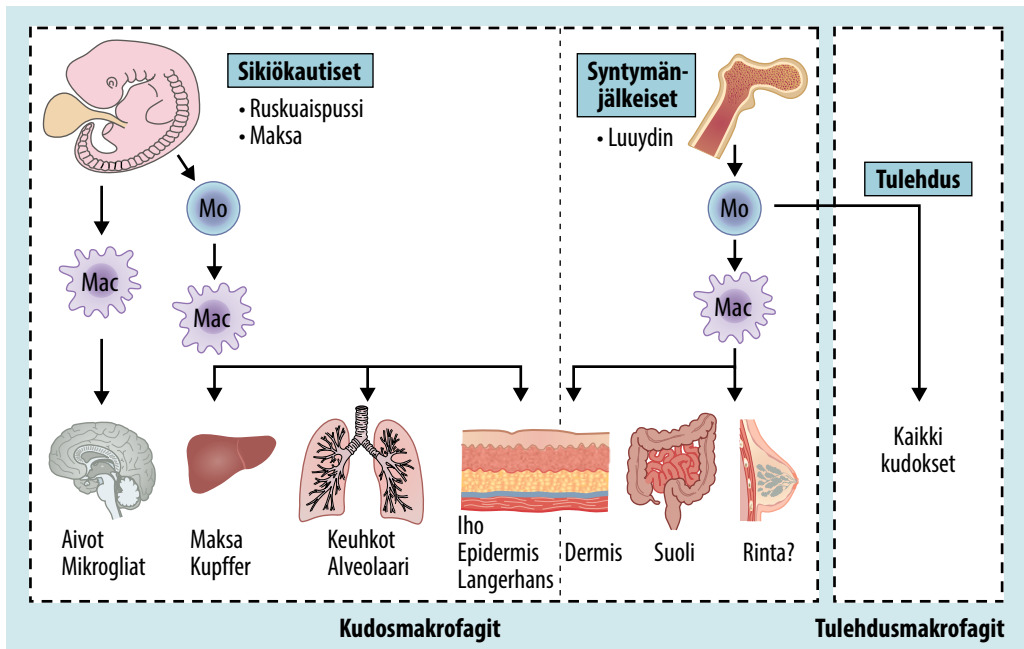
**K**äytännössä kaikissa kudoksissa on makrofageja. Näitä valkosoluja tarvitaan immuunipuolustuksen lisäksi myös monissa muissa tehtävissä, kuten kudosten muodostumisessa ja kehityksessä, homeostaasin ylläpidossa ja vaurioiden korjausreaktioissa (1,2). Eri kudosten makrofagit poikkeavatkin toisistaan suuresti sekä alkuperänsä ja erilaistumisensa että toimintansa osalta. Syövän tunnusmerkistöön kuuluvat myös syöpää edistävä tulehdusreaktio ja kasvainimmuuniteetin lamauminen (3,4). Monissa kiinteissä kasvaimissa on runsaasti infiltroituneita valkosoluja, joista makrofagit ovat yleensä yksi yleisimmistä solutyypeistä (4,5). Useimmissa syövässä runsas makrofagimäärä korreloi positiivisesti syövän aggressiivisten piirteiden kanssa ja ennustaa huonoa selviytymistä (6). Lisäksi monissa eläinmalleissa makrofagien poisto tai niiden toiminnan salpaus estää syövän kasvua (5,7). Kuitenkin esimerkiksi paksusuolisyövän yhteydessä runsas makrofagimäärä on hyvä ennustetekijä, ja eräiden syöpien, kuten keuhko- ja eturauhassyövän, yhteydessä makrofagien on vaihtelevasti raportoitu olevan joko hyvä tai huono ennustetekijä (6,7). Nämä näennäisen ristiriitaiset tulokset johtunevat siitä, että syöpämakrofagien todellis-

ta heterogeisuutta ei tunneta vielä kunnolla. Lisäksi makrofagien ennustearvo syövässä näyttää riippuvan vahvasti siitä, mitä syöpähoitoja potilas on saanut (8). Uusi makrofagitutkimus onkin osoittanut, että makrofagit pystyvät sekä estämään että paradoksisesti myös edistämään syövän kasvua.

### Makrofagien alkuperä ja erilaistuminen

Tavanomaisen käsityksen mukaan luuytimen tuottamat monosyytit kulkevat verenkierron kautta kudoksiin ja erilaistuvat siellä makrofageiksi (1,2). Solujen alkuperää selvittävien uusien tutkimusmenetelmien käyttöönotto on mullistanut tämän näkemyksen (KUVA 1). Nykyisin ajatellaan, että suurin osa elimistön makrofageista muodostuu jo varhain sikiökaudella ja että vain harvoissa terveissä kudoksissa luuydinperäiset, monosyyttivaiheen kautta syntyneet makrofagit korvaavat merkittävässä määrin näitä sikiökautisia kudostymakrofageja (1,2,9–12). Ensimmäiset makrofagit kehittyvät jo sikiön ulkopuolisessa ruskuaispussissa, ja verenkierron muodostumisen jälkeen ne leviävät sikiön kaikkiin elimiin. Aivojen mak-





**KUVA 1. Makrofagien alkuperä.** Aikuisen kudusmakrofageista suurin osa on peräisin sikiökaudelta. Ensimmäiset makrofagit syntyvät ruskuaispussissa, josta ne leviävät verenkierron kautta sikiön kaikkiin kudoksiin. Aivoja lukuun ottamatta ne korvautuvat muissa kudoksissa myöhemmin sikiön maksassa syntyneistä monosyyteistä erilaistuvilla makrofageilla. Tietyissä kudoksissa luuydinperäisten monosyyttien kautta erilaistuvat makrofagit korvaavat osittain tai täysin sikiöperäiset makrofagit syntymän jälkeen. Tulehdusreaktion aikana luuydinperäiset monosyytit tuottavat kudoksiin tulehdusmakrofageja. Mac = makrofagi, Mo = monosyytti.

