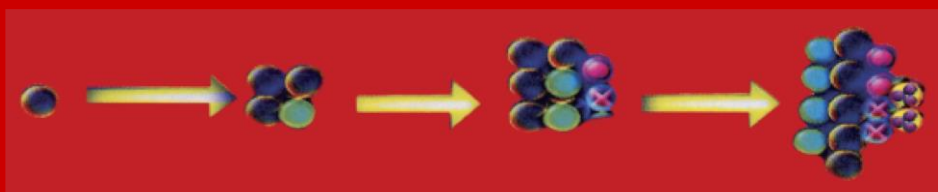


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

- | **Ο καρκίνος που σχετίζεται με τις λοιμώξεις**
Editorial: Π. Β. Γκινόπουλος
- | **ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ - ΜΟΝΤΕΛΑ ΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**
Π. Β. Γκινόπουλος
- | **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ: ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΥΓΕΙΑΣ**
Ν. Μπακάλης, Ν. Φιλώτης, Π. Βαρούτσου, Π. Δεδέ, Ν. Γιαννούλης, Β. Κολλιού

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ
Επίσημο περιοδικό της
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Βασίλειος Β. Γκινόπουλος
Ταμίας: Αφροδίτη Γκινόπουλου
Μέλη: Καρβελάς Φώτιος
Κουρούνης Γεώργιος

Εκδότης: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας
Διευθυντής Σύνταξης: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αναπληρωτής: Νικόλαος Μπακάλης
Γενικός Γραμματέας: Βασίλειος Αλιβιζάτος
Σύμβουλος Έκδοσης: Ανδρέας Μαζαράκης
Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing: Τσαγρή Χαραλαμπία
Επιμέλεια Άρθρων: Τσαγρή Χαραλαμπία

Συντακτική Επιτροπή

Αγγελάκης Χρήστος
Αλιβιζάτος Βασίλειος
Αλμπάνη Ελένη
Βήχα Άννα
Γιαννιός Ιωάννης
Γώγος Χαράλαμπος
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος
Καρβελάς Φώτιος
Κουρέλης Θεόδωρος
Λέντζας Ιωάννης
Μιχαλοπούλου Έλενα
Μπακάλης Νικόλαος
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπόννας Απόστολος
Παπαγεωργίου Δημήτριος
Παπακωνσταντίνου Χρήστος
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Σαρίδη Μαρία
Σκρουμπής Γεώργιος
Σταράκης Ιωάννης
Τζεναλής Αναστάσιος
Φιλώτης Νικόλαος
Sacco Rosario
Sammarco Giuseppe
Teodossiu Giovanni

Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Μπακάλης Νικόλαος
Αντιπρόεδρος: Γκινόπουλος Παναγιώτης
Κουρέλης Θεόδωρος
Τζεναλής Αναστάσιος
Μιχαλοπούλου Έλενα
Καρβελάς Φώτιος
Κοκκινόπουλος Παντελής
Triggiani Edoardo

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442
Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518
email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr
Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

CANCER PREVENTION
Official Journal of the
Hellenic Society of Preventive Oncology – HE.SO.P.O.

Board of the HE.SO.P.O.

President: Panagiotis V. Ginopoulos
Vice President: Vasileios P. Ginopoulos
Treasurer: Afroditi Ginopoulou
Members: Karvelas Fotios
Kourounis Georgios

Publisher: Hellenic Society of Preventive Oncology
Editor in Chief: Panagiotis V. Ginopoulos
Associate Editor: Nikolaos Bakalis
Secretary: Vasileios Alivizatos
Editor Consultant: Andreas Mazarakis
Art Director, Secretary & Marketing: Tsagri Charalampia
Editing of articles: Tsagri Charalampia

Editorial Board

Agelakis Christos
Alivizatos Vasileios
Almpani Eleni
Vicha Anna
Giannios Ioannis
Gogos Charalambos
Dimpoulos Meletios – Athanasios
Karvelas Fotios
Kourelis Theodoros
Lentzas Ioannis
Michalopoulou Elena
Bakalis Nick
Bafaloukos Dimitrios
Bonas Apostolos
Papageorgiou Dimitris
Papakonstantinou Christos
Papapolychroniadis Konstantinos
Saridi Maria
Skroubis Georgios
Starakis Ioannis
Tzenalis Anastasios
Filiotis Nikolaos
Sacco Rosario
Sammarco Gueseppe
Teodossiu Giovanni

Scientific – Consultative Committee

President: Bakalis Nick
Vice President: Ginopoulos Panagiotis
Kourelis Theodoros
Tzenalis Anastasios
Michalopoulou Elena
Karvelas Fotios
Kokkinopoulos Pantelis
Triggiani Edoardo

Διαχείριση καταχωρήσεων:

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.,
Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη,
Τηλ.: 210 98 80 032, Fax: 210 98 81 303
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr, site: www.events.gr

3

Editorial

Ο καρκίνος που σχετίζεται με τις λοιμώξεις
Π. Β. Γκινόπουλος

Άρθρα – Ανασκοπήσεις

5

Εφαρμογές στην ανοσοθεραπεία των όγκων. Μηχανισμοί - μοντέλα δράσεις μεταξύ αυτοφαγίας και ανοσοποιητικού συστήματος
Π. Β. Γκινόπουλος

39

Καρκίνος εγκεφάλου και νέες μέθοδοι αντιμετώπισης του: Πως επηρεάζουν τις επιστήμες υγείας
Ν. Μπακάλης, Ν. Φιλώτης, Π. Βαρούτσου, Π. Δεδέ, Ν. Γιαννούλης, Β. Κολλιού