rofagit (mikroglia) ovat aikuisellakin kaikki peräisin näistä soluista. Muissa kudoksissa ruskuaispussiperäiset makrofagit kuitenkin pääosin korvaantuvat sikiön maksassa tuotetuilla monosyyttiperäisillä soluilla. Osa näistä monosyyteistä muodostuu ruskuaispussista tuleista esistasoluista ja osa hematopoieettisista kantasoluista, jotka ovat vaeltaneet maksaan. Sikiökautiset makrofagit säilyvät kudoksissa läpi elämän kantasolutyyppisen jakautumisen ja pitkän puoliintumisajan ansiosta (13). Vain muutamissa kudoksissa, kuten suolistossa, sikiöperäiset makrofagit korvaantuvat syntymän jälkeen luuytimeistä peräisin olevilla makrofageilla. Tulehdustilanteessa sen sijaan luuydinperäiset monosyytit pystyvät tuottamaan kaikkiin kudoksiin suuren tulehdusperäisen makrofagipopulaation (KUVA 1).

Makrofagien plastisuuden ymmärtäminen on ollut toinen ratkaiseva edistysaskel makrofagi-immunologiassa (14,15). Makrofagien fe-

notyyppi ja toiminta määräytyvät pitkälti sen mukaan, millaisessa ympäristössä ne elävät ja aktivoituvat (KUVA 2). Kudosspesifiset signaalit säätelevät makrofagissa ilmentyvien transkriptiokijöiden ilmentymistä, mikä puolestaan ohjaa makrofagien erilaistumista parhaiten kyseisen kudoksen tarpeita palvelemaan suuntaan (16). Esimerkiksi pernassa hemoglobiiniperäinen hemi käynnistää SpiC-nimisen transkriptiokijän ilmentymisen punaisen luuytimen makrofageissa. Sen seurauksena nämä solut alkavat ilmentää raudan uudelleenkierrätyksessä tarvittavia reseptoreita. Kudosspesifisen erilaistumisen lisäksi makrofagien aktivaation aikainen ympäristö ohjaa solujen erilaistumista toiminnallisesti erilaisiin suuntiin (14,15,17). Karkeasti yleistettynä tulehdusta lisäävässä ympäristössä (esimerkiksi tulehdussytokiini gammainterferonin tai bakteeriperäisen lipopolysakkaridin läsnä ollessa) aktivoitunut makrofagi polarisoituu M1-tyyppin soluksi. Jos aktivaatio-

ympäristössä on sen sijaan esimerkiksi allergisyyppisiä interleukiini 4 ja 13 -välittäjäaineita (IL-4, IL-13), makrofagi erilaistuu hyvin erilaiseksi tulehdusta hillitseväksi M2-makrofagiksi. M1-tyyppin makrofagit ovat aktiivisesti fagosyyttisiä, erittävät runsaasti tulehdusta lisääviä sytokiineja ja kaiken kaikkiaan edistävät sytotoksista tulehdusvastetta. M2-tyyppin makrofagit puolestaan erittävät tulehdusta estäviä sytokiineja (esimerkiksi IL-10) ja monia kasvutekijöitä, ja ne osallistuvatkin tulehdusreaktion resoluutioon ja kudonsvaurion paranemiseen (KUVA 2). Todellisuudessa makrofagien polarisaatio ja toiminta voivat edustaa mitä tahansa välimuotoa näiden M1- ja M2-ääripäiden välillä.

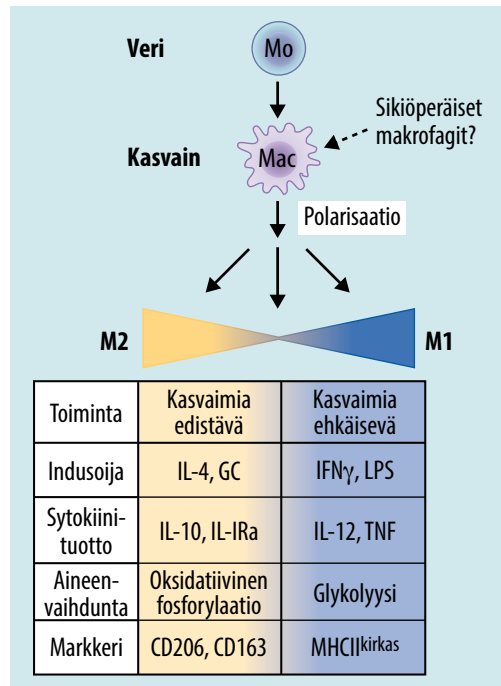
## Makrofagivälitteinen tulehdus edistää kasvaimien syntyä

Pitkäkestoinen ja lievä kytevä (smoldering) tulehdus on tärkeä monen syöpätyypin synnylle (3,4,18). Mikrobien aiheuttamat krooniset infektiot (hepatiitti B -virus, helikobakteerit), kemialliset ärsykkeet (asbesti) ja tulehduskelliset suolistotaudit ovat hyviä esimerkkejä syöväälle altistavista tulehduksista. Makrofagien tuottamat tulehdussytokiinit, happiradikaalit ja kasvutekijät ovat tärkeitä tällaisten kroonisten tulehdustilojen ylläpidossa. Näiden välittäjäaineiden avulla makrofagit voivat suoraan edistää solujen mutageneesia ja proliferaatiota syövän kehittymisen varhaisvaiheessa.

## Makrofagit – kaksiteräinen miekka primaarikasvaimessa

Syövän makrofagit ovat ilmeisesti pääosin peräisin luuytimeistä tulleista monosyyteistä, vaikka kiinnostus sikiöperäisten kudonmakrofagien osuuteen kasvaimissa lisääntyykin (10,11). Syöpäkudoksen makrofagit ovat joka tapauksessa hyvin heterogeeninen soluryhmä, jonka ilmiänsä ja toimintoja säätelevät alkupe-  
rän lisäksi kudoksen normaaliympäristö sekä syöpäsoluista ja niihin liittyvästä stroomasta tulevat signaalit (KUVA 3).

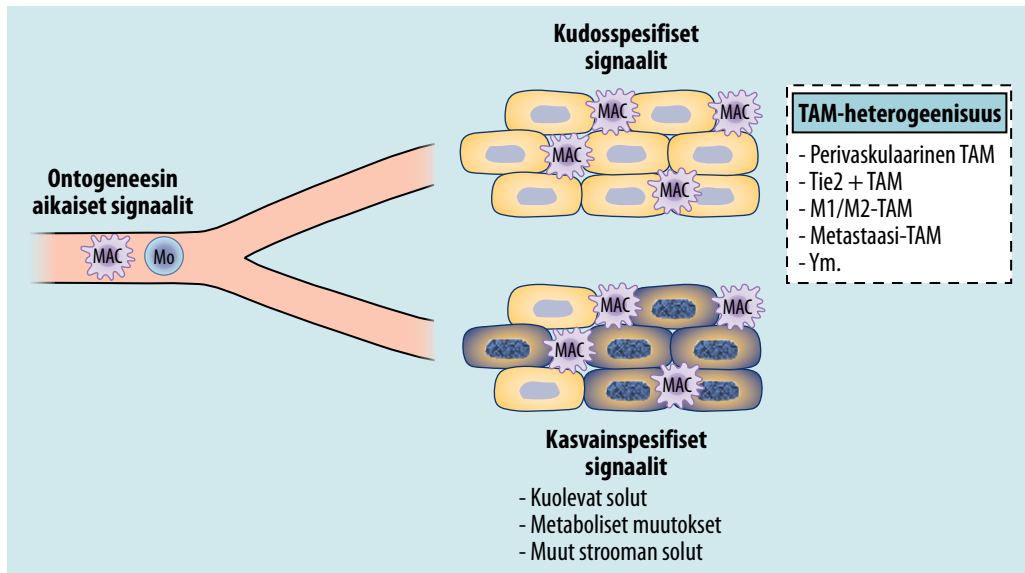
**Kasvaimia ehkäisevät makrofagit.** Makrofagit osallistuvat syöpäsolujen torjuntaan mo-



**KUVA 2.** Makrofagit voivat polarisoitua sekä kasvaimia ehkäisevään että edistävään suuntaan. Kasvainkudoksessa olevien makrofagien polarisoituminen tulehdusta lisäävään ja kasvaimia ehkäisevään tai tulehdusta estävään ja kasvaimia edistävään suuntaan riippuu syöpäkudoksen ympäristötekijöistä (esimerkiksi sytokiinit, hypoksia, lääkkeet). M1- ja M2-tyyppin makrofagit tuottavat erilaisia välittäjäaineita, käyttävät erilaisia aineenvaihduntareittejä ja ilmentävät erilaisia fenotyyppejä merkkiproteiineja.

Mac = makrofagi, Mo = monosyytti, IL = interleukiini, GC = glukokortikoidit, IFN = interferoni, LPS = lipopolysakkaridi, Ra = reseptorianalogi, TNF = tuumorinekroositekijä, MHC = kudostyyppiantigeeni

nin tavoin (3,4,18). Kasvaimia ehkäisevät makrofagit pystyvät fagosytoimaan ja tappamaan syöpäsoluja (7,19,20). Jos syöpäsoluja vastaan on kehittynyt vasta-ainevaste, makrofagi tunnistaa tällaisen opsonoituneen syöpäsolun Fc-reseptoreillaan ja käynnistää vasta-aineriippuvaisen fagosytoosin. Ohjelmoituneen solu-  
kuoleman myötä kuolevissa soluissa ilmentyy myös niin sanottuja ”syö minut” -signaaleja (esimerkiksi solun pinnan fosfatidyyli-  
seriiniä), jolloin makrofagit tunnistavat ja fagosytoivat ne. Makrofagit tuhoavat syömänsä syöpäsolut useilla happi- ja typpiradikaalivälitteisillä ja proteolyttisillä mekanismeilla. Lisäksi



**KUVA 3.** Syövän makrofagit ovat heterogeenisia. Alkuperän (ruskuaispussi, sikiön maksa, luumydin) lisäksi kullakin kudospäristölle tyypilliset solut ja välittäjäaineet muovaavat kudostyypin ja toimintaa. Kasvaimien syöpäsoluissa ja syövän stroomasoluissa tapahtuvat muutokset muuttavat makrofagien ominaisuuksia edelleen.