48

Οδηγίες για συγγραφείς

3

Editorial

Cancer Related to Infections
P. V. Ginopoulos

Articles – Reviews

5

Applications to tumor immunotherapy. effect mechanisms – models between autophagy and the immune system
P. V. Ginopoulos

39

Brain cancer and new methods of treatment: how the health sciences affect
N. Bakalis, N. Filiotis, P. Varoutsou, P. Dede, N. Giannoulis. B. Kolliou

48

Instructions to authors



Editorial

Editorial

Ο καρκίνος που σχετίζεται με τις λοιμώξεις

Cancer Related to Infections

Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD

Clinical Oncologist

Chairman of Clinical Oncology Department

General Hospital of Patras

President of the Hellenic Society of Preventive Oncology

Mία ανάλυση της βάσης δεδομένων GLOBOCAN 2018 υπογραμμίζει την ανάγκη πόρων που προορίζονται για προγράμματα πρόληψης του καρκίνου τα οποία στοχεύουν στη λοίμωξη.

Μια ομάδα ερευνητών από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) δημοσίευσε στο The Lancet Global Health μια παγκόσμια ανάλυση επιπτώσεων του καρκίνου οι οποίες οφείλονταν σε λοιμώξεις. Βρέθηκε ότι το 2018, εκτιμήθηκαν 2.2 εκατομμύρια περιπτώσεις καρκίνου που οφείλονταν σε λοιμώξεις παγκοσμίως. Τόνισαν στο άρθρο τους ότι επειδή η πρόληψη του καρκίνου θεωρείται σε μεγάλο βαθμό σε ένα περιβάλλον μη μεταδοτικών νόσων, υπάρχει μια κρίσιμη ανάγκη πόρων που προορίζονται για προγράμματα πρόληψης του καρκίνου που στοχεύουν σε λοίμωξη, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Τέτοιες παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν σημαντικά την αυξανόμενη επιβάρυνση από τον καρκίνο και τη σχετική θνησιμότητα.

Η επιβάρυνση του καρκίνου που οφείλεται σε καρκινογόνες λοιμώξεις αξιολογήθηκε κατά δεδομένες περιόδους από τον IARC. Η τελευταία δημοσίευσή τους βασίστηκε σε

δεδομένα GLOBOCAN 2012 που έδειξαν ότι από τα 11 μολυσματικά παθογόνα που ταξινομούνται ως καρκινογόνα της ομάδας 1, τα τέσσερα πιο σημαντικά είναι το *Helicobacter pylori*, ο ιός HPV, ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και η ηπατίτιδα C (HCV), που μαζί προκάλεσαν περισσότερο από το 90% των καρκίνων που σχετίζονται με τη λοίμωξη παγκοσμίως.

Τα λοιμώδη παθογόνα είναι ισχυρά και τροποποιησίμα αίτια του καρκίνου. Ο στόχος της τελευταίας μελέτης ήταν να βελτιωθούν οι εκτιμήσεις της παγκόσμιας και περιφερειακής επιβάρυνσης των καρκίνων που οφείλονται σε λοίμωξη για την ενημέρωση των ερευνητικών προτεραιοτήτων και τη διευκόλυνση των προσπαθειών πρόληψης.

Η ομάδα του IARC χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων GLOBOCAN 2018 για τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου και εκτίμησε τα αποδιδόμενα κλάσματα και την παγκόσμια επίπτωση για συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις καρκίνου, υποομάδες ή ιστολογικούς υποτύπους που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δέκα μολυσματικά παθογόνα που ταξινομούνται ως ανθρώπινα καρκινογόνα. Υπολόγισαν τους απόλυτους αριθμούς και τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης (ASIR) τυχαίοποιημένων με

λοίμωξη καρκίνων σε επίπεδο χώρας. Οι εκτιμήσεις διαστρωματώθηκαν για το φύλο, την ηλικιακή ομάδα και τη χώρα και συγκεντρώθηκαν σύμφωνα με τις γεωγραφικές περιοχές και τις ομάδες εισοδήματος της Παγκόσμιας Τράπεζας.

Η ομάδα του IARC διαπίστωσε ότι, για το 2018, εκτιμήθηκαν 2.2 εκατομμύρια κρούσματα καρκίνου που οφείλονται σε λοίμωξη παγκοσμίως, που αντιστοιχούν σε ποσοστά συχνότητας εμφάνισης (ASIR) μια ασθένεια που οφείλεται σε λοίμωξη στις 25,0 περιπτώσεις ανά 100 000 ανθρώπους - έτη.

Οι κύριες αιτίες ήταν το *Helicobacter pylori* (810.000 περιπτώσεις, 8,8 περιπτώσεις ASIR ανά 100.000 άτομα-έτη), HPV (690.000, 8,0), HBV (360.000, 4,1) και HCV (160.000, 1,7).

Το ASIR ήταν υψηλότερο στην ανατολική Ασία (37,9 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα-έτη) και στην υποσαχάρια Αφρική (33,1), και χαμηλότερο στη βόρεια Ευρώπη (13,6) και τη δυτική Ασία (13,8).

Η Κίνα αντιπροσώπευε το ένα τρίτο των παγκόσμιων περιπτώσεων καρκίνου που οφείλονται σε λοίμωξη, που οφείλεται στο υψηλό ASIR του *Helicobacter pylori* (15,6) και της λοίμωξης HBV (11,7).

Η επιβάρυνση από τον καρκίνο που αποδίδεται στον HPV έδειξε τη σαφέστερη σχέση με το επίπεδο εισοδήματος χώρας από το ASIR 6,9 περιπτώσεων ανά 100 000 άτομα-έτη σε χώρες υψηλού εισοδήματος σε 16,1 χώρες χαμηλού εισοδήματος.