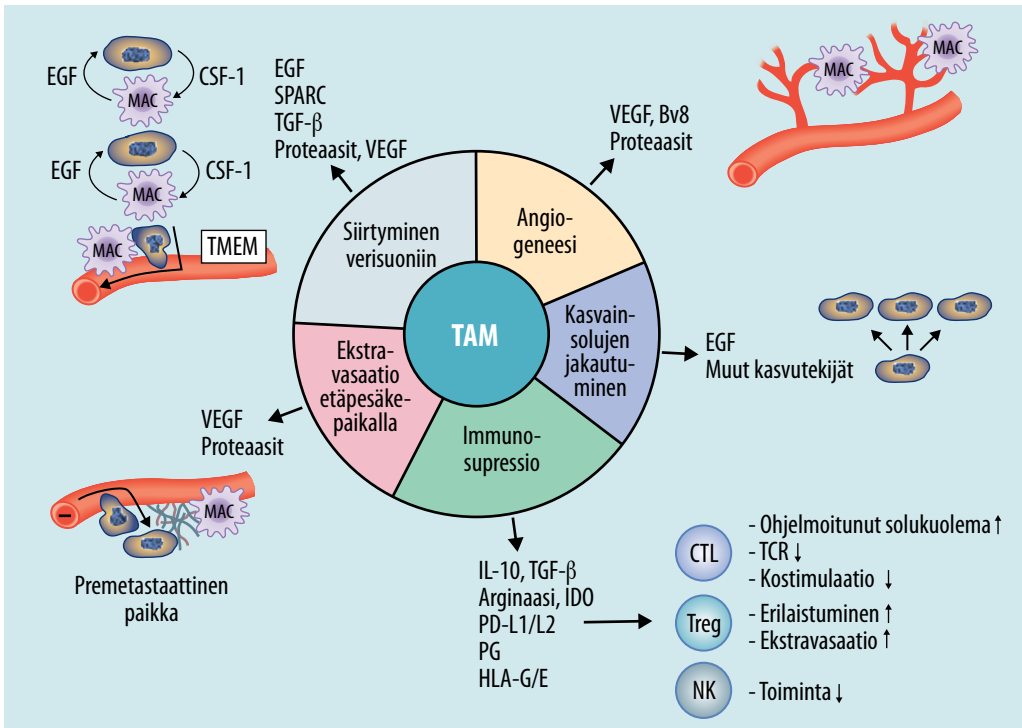
Mac = makrofagi, Mo = monosyytti, TAM = kasvaimeen liittyvä makrofagi

aktivoituneet makrofagit esittelevät syöpäantigeeneja ja erittävät runsaasti gammainterferonia ja muita tulehdusta edistäviä sytokiineja, jotka edistävät kasvaimia ehkäisevän Th1- ja Th17-tyypin lymfosyyttivasteen syntymistä. Samalla makrofagien tulehdusta lisäävät signaalit lisäävät sytotoksisten lymfosyyttien kykyä tappaa kasvainantigeeneja ilmentäviä syöpäsoluja.

**Kasvaimia edistävät makrofagit.** Useimmiten kasvainympäristön välittäjäaineet ja hypoksia kuitenkin lamaavat makrofagien hyödyllisiä toimintoja ja ohjaavat niiden erilaistumista kasvaimia edistäviksi soluiksi (3,4,18,21,22). Tällaiset M2-tyyppiset solut, jotka usein sijaitsevat syövän verisuonten ympärillä, paradoksisesti edistävät kasvaimen kasvua monin tavoin (KUVA 4). Yksi parhaiten tunnetuista vaikutusmekanismeista on se, että ne tuottavat runsaasti endoteelikasvutekijää (VEGF) ja muita angiogeneesia lisääviä kasvutekijöitä, jotka takaavat kasvavalle syöväälle tarpeellisen uudisuonituksen tehokkaan muodostumisen. Makrofagit myös edistävät kasvainsolujen siirtymistä verisuoniin (23). Kasvainsolujen tuottama CSF-1-makrofagikasvutekijä ja makrofagien

tuottama epidermaalinen kasvutekijä (EGF) muodostavat vastavuoroisen signaalintimoduulin, joka ohjaa primaarikasvaimessa syöpäsolujen kulkua kohti verisuonen seinämää ja lopulta sen läpi. Tällaista toisiinsa kosketuksessa olevaa syöpäsolusta, makrofagista ja endoteelista koostuvaa solurykelmää on alettu kutsua syövän mikroympäristön etäpesäkkeen tehostajaksi (TMEM, tumor microenvironment for metastasis). TMEM-määrä voidaan laskea immunohistokemiallisten värjäysten avulla, ja ainakin rintasyövän yhteydessä se ennustaa itsenäisenä tekijänä systeemistä metastasointia. Lisäksi makrofagien tuottamat muut molekyylit, kuten soluväläinmolekyyli SPARC, katepsiiniproteaasit ja transformoiva kasvutekijä beeta (TGF- $\beta$ ), edistävät syöpäsolujen tarttumista matriksiin, porautumista sen läpi ja epiteliaalimesenkymaalitransitiota syöpäsolujen verisuoniin siirtymisen aikana (KUVA 4).

Makrofagit ovat säätelijä-T-solujen ja myeloidien säätelijäsolujen (myeloid-derived suppressor cells) lisäksi keskeisiä valkosolutyyppejä syöväälle tyypillisen immunosuppression muodostumisessa (KUVA 4 ja TAULUKKO)



**KUVA 4. Kasvaimia edistävien makrofagien vaikutusmekanismeja.** Kasvaimeen liittyvät makrofagit (TAM) edistävät uudissuonten syntyä, syöpäsolujen proliferaatiota, invaasiota (syöpäsolujen siirtymistä verisuonistoon primaarikasvaimessa) ja syöpäsolujen ekstravasaatiota etäpesäkkeen muodostumiskohdissa sekä lamaavat kasvaimen immuunivasteita monien kasvutekijöiden ja muiden välittäjäaineiden avulla.

VEGF = endoteelikasvutekijä, EGF = epidermaalinen kasvutekijä, TCR = T-solureseptori, CTL = sytotoksinen T-lymfosyytti, Treg = säätelijä-T-solu, NK = luonnollinen tappajasolu, TRAIL = apoptoottisen molekyylin ligandi, IL = interleukiini, IDO = indoleamiini-deoksigenaasi, PD-L = ohjelmoituneen solukuoleman ligandi, HLA = ihmisen kudostyyppiantigeeni, CSF-1 = makrofagikasvutekijä, SPARC = eritetty hapan ja runsaskysteiniininen proteiini, TGF = transformoiva kasvutekijä, TMEM = kasvaimen mikroympäristön etäpesäkkeen tehostaja primaarikasvaimessa

(3,4,18,21). Makrofagit ilmentävät pinnallaan ligandeja PD1:lle, CTLA-4:lle ja muille lymfositien toimintaa jarruttaville reseptoreille. Tämän seurauksena T- ja B-solureseptoreiden toiminta vaimenee, T-solujen kostimulaatio heikkenee ja niiden sytotoksinen toiminta lamaantuu (24). Lisäksi makrofagien ilmentämät ei-klassiset HLA-E- ja HLA-G-molekyylit voivat tarttua luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) estäviin reseptoreihin. Syövän makrofagit erittävät myös lukuisia liukoisia välittäjäaineita, jotka lamaavat syöpäimmunitettä. IL-10, TGF- $\beta$  ja muut samankaltaiset välittäjäaineet voivat suoraan heikentää kasvaimia ehkäiseviä T-soluja tai ne voivat lisätä säätelijä-T-solujen määrää ja toimintaa kasvaimessa. Lisäk-

si makrofagit erittävät argininaasi 1 -entsyymiä, joka hävittää kudoksesta T-solujen signaaloinnille välttämätöntä L-arginiinia, ja ne tuottavat muitakin immunosuppressiivisia aineenvaihduntatuotteita indoleamiini-2, 3-dioksigenaasireitin (IDO) kautta (25). Syöpämakrofagien pintareseptorit ja niiden tuottamat sytokiinit ja muut välittäjäaineet pystyvät siis lamaamaan usealla eri mekanismilla kasvaimia ehkäisevää immuunivastetta (KUVA 4).

### Etäpesäkkeiden makrofagit pohjustavat maaperää

Sen lisäksi, että makrofagit helpottavat syöpäsolujen verisuoniin siirtymistä primaarikasvai-

**TAULUKKO.** Syövän kasvua edistäviä valkosolutyyppejä.

Solutyyppi <sup>1</sup>	Kommentteja
TAM (tumor associated macrophage)	Kaikki kasvaimen makrofagit yhdessä
<b>M2-tyyppin makrofagi<sup>2</sup></b>	Tiettyllä tavalla aktivoitunut kasvaimen kasvua edistävä makrofagi
Tie2+ monosyytti	Tie2-reseptoria ilmentävä monosyytti (tai makrofagi)
Perivaskulaarinen makrofagi	Verisuonten ympärillä sijaitseva makrofagi
MAM (metastase associated macrophage)	Etäpesäkkeissä sijaitseva makrofagi
<b>MDSC (myeloid derived suppressor cell)</b>	Epäkypsä granulositytin tai monosyytin kaltainen T-soluja estävä solu
N2-tyyppin neutrofiili	Syövän kasvua edistävä neutrofiili
<b>Tolerogeeninen dendriittisol</b>	T-solujen aktivaatiota estävä, antigeneen esittelevä solu
<b>Säätelijä-T-solu</b>	Immunosuppressiivinen CD4+CD25+FoxP3+ T-lymfosyytti
T ex (exhausted T cell)	Uupunut, tappokykynsä menettänyt CD8+ lymfosyytti
CD8-reg	Immunosuppressiivinen säätelijä CD8+ T-lymfosyytti
B-reg	Immunosuppressiivinen säätelijä-B-solu

<sup>1</sup> Monien lajien, varsinkin ihmisen, solutyypin luokittelu on yhä horjuvaa yksiselitteisten merkkiproteiinien tai määritelmien puuttuessa

<sup>2</sup> Leukosyyttityypit, joiden kasvaimia edistävää vaikutusta on tutkittu eniten, on lihavoitu

nessa, ne auttavat syöpäsolujen ekstravasatiota verisuonista uusissa kudoksissa, joihin etäpesäkkeet muodostuvat (3,4,18,21,26). Näihin premetastaattisiin kohtiin (niche) kotiutuu ensin myeloideja soluja, jotka muuttavat stroomaa (muun muassa fibroblasteja) otolliseksi etäpesäkkeen synnylle (KUVA 4). Tällaiseen kohtaan sitoutuvat ensimmäiset metastaattiset syöpäsolut sitten puolestaan tuottavat CCL-2-kemokiiniä ja indusoivat endoteeliin adheesio-molekyylejä, mikä houkuttelee verenkierrosta paikalle uusia monosyyttejä. Nämä monosyytit tuottavat VEGF:ää, joka lisää suonen läpäisevyyttä ja auttaa syöpäsolujen ekstravasatiota. Samalla monosyytit erilaistuvat etäpesäkkeeseen liittyviksi makrofageiksi (metastasis associated macrophages, MAM), jotka muistuttavat monilta ominaisuuksiltaan primaarikasvaimen kasvua edistäviä makrofageja.

### Monet nykyiset syöpähoidot vaikuttavat makrofageihin

Monet syöpälääkkeet ja sädetys muovaavat makrofagien toimintaa syövän yhteydessä (7,8,16,27,28). Syöpähoidot vaikuttavat makrofageihin sekä suoraan että epäsuorasti ympäröivän kudoksen vaurioiden kautta. Makrofagit voivat parantaa joidenkin syöpähoitojen tehoa,

mutta yleensä niiden epätarkoituksenmukainen toiminta heikentää syöpähoitojen tehoa.