Η διαισθητική έννοια της κατανομής μιας περίπτωσης καρκίνου σε ένα συγκεκριμένο μολυσματικό παθογόνο είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για λοιμώξεις που προκαλούν καρκίνο σε πολλαπλές ανατομικές θέσεις και μπορεί να συνδυαστεί με άλλες ασθένειες που προκαλούνται από λοιμώξεις.

Οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εκτίμηση της επιβάρυνσης του καρκίνου που οφείλεται σε λοίμωξη θα μπορούσε να

συμβάλει στην ευαισθητοποίηση και στην ενημέρωση συστάσεων για δράση, ιδίως επειδή η παγκόσμια πρόληψη του καρκίνου παρατηρείται σήμερα στο πλαίσιο των μη μεταδοτικών ασθενειών. Θα μπορούσε επίσης να συμβάλει στην ιεράρχηση των πόρων και στην παρακολούθηση της μακροπρόθεσμης επιτυχίας των πολιτικών στον τομέα της υγείας, π.χ. προς τους στόχους της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για την εξάλειψη της ηπατίτιδας και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η Anne Rositch του Τμήματος Επιδημιολογίας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Johns Hopkins Bloomberg στη Βαλτιμόρη, MD, έγραψε σε συνοδευτικό σχόλιο ότι τέσσερα κύρια ογκογόνα παθογόνα είναι είτε μολύνσεις που μπορούν να προληφθούν με εμβόλιο (HPV, HBV) είτε θεραπευτικές (*Helicobacter pylori*, HCV), και όλα επιδέχονται κάποιο επίπεδο συμπεριφοράς που εστιάζεται στη μείωση της μετάδοσης της λοίμωξης. Επισημαίνει ότι η εξέταση του ρόλου του HIV ως συν-παράγοντα στη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα πολλών καρκίνων που συνδέονται με τη λοίμωξη, που δεν λαμβάνεται υπόψη στις εκτιμήσεις του IARC, επεκτείνει περαιτέρω τις ευκαιρίες για μείωση της επιβάρυνσης των καρκίνων που συνδέονται με τη μόλυνση.

Καταλήξαμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματική εφαρμογή του ελέγχου των λοιμώξεων που σχετίζεται με τον καρκίνο θα πρέπει να δοθεί ως προτεραιότητα τόσο από τους χρηματοδότες όσο και από τους φορείς χάραξης πολιτικής. Τα προγράμματα ελέγχου των λοιμωδών νόσων και τα εθνικά σχέδια ελέγχου του καρκίνου θα πρέπει να σταματήσουν να υποχωρούν και να χρησιμοποιηθούν συστημικές προσεγγίσεις για τον εντοπισμό συνεργειών.

REFERENCES

1. De Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health* 2020; 8(2): e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
2. Rositch A. Global burden of cancer attributable to infections: the critical role of implementation science. *The Lancet Global Health* 2020; 8(2): e153-e154. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30001-2.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ - ΜΟΝΤΕΛΑ ΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Π. Β. Γκινόπουλος

Παθολόγος – Ογκολόγος
Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας (Ε.Ε.Π.Ο.)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτοφαγία είναι μια γενετικά καλώς ελεγχόμενη κυτταρική διαδικασία που ελέγχεται στενά από ένα σύνολο γονιδίων πυρήνα, συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία (ATG). Η αυτοφαγία είναι ένα "δίκοπο μαχαίρι" σε όγκους. Μπορεί να προωθήσει ή να καταστείλει την ανάπτυξη όγκου, η οποία εξαρτάται από τους τύπους κυττάρων και ιστών και τα στάδια του όγκου. Επί του παρόντος, η ανοσοθεραπεία με όγκους είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική θεραπείας κατά των όγκων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυτοφαγία ελέγχει σημαντικά τις ανοσολογικές αποκρίσεις με τη διαμόρφωση των λειτουργιών των ανοσοκυττάρων και την παραγωγή κυτοκινών. Αντίθετα, μερικές κυτοκίνες και ανοσοκύτταρα έχουν μεγάλη επίδραση στη λειτουργία της αυτοφαγίας. Οι θεραπείες που στοχεύουν στην αυτοφαγία για την ενίσχυση των ανοσοαποκρίσεων και των αντικαρκινικών επιδράσεων της ανοσοθεραπείας έχουν γίνει η μελλοντική στρατηγική, με αυξημένη παρουσίαση αντιγόνου και υψηλότερη ευαισθησία στα CTLs. Ωστόσο, η επαγωγή της αυτοφαγίας μπορεί επίσης να ωφελήσει τα κύτταρα όγκου να ξεφύγουν από την παρακολούθηση του ανοσοποιητικού συστήματος και να οδηγήσουν σε εγγενή αντίσταση κατά της αντικαρκινικής ανοσοθεραπείας. Αυξημένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η βέλτιστη χρήση είτε των επαγωγέων είτε των αναστολέων της ATG μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου ενισχύοντας τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις και ξεπερνώντας την αντικαρκινική ανοσολογική

APPLICATIONS TO TUMOR IMMUNOTHERAPY. EFFECT MECHANISMS – MODELS BETWEEN AUTOPHAGY AND THE IMMUNE SYSTEM

P. V. Ginopoulos

Clinical Oncologist
President of the Hellenic Society of Preventive Oncology (HE.SO.P.O)