Tiettyjen syöpälääkkeiden, kuten syklofosfamidin ja doksorubisiinin, antineoplastinen vaikutus paranee immuunivasteen ansiosta. Nämä lääkkeet tappavat syöpäsoluja immunogeenisellä tavalla. Se tehostaa myeloidien solujen kotiutumista kasvaimiin ja niiden erilaistumista antigeneen esittelevään ja tulehdusta lisäävään suuntaan, mikä edistää kasvainsolujen tuhoutumista. Toiset solunsalpaajat, esimerkiksi gemtasiini, voivat suoraan polarisoida makrofageja M1-tyyppin suuntaan ja tehostaa siten niiden kasvaimia ehkäiseviä ominaisuuksia. Useimmiten syövän lääkehoito kuitenkin aiheuttaa solutuhon kautta kudoksen paranemismuutoksen. Silloin makrofagit polarisoituvat paranemista edistävään M2-suuntaan ja alkavat samalla toimia kasvaimia edistävinä soluina. Makrofagit myös suojelevat syövän kantasoluja hoitojen sytotoksisilta vaikutuksilta (29). Tavanomaisen kemoterapeuttisten lääkkeiden (ja hormonihoitojen) vaikutukset makrofageihin ovat siis kompleksisia ja vaikeasti ennustettavia.

Syövän täsmälääkkeet vaikuttavat myös makrofageihin (7,8,16,27,28). Esimerkiksi imatinibi, joka estää myös CSF-1R-tyrosiinikinaasia, vähentää makrofagien määrää syöpäkudoksessa. Sorafenibi, joka salpaa monia eri kinaaseja



puolestaan lisää makrofagi-infiltraatiota syöpäkudokseen, mutta saattaa samalla edistää solujen polarisaatiota M1-suuntaan.

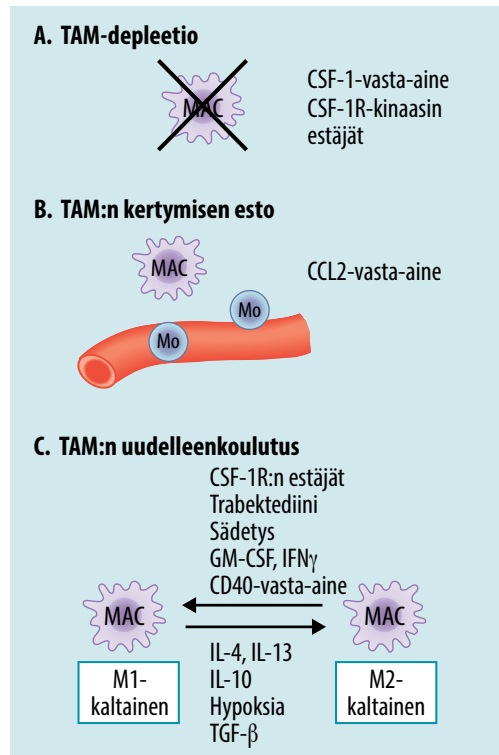
Verisuonten kasvua estävien VEGF:ää neutraloivien hoitojen tehon hiipuminen korreloi usein makrofagimäärän lisääntymiseen (7,8,16,27,28). Hypoksisille alueille siirtyä lisää makrofageja, jotka erilaistuvat M2-suuntaan (22). Nämä solut tuottavat VEGF:n lisäksi runsaasti muita angiogeneesia ja lymfangiogeneesia lisääviä välittäjäaineita. Yleensä makrofagien kokeellinen hävittäminen onkin parantanut verisuonten kasvua estävien hoitojen tehoa.

Säteilyvaurion jälkeenkin makrofagimäärä kudoksessa lisääntyy (7,8,16,27,28). Myös nämä solut toimivat kaksiteräisenä miekkana: ne tuottavat sekä hyödyllisiä tulehdusta lisääviä välittäjäaineita että profibroottisia (ja samalla kasvaimia edistäviä) sytokiineja. Kokeellisissa malleissa jaksotettu ja pieniannoksinen sädehoito ovat edistäneet makrofagien kasvaimia ehkäiseviä vaikutuksia.

Tavanomaisten, suoraan syöpäsoluihin kohdistuvien monoklonaalisten vasta-ainehoitosten teholle makrofagit ovat tärkeitä (7,8,16,19,27,28). Makrofagit käyttävät aktiivisia Fc-reseptoreitaan tunnistaaakseen ja tuhotakseen terapeuttisilla vasta-aineilla päällystetyn syöpäsolun joko vasta-ainevälitteisen sytotoksisuuden tai vasta-ainevälitteisen solujen fagosytoosin avulla. Tämän takia esimerkiksi rituksimabipohjaisissa hoidoissa lymfooman makrofagimäärä korreloi positiivisesti ennusteeseen, vaikka onkin hoitamattomille potilaille huono ennustetekijä. Myös immuuniaktivaation vapauttajien (checkpoint inhibitors) T-soluimmunitettä piristävästä vaikutuksista merkittävä osa saattaa olla makrofagivälitteistä. Esimerkiksi CTLA-4-vasta-aineen sitoutuminen säätelijä-T-solujen pintaan leimaa solut makrofageille tuhottaviksi, ja PDL1-vasta-aineet salpaavat tätä T-soluja jarruttavaa molekyyliä sekä syöpäsolujen että syöpämakrofagien pinnalla.