ABSTRACT

Autophagy is a genetically well-controlled cellular process that is tightly controlled by a set of core genes, including the family of autophagy-related genes (ATG). Autophagy is a "double-edged sword" in tumors. It can promote or suppress tumor development, which depends on the cell and tissue types and the stages of tumor. At present, tumor immunotherapy is a promising treatment strategy against tumors. Recent studies have shown that autophagy significantly controls immune responses by modulating the functions of immune cells and the production of cytokines. Conversely, some cytokines and immune cells have a great effect on the function of autophagy. Therapies aiming at autophagy to enhance the immune responses and anti-tumor effects of immunotherapy have become the prospective strategy, with enhanced antigen presentation and higher sensitivity to CTLs. However, the induction of autophagy may also benefit tumor cells escape from immune surveillance and result in intrinsic resistance against anti-tumor immunotherapy. Increasing studies have proven the optimal use of either ATG inducers or inhibitors can restrain tumor growth and progression by enhancing anti-tumor immune responses and overcoming the anti-tumor immune resistance in combination with several immunotherapeutic strategies, indicating that induction or inhibition of autophagy might show us a prospective therapeutic strategy when combined with immunotherapy. In this article, the possible mechanisms of autophagy regulating immune system, and the potential applications of

αντίσταση σε συνδυασμό με αρκετές ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές υποδεικνύοντας ότι η επαγωγή ή η αναστολή της αυτοφαγίας είναι μια προοπτική θεραπευτική στρατηγική όταν συνδυάζεται με ανοσοθεραπεία. Σε αυτό το άρθρο, θα συζητηθούν οι πιθανοί μηχανισμοί αυτοφαγίας που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και οι πιθανές εφαρμογές της αυτοφαγίας στην ανοσοθεραπεία του όγκου.

Λέξεις κλειδιά : Αυτοφαγία, Όγκος, Ανοσοποιητική απόκριση, Ανοσοποιητική αντοχή, Ανοσοθεραπεία όγκου

Εισαγωγή

Η αυτοφαγία διεγείρεται από κυτταρικές ή περιβαλλοντικές καταπονήσεις προκειμένου να καθαριστούν τα κατεστραμμένα ήδη οργανίδια, τα πρωτεϊνικά συσσωματώματα και όποιες ενδοκυτταρικές δομές (θραύσματα, οργανίδια ή απότοκα της κυτταρικής αποσύνθεσης) μέσω του σχηματισμού αυτοφαγοσωμάτων, τα οποία στη συνέχεια φαγοκυτταρώνονται από τα διπλανά κύτταρα και οδηγούνται στην λυσοσωμική πέψη ή εάν το εν λόγω κύτταρο που φαγοκυτταρώνει είναι καρκινικό αυτό το ίδιο το κύτταρο με το φαινόμενο του by standard effect οδηγείται και το ίδιο σε αποσύνθεση – απόπτωση. Έτσι, πολλαπλασιάζεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα του όποιου παράγοντα είχε προκαλέσει την αρχική αποσύνθεση ενός καρκινικού κυττάρου π.χ. χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία και ακτινοβολία. Η πλήρης μακροαυτοφαγική διαδικασία χωρίζεται γενικά στα ακόλουθα στάδια: διέγερση, πυκνότητα κυστιδίων, επιμήκυνση κυστιδίων, προσκόλληση και σύντηξη, υποβάθμιση και ανακύκλωση. Τα υποβαθμισμένα και ανακυκλωμένα κυτταροπλασματικά συστατικά μπορούν να παρέχουν θρεπτικά συστατικά και ATP για τη διατήρηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και άλλων αναγκαίων μεταβολικών λειτουργιών. Έτσι, η αυτοφαγία θεωρείται ενδογενής αμυντικός μηχανισμός [1-3]. Τα περισσότερα κύτταρα διατηρούν χαμηλή βασική αυτοφαγία για να επιβιώσουν κάτω από κανονικές συνθήκες. Εκτός από τα κυτταροπροστατευτικά αποτελέσματα, η αυτοφαγία ασκεί μια λειτουργία διέγερσης

autophagy in tumor immunotherapy will be discussed.

Key words: Autophagy, Tumor, Immune response, Immune resistance, Tumor immunotherapy

θανάτου, γνωστή ως αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο, ανάλογα με τις ειδικές συνθήκες [4]. Εν τω μεταξύ, η αυτοφαγία προσφέρει θεραπευτική ευκαιρία σε ασθενείς με ποικίλες ασθένειες, όπως ρευματικές ασθένειες, ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις, νόσους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και όγκους με ρύθμιση της απόπτωσης, φλεγμονής, ανοσολογικών αποκρίσεων και άλλων ενδοκυτταρικών διεργασιών [5-8]. Παρόλα αυτά, η ελαττωματική εξειδίκευση των ενεργοποιητών ή αναστολέων της αυτοφαγίας περιορίζει τις κλινικές τους εφαρμογές. Για παράδειγμα, η ραπαμυκίνη δρα ως ενεργοποιητής αυτοφαγίας όταν ήταν σε οξεία έκθεση, το οποίο οδηγεί στην αναστολή της ραπαμυκίνης 1 (mTORC1) μέσω της δεσμευτικής πρωτεΐνης 1A FK506 (FKBP1A), της περαιτέρω βλάβης της πρωτεϊνικής σύνθεσης, της μιτοχondριακής βιογένεσης και του οξειδωτικού μεταβολισμού. Ενώ η χορήγηση χρόνιας ραπαμυκίνης δρα ως αναστολέας της αυτοφαγίας, προωθεί την αποσυναρμολόγηση της mTORC2, με αποτέλεσμα την αυξημένη λιπόλυση, τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης και την ενεργοποιημένη γλυκονογένεση [9, 10]. Η αυτοφαγία παίζει σημαντικό ρόλο στην προαγωγή και την καταστολή του όγκου. Ωστόσο, η αυτοφαγία είναι ένα "δίκωπο μαχαίρι" στους όγκους, ανάλογα με τους τύπους κυττάρων / ιστών και τα στάδια του όγκου, γεγονός που εμποδίζει την κλινική εφαρμογή ενεργοποιητών ή αναστολέων της αυτοφαγίας. Κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων ανάπτυξης του όγκου, η αυτοφαγία αφαιρεί τα φθαρμένα οργανίδια και το DNA

για να διατηρήσει την κανονική κυτταρική δομή και τη μεταβολική σταθερότητα για να αναστείλει την ανάπτυξη των όγκων [5]. Η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMT) είναι απαραίτητη για τη μετανάστευση και την διήθηση των όγκων και αναφέρθηκε ότι η διέγερση της αυτοφαγίας μπορεί να χειριστεί την διήθηση και τη μετάσταση του όγκου με αποτέλεσμα την αποδόμηση των επαγωγών EMT [11, 12]. Κατά τη διάρκεια των προχωρημένων σταδίων των όγκων, η αυτοφαγία αυξάνεται και προωθεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των όγκων μέσω της απορρόφησης θρεπτικών ουσιών και ενέργειας οδηγώντας σε αποδομημένες πρωτεΐνες και οργανίδια [13]. Επομένως, η θεραπεία των όγκων μέσω της ρύθμισης της αυτοφαγίας είναι εξαιρετικά περίπλοκη.

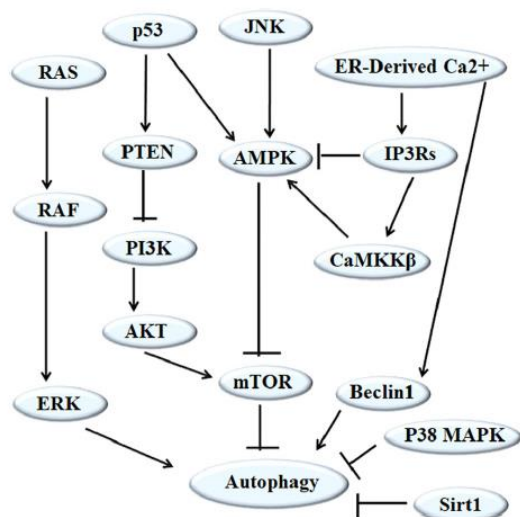
Έχει αναφερθεί ότι η αυτοφαγία ρυθμίζει τα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία περιέχουν κυρίως κύτταρα φυσικού φονέα (NK), μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα (DCs) και λεμφοκύτταρα T και B και επηρεάζουν την ομοιοστάση, την επιβίωση, την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, τα οποία αντιπροσωπεύουν έμφυτες και επίκτητες ανοσολογικές αποκρίσεις. Εν τω μεταξύ, επηρεάζει επίσης την απελευθέρωση κυτοκινών και αντισωμάτων. Αντιστρόφως, μερικές κυτοκίνες, ανοσοσφαιρίνες και κύτταρα που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα έχουν μεγάλη επίδραση στη λειτουργία της αυτοφαγίας, όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF) β , ιντερφερόνη (IFN) γ , ιντερλευκίνη (IL) -1, IL-2, και IL-12 είναι επαγωγείς αυτοφαγίας και IL-4, IL-10 και IL-13 είναι αναστολείς αυτοφαγίας [14]. Είναι γνωστό ότι η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία είναι οι συμβατικές θεραπείες, που χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά για την καταπολέμηση των όγκων αλλά έχουν κάποιες δυσμενείς επιπτώσεις. Η ανοσοθεραπεία εξελίσσεται ταχέως και έχει γίνει μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική θεραπείας, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και διερεύνηση, η οποία σχετίζεται με το έμφυτο και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα που ρυθμίζεται από την αυτοφαγία. Η αυτοφαγία ενισχύει την επίδραση της ανοσοθεραπείας εξασφαλίζοντας βέλτιστη απελευθέρωση των ανοσοδιεγερτικών σημάτων μέσω της

χορήγησης αντιγόνων στα ανοσοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο και των CD8 + κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων και συνεπώς προωθεί την ικανότητά τους να ξεκινήσουν μια ανοσοαπόκριση, η οποία είναι απαραίτητη για την δραστηριότητα πολλών συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος που εμπλέκονται στην αναγνώριση και την εξάλειψη του όγκου. Ωστόσο, η αυτοφαγία αναστέλλει επίσης τις ανοσολογικές αντιδράσεις για την εξασθένιση της επίδρασης της ανοσοθεραπείας, η οποία παρεμποδίζει την κλινική ανάπτυξη ενεργοποιητών ή αναστολέων της αυτοφαγίας. Εν συντομία, η ανοσοθεραπεία έχει γίνει η κύρια κατεύθυνση για μελλοντικές θεραπείες όγκων [15]. Σε αυτό το άρθρο συζητάμε τους μηχανισμούς της αυτοφαγίας, τη σχέση ανάμεσα στην αυτοφαγία και την ανάπτυξη του όγκου, τον μηχανισμό του αυτοφαγικού ρυθμιστικού ανοσοποιητικού συστήματος και τις εφαρμογές ανοσοθεραπείας για τον όγκο.