## Uudet suorat makrofagimuuntajat

Makrofagien kulun estäminen syöpäkudokseen ja siinä jo olevien makrofagien uudelleenkuultus M1-tyyppin soluiksi olisi hyödyllistä monien



**KUVA 5. Uudet makrofagipohjaiset syöpähoidot.** Makrofagien haitallisia vaikutuksia syövässä voidaan estää tuhoamalla kasvaimessa olevat makrofagit (A), vähentämällä uusien monosyyttien ja makrofagien kertymistä syöpään (B) tai uudelleenkuultamalla syövän M2-tyyppin makrofagit M1-tyyppin kasvaimia ehkäiseviksi makrofageiksi (C) käyttämällä monoklonaalisia vasta-aineita, kinaasin estäjiä ja muita keinoja. Mac = makrofagi, Mo = monosyytti, CSF = makrofagikasvutekijä, CSF-1R = makrofagikasvutekijän reseptori, CCL2 = CCL-kemokiini 2, GM-CSF = granulositytti-monosyyttikasvutekijä, IFN = interferoni, IL = interleukiini, TGF = transformoiva kasvutekijä, TAM = kasvaimen liittyvä makrofagi

syöpien yhteydessä (KUVA 5) (7,8,16,27,28,30). Makrofagien kotiutumista syöpäkudokseen ohjaavat useat välittäjäaineet, kuten kemokiinit, komplementtitekijät, CSF-1 ja VEGF. Kokeellisissa malleissa CCL2-vasta-aineet, jotka estävät monosyyttien vapautumista luuytimestä ja niiden kulkua syöpään, ovat hidastaneet kasvaimen kasvua ja metastasointia (KUVA 5). Ensimmäisissä kliinisissä kokeissa CCL2-vasta-ainehoitosten vasteet ovat kuitenkin jääneet ole-mattomiksi ja CCL2-reseptorin antagonistien vasteet vaatimattomiksi.

### Ydinasiat

- ▶ Makrofagit ovat usein yksi syövän valkosolulinfiltration yleisimmistä solutyypeistä.
- ▶ Syövän makrofagit ovat ilmiänsuhtaan ja toiminnaltaan hyvin heterogeeninen ja plastinen solupopulaatio.
- ▶ Yleensä syövän makrofagit paradoksisesti edistävät kasvaimen kasvua ja leviämistä.
- ▶ Makrofagit pystyvät myös tappamaan kasvainsoluja ja välittämään syöpähoitojen hyödyllisiä vaikutuksia.
- ▶ Makrofagien kertymiseen ja polarisaatioon vaikuttavia uusia lääkkeitä kehitetään kiivaasti.

Monosyyttien ja makrofagien kehittymiselle ja liikkumiselle keskeistä CSF-1-CSF-1R-makrofagitekijäakselia on manipuloitu sekä monoklonaalisten vasta-aineiden että pienimolekyylisten tyrosiinikinaasin estäjien avulla (KUVA 5) (31). Hiirikokeissa ja ensimmäisen vaiheen potilaskokeissa CSF-1-vasta-aineet ovat vähentäneet syöpäkudoksen makrofagimääriä. Diffuuseihin tenosynoviaalisiin jättisolukasvaimiin, joissa CSF-1R on yli-ilmentynyt, CSF-1R-vasta-aine ja CSF-1R:n estäjä ovat pureet erityisen hyvin. Pienimolekyylliset CSF-1R:n estäjät ovat parantaneet eloonjäämistä gliooman prekliinisissä malleissa edistämällä makrofagien polarisoitumista kasvaimia ehkäisevään suuntaan. Myös munasarja- ja haimasyöpämalleissa CSF-1R:n estäjät ovat vähentäneet M2-polarisaatiota tai makrofagien infiltraatiota kasvaimen. Lisäksi ainakin kokeellisissa rintasyöpä- ja eturauhassyöpämalleissa CSF-1R:n estäjät ovat tehostaneet tavanomaisten kemoterapeuttisten ja hormonaalisten hoitojen tehoa (8).

Trabektediini on DNA:han sitoutuva anti-proliferaatiivinen syöpälääke, joka tappaa tehokkaasti monosyyttejä ja makrofageja ajamalla niitä ohjelmoituneeseen solukuolemaan (7,8,16,27,28). Prekliinisissä malleissa tämän lääkkeen tehosta suuri osa on osoittautunut

makrofagivälitteiseksi. Myös trabektediinilla hoidettujen sarkoomapotilaiden syöpäkudoksen makrofagimäärä on vähentynyt. Bisfosfonaatitkin, varsinkin liposomaalinen klodronaatti, tappavat luun makrofagien (osteoklastit) lisäksi muitakin makrofagityyppejä, mutta primaarisyövän makrofagimuutosten merkitystä näiden lääkkeiden hoitotehoon ei vielä tunneta.

Syövän makrofageja on yritetty uudelleen kouluttaa kasvaimia ehkäiseviksi M1-tyyppin soluiksi monilla lääkeaineilla (KUVA 5) (7,8,16,27,28). Vanhimmat tällaiset hoidot ovat gammainterferonin antaminen vatsaonteloon munasarjasyövän hoidossa ja edelleen käytössä oleva rakonsisäinen BCG-huuhtelu rakkosyövän hoidossa. Makrofageja on hiiren syöpämalleissa uudelleen koulutettu myös agonistisilla CD40-vasta-aineilla M1-suuntaan, ja hoitoa on kokeiltu haimasyöpäpotilaillekin. Hiirimalleissa myös CD47-vasta-aineet, runsashistidiininen glykoproteiini HRG, fosfatidylinositoli-3-kinaasi-gammaan estäjät ja prostaglandiini E2:n antagonistit ovat polarisoineet syöpämakrofageja M1-suuntaan (KUVA 5) (8,21).

### Lopuksi

Makrofageilla on syövässä kaksoisrooli. Ne voivat edistää syöpäimmiteettia ja tehostaa syöpähoitojen tehoa. Toisaalta syövän huijaamat makrofagit erilaistuvat syövän kasvua edistävään, kasvainimmiteettia lamaavaan ja syöpälääkeresistenssiä aiheuttavaan suuntaan. Makrofagien alkuperää, erilaistumista ja merkitystä syövässä on toistaiseksi selvitetty pitkälti hiirimallien avulla. Jatkossa tarvitaan luotettavia keinoja tutkia näiden solujen määrää, alatyyppejä ja toimintaa potilailla. Jotta makrofagitietämystä pystyttäisiin täysipainoisesti hyödyntämään onkologiassa, myös makrofagien mutkikkaita vuorovaikutuksia muiden immuunijärjestelmän solujen ja syöpälääkkeiden kanssa täytyy päästä analysoimaan ihmisillä. Makrofagien terapeuttisella manipulaatiolla yhdistettynä muihin syöpähoitoihin lienee suurimmat mahdollisuudet. Joka tapauksessa reilut sata vuotta sen jälkeen, kun nämä ”isot syöjäsolut” nimettiin, niiden lääketieteellinen tutkimus on kiivastahtisempaa kuin koskaan. ■



## KIRJALLISUUTTA

1. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014;14:392–404.
2. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol* 2015;33:643–75.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646–74.
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1–10.
5. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014;41:49–61.
6. Zhang QW, Liu L, Gong CY, ym. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2012;7: e50946.
7. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell* 2015;27:462–72.
8. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, ym. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, julkaistu verkossa 24.1.2017. DOI 10.1038/nrclinonc.2016.217.
9. Perdiguer EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages. *Nat Immunol* 2016;17:2–8.
10. Lahmar Q, Keirsse J, Laoui D, ym. Tissue-resident versus monocyte-derived macrophages in the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865:23–34.
11. Movahedi K, Van Ginderachter JA. The ontogeny and microenvironmental regulation of tumor-associated macrophages. *Antioxid Redox Signal* 2016;25:775–91.
12. Ginhoux F, Williams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity* 2016;44:439–49.
13. Sieweke MH, Allen JE. Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages. *Science* 2013;342:1242974.
14. Murray PJ. Macrophage polarization. *Annu Rev Physiol* 2017;79:541–66.
15. Hume DA. The many alternative faces of macrophage activation. *Front Immunol* 2015;6:370.
16. Ostuni R, Kratochvill F, Murray PJ, Natoli G. Macrophages and cancer: from mechanisms to therapeutic implications. *Trends Immunol* 2015;36:229–39.
17. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012;122:787–95.
18. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141:39–51.
19. Gul N, van Egmond M. Antibody-dependent phagocytosis of tumor cells by macrophages: a potent effector mechanism of monoclonal antibody therapy of cancer. *Cancer Res* 2015;75:5008–13.
20. Weiskopf K, Weissman IL. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer. *MAbs* 2015;7:303–10.
21. Bolli E, Movahedi K, Laoui D, Van Ginderachter JA. Novel insights in the regulation and function of macrophages in the tumor microenvironment. *Curr Opin Oncol* 2017;29:55–61.
22. Henze AT, Mazzone M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages. *J Clin Invest* 2016;126:3672–9.
23. Lewis CE, Harney AS, Pollard JW. The multifaceted role of perivascular macrophages in tumors. *Cancer Cell* 2016;30:18–25.
24. Brück O, Keränen M, Dufva O, ym. T-solut ja syöpä – miksi tappajat uupuvat? *Duodecim* 2016;132:1984–92.
25. O'Neill LA, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med* 2016;213:15–23.
26. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:73–86.
27. Galluzzi L, Buque A, Kepp O, ym. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell* 2015;28:690–714.
28. De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell* 2013;23:277–86.
29. Raggi C, Mousa HS, Correnti M, ym. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages: a roadmap for multitargeting strategies. *Oncogene* 2016;35:671–82.
30. Quail DF, Joyce JA. Molecular pathways: deciphering mechanisms of resistance to macrophage-targeted therapies. *Clin Cancer Res* 2017;23:876–84.
31. Ries CH, Hoves S, Cannarile MA, Rüttinger D. CSF-1/CSF-1R targeting agents in clinical development for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:45–51.

**MARKO SALMI, LT, immunologian professori**  
MediCity ja Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

## SIDONNAISUDET

Asiantuntijapalkkio (Orion, Roche, Fimea), apuraha (syöpäsäätiö, Suomen Akatemia, Juseliuksen säätiö), luentopalkkio (Biogen, Bristol-Myers-Squibb, Orion, Takeda), osakeomistus (Faron Pharmaceuticals)

## SUMMARY

### Macrophages and cancer

Macrophages are an important type of white blood cells in the dialogue between inflammatory response and cancer. Macrophages can maintain a chronic inflammatory state that predisposes to the development of cancer. In the tumor, macrophages phagocytose and kill cancer cells directly and promote the generation of antitumoral cytotoxic lymphocyte response. Cancer cells, however, often modulate the functions of macrophages in several ways to promote tumor progression. Such protumoral macrophages increase neovascularization, produce molecules promoting the growth and dissemination of cancer cells, and suppress antitumoral immune responses. Hence, abundant macrophage infiltration correlates with poor prognosis in most types of cancer. Many cancer treatments also affect the antitumoral properties of macrophages. New drugs are developed to reduce the accumulation of macrophages into malignant tissue and to re-educate pro-tumoral macrophages to anti-tumoral macrophages and some of these drugs have already entered clinical trials.