Η αυτοφαγία και ο μηχανισμός ρύθμισης

Η αυτοφαγία, η οποία διεγείρεται από κυτταρικές ή περιβαλλοντικές καταπονήσεις, εμπλέκεται σε διάφορες διακριτές βιολογικές διεργασίες και ο μηχανισμός ρύθμισης είναι περίπλοκος. Εν συντομία, όταν τα σήματα επαγωγής καταστέλλουν τα mTOR1, η μακροαυτοφαγική διαδικασία ενεργοποιείται με τη μορφή του συμπλέγματος Atg1 / ULK. Στη συνέχεια, το σύμπλεγμα ULK δεσμεύεται με το σύμπλεγμα των φωσφολιπιδίων ινσιτόλης τριφωσφορικής κινάσης (PI3K) (Beclin1-hVps34-PI3K) και σχηματίζει μια υποτιθέμενη θηλαστική προ-αυτοφαγοσωμική δομή (PAS), πιθανώς μαζί με την μεμβράνη κενοτοπίων πρωτεΐνης 1 (VMP1) και Atg9, στα οποία το PI3K παράγει τοπικά PI3P. Στη συνέχεια, η επιμήκυνση φαγοφόρου εξαρτάται από δύο καταρράκτες σύζευξης της ουβικιτίνης (two ubiquitin-like conjugation cascades), συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων συζεύξεως Atg5-Atg12 και των συζευγμάτων ελαφριάς αλυσίδας 3 (MAP-LC3 / Atg8 / LC3) που σχετίζονται με μικροσωληνάρια. Καθώς το φαγοφόρο επιμηκύνεται, απορροφά προοδευτικά ένα τμήμα του κυτταροπλάσματος για να σχηματίσει την αυτοφαγοσωματική διπλή μεμβράνη με την

τήξη του. Τέλος, η σύντηξη ενός αυτοφαγοσώματος με ένα λυσοσώμα οδηγεί στον σχηματισμό ενός αυτολύματος και στην αποδόμηση των φορτίων και τα μακρομόρια που προκύπτουν απελευθερώνονται πίσω στο κυτταρόπλασμα για επαναχρησιμοποίηση [3, 16, 17].



Σχήμα 1 : *The regulating mechanism of autophagy. The signaling pathways regulating autophagy are complex. PI3K/Akt/mTOR-mediated signaling pathway inhibits autophagy, P53-activated PTEN and AMPK promotes autophagy by blocking PI3K and mTOR activation. The Ras/Raf/ERK signaling pathway induces autophagy. The JNK signaling pathway stimulates autophagy by activating AMPK. The ER-Derived Ca²⁺ signaling pathway enhances IP3R-mediated Ca²⁺ release, which suppresses autophagy by inhibiting AMPK activation and enhances autophagy via activating CaMKKβ and AMPK, moreover, ER-Derived Ca²⁺ provides Beclin1 for autophagy induction. In addition, autophagy can be blocked by sirtuin1 and P38 MAPK.*

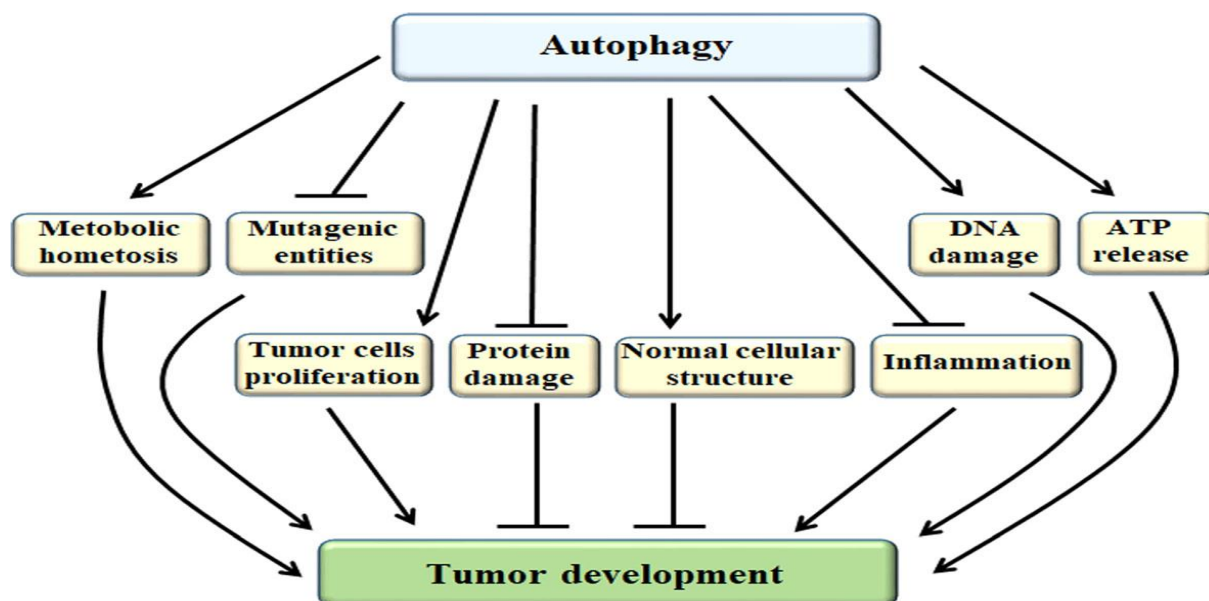
Στα καρκινικά κύτταρα, υπάρχουν πολλές οδοί σηματοδότησης με μεσολάβηση της αυτοφαγίας. Διάφορες οδοί έχουν αναφερθεί ως εξής: Πρώτον, η ενεργοποίηση της διαδρομής σηματοδότησης με μεσολάβηση PI3K / AKT / mTOR μπορεί να παρεμποδίσει την αυτοφαγία, η οποία διαμορφώνεται με την PTEN (φωσφατάση και ομόλογο τενσίνης που διαγράφεται από το χρωμόσωμα δέκα), την ινσουλίνη, το Sirt1, την 5' ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση (AMPK), την ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (p38-MAPK), το p53 και τους συγγενείς οδούς που σχετίζονται με τις δραστικές μορφές οξειδωτικού (ROS) [18-20]. Δεύτερον, η οδός σηματοδότησης Ras / Raf / ERK, ως μια από τις πιο συχνά μη ρυθμισμένες οδούς που ενεργοποιούνται από συχνά ενεργοποιημένες

μεταλλάξεις σε ογκογονίδια Ras ή B-Raf σε όγκους, παίζει ζωτικό ρόλο στην προαγωγή της αυτοφαγίας [21,22]. Τρίτον, η οδός σηματοδότησης της N-τερματικής κινάσης c-Jun (JNK) εμπλέκεται στην μετα-μεταφραστική τροποποίηση της Bcl-2 και της ιδιοσυστατικής φωσφορυλίωσης Bcl-2, η οποία διαχωρίζει το Bcl-2 από το Beclin1 και διεγείρει την αυτοφαγία [23-25]. Τέλος, η ενδοκυτταρική οδός σηματοδότησης ασβεστίου υπάρχει στο ER, στα μιτοχόνδρια και τα λυσοσώματα. Η απελευθέρωση του Ca²⁺ ελέγχεται από τους υποδοχείς 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP3Rs) ή από τους υποδοχείς της ριδαδίνης (RyRs), τα κανάλια δύο πόρων (two-pore channels) 1/2 (TPC1/2) και τα κανάλια της υπερκοινογένειας του υποδοχέα παροδικού δυναμικού, όπως είναι το μέλος 1 του υποδοχέα παροδικού δυναμικού καναλιού κατιόν (TRPML1) και TRPM2, επιπλέον, το Ca²⁺ που προέρχεται από ER από το IP3Rs μπορεί να χειριστεί την αυτοφαγία αναστέλλοντας το AMPK και να διεγείρει την αυτοφαγία ενεργοποιώντας τα AMPK ή Beclin1 (Σχήμα 1) [26-29].

Η σχέση μεταξύ της αυτοφαγίας και της ανάπτυξης όγκων

Η αυτοφαγία, ως "δίκτομο μαχαίρι" σε όγκους, μπορεί να προάγει ή να καταστέλλει την ανάπτυξη όγκων.

Το δίκτυο ρύθμισης της αυτοφαγίας που επηρεάζει την εξέλιξη του όγκου και η αντίσταση στη θεραπεία εξαρτάται από τους τύπους κυττάρων/ιστών και τα στάδια του όγκου, αναστέλλοντας ή προωθώντας έτσι την ανάπτυξη του όγκου και την ανοχή στη θεραπεία (Σχήμα 2). Ωστόσο, αυτές οι περίπλοκες λειτουργίες της αυτοφαγίας στους όγκους παραμένουν για να διασαφηνιστούν. Στα περισσότερα μοντέλα, η έναρξη του όγκου καταστέλλεται από την αυτοφαγία μέσω της πρόληψης της τοξικής συσσώρευσης των κατεστραμμένων πρωτεϊνών και οργανιδίων, ιδιαίτερα των μιτοχονδρίων. Η αυτοφαγία περιορίζει το οξειδωτικό στρες, τη χρόνια βλάβη των ιστών και την ογκογονική σηματοδότηση, η οποία καταστέλλει την έναρξη του όγκου. Το βασικό γονίδιο αυτοφαγίας ATG6 / BECN1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Beclin1 έχει εμπλακεί ως καταστολέας όγκου σε καρκίνους μαστού, ωθηκών και προστάτη. Λόγω του σημαντικού ρόλου αυτού του



Σχήμα 2 : The relationship between autophagy and tumor development. Autophagy promotes tumor development by ensuring metabolic homeostasis, augmenting tumor cells proliferation, enhancing DNA damage and ATP release. On the other side, autophagy suppresses tumor development by ensuring normal cellular structure, inhibiting mutagenic entities, protein damage and inflammation

παθολογικές οδούς, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανός στόχος φαρμάκων για την ανάπτυξη νέων θεραπειών [30]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία για μετάλλαξη ή απώλεια BECN1 σε άλλους όγκους, γεγονός που υποδηλώνει ότι παραμένει αβέβαιο εάν το BECN1 είναι κατασταλτικό του όγκου στους περισσότερους όγκους του ανθρώπου [31]. Ανεξάρτητα από το αν το BECN1 είναι γονίδιο καταστολέα όγκου ή όχι, ένα άλλο γονίδιο που σχετίζεται με την αυτοφαγία, το PARK2 (Parkin), έχει αναγνωριστεί ως πιθανός καταστολέας όγκου που διαγράφεται συχνά σε όγκους ανθρώπων. Η απενεργοποίηση του PARK2 έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της κυκλίνης D και την επιτάχυνση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου [32]. Η ελαττωματική αυτοφαγία οδηγεί στη συσσώρευση του p62, το οποίο προάγει την τοξική συσσώρευση του ROS και την αστάθεια των χρωμοσωμάτων, και το p62 είναι επίσης ένας προσαρμογέας σηματοδότησης ο οποίος ρυθμίζει πολλές ογκογόνες οδούς, συμπεριλαμβανομένου του NRF (nuclear factor erythroid 2–related factor 2), του mTOR και τον πυρηνικό παράγοντα κάρπα Β (NF-κΒ) [33]. Η επαγωγή του p62 σε κύτταρα με έλλειψη αυτοφαγίας μεταβάλλει τη λειτουργία των κυττάρων και πιθανώς προάγει την ογκογένεση. Τα κύτταρα Kurpfer με ανεπάρκεια αυτοφαγίας προάγουν την

ηπατοκαρκινογένεση κατά τη διάρκεια του προ-νεοπλασματικού σταδίου με φλεγμονή με τη μεσολάβηση ROS και με δράσεις προαγωγής της ινώσεως μέσω της ενίσχυσης των οδών NF-κΒ-IL1α/β [34]. Παρομοίως, η διαγραφή του γονιδίου ATG παρατηρείται στο πάγκρεας, ως ένας άλλος ιστός στον οποίο η χρόνια φλεγμονή είναι ο όγκος, και διεγείρεται η ανάπτυξη του καλοήθους όγκου [35].

Περαιτέρω, η αυτοφαγία παίζει ένα ρόλο στην απόκριση των αγωνιστών του υποδοχέα θανάτου για την παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του όγκου, του συνδέτη Fas (FasL) και του συνδέσμου που προκαλεί την νέκρωση όγκου (TRAIL). Οι αγωνιστές του υποδοχέα κανονικής απόπτωσης εξετάζονται ως αντικαρκινικοί παράγοντες. Ωστόσο, στον ίδιο πληθυσμό η υψηλή αυτοφαγία προκαλεί αυξημένη ευαισθησία στην απόπτωση που προκαλείται από Fas, αλλά μειωμένη ευαισθησία στην επαγόμενη από TRAIL απόπτωση [36]. Προφανώς, αυτό το φαινόμενο δείχνει ότι η απόπτωση που προάγεται από την αυτοφαγία προκαλούμενη από Fas είναι ειδικού κυτταρικού τύπου. Η μοριακή εξήγηση είναι ότι ένας αρνητικός ρυθμιστής ειδικού κυτταρικού τύπου της απόπτωσης που προκαλείται από Fas αποδομείται με επιλεκτική αυτοφαγία. Κατά συνέπεια, το

προ-αποπτωτικό αποτέλεσμα υπήρχε μόνο σε μερικά καρκινικά κύτταρα [37]. Ένα άλλο παράδειγμα εξηγεί γιατί η αυτοφαγία αναστέλλει την επαγόμενη από TRAIL απόπτωση, στην οποία έχει αποδειχθεί ότι η αυτοφαγία μπορεί να υποβαθμίσει την ενεργοποιημένη κασπάση-8 για να περιορίσει την ενεργοποίηση της οδού απόπτωσης TRAIL [38]. Έτσι, η αυτοφαγία έχει αντίθετες επιδράσεις σε δύο πολύ παρόμοιους διεγέρτες θανάτου (FasL και TRAIL) ακόμα και στα ίδια κύτταρα όγκου. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανάπτυξης όγκων, έχει αναγνωριστεί ότι η αυτοφαγία προκάλεσε την εισβολή του όγκου και τη μετάσταση με υποβαθμισμένους επαγωγείς EMT. Για παράδειγμα, η αυτοφαγία που προκαλείται από την αναστολή των συμπλεγμάτων του mTOR συμβάλλει στη σημαντική μείωση των μελών της οικογένειας SNAI, όπως οι πρωτεΐνες SNAIL και SLUG, στη συνέχεια στη ρύθμιση της καδερίνης και την αναστολή της εισβολής και της μετάστασης [12]. Επιπροσθέτως, η πρωτεΐνη που δεσμεύει DNA περιέχοντας τον τελεστή θανάτου (DEDD) ενεργοποιεί την αυτοφαγία με άμεση αλληλεπίδραση με το σύμπλεγμα 3-κινάσης της κατηγορίας III PtdIns που περιέχει PIK3C3 και BECN1, οδηγώντας στην εξαρτώμενη από αυτοφαγία-λυσσοσωμία SNAI και TWIST αποικοδόμηση και εξασθένιση της διαδικασίας EMT και του μεταστατικού φαινότυπου [11].

Αντιθέτως, μερικοί όγκοι προκαλούν αυτοφαγία και εξαρτώνται από την ανακύκλωση με τη μεσολάβηση της αυτοφαγίας για τη διατήρηση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και της ομοιόστασης της ενέργειας για να ικανοποιήσουν τη μεταβολική ζήτηση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού. Επιπλέον, οι όγκοι εξαρτώνται περισσότερο από την αυτοφαγία από τους φυσιολογικούς ιστούς. Έτσι, η αναστολή της αυτοφαγίας μπορεί να είναι ευεργετική για τη θεραπεία των όγκων [39]. Το p53 που κωδικοποιείται από το γονίδιο TP53 μπορεί να ρυθμίσει την απόκριση βλάβης του DNA, αλλά σε αγχωτικά περιβάλλοντα, η αυτοφαγία καταστέλλει την απόκριση του p53 για την προώθηση της εξέλιξης του όγκου [40].

Σε αυτή τη συγκεκριμένη περίπτωση, ογκογονική εκκίνηση καρκινώματος που πυροδοτεί Ras / B-Raf εξαρτάται από την

αυτοφαγία για τη διατήρηση υγιών μιτοχονδρίων και την παροχή γλουταμίνης μέσω της ανακύκλωσης λυσσοσωμάτων. Για παράδειγμα, ογκογονικοί όγκοι του παγκρέατος που κατευθύνονται από Ras απαιτούν αυτοφαγία προκειμένου να προχωρήσουν σε κακοήθες παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα *in vivo*. Τα αντικαρκινικά αποτελέσματα της αναστολής της αυτοφαγίας σε πολλαπλούς τύπους όγκων στο πλαίσιο του ογκογονικού Ras έχουν αναφερθεί ότι εξαρτώνται από το p53 που καταστέλλει την αυτοφαγία με αναστολή της AMPK και την ενεργοποίηση του mTOR, υποδηλώνοντας ότι η απώλεια του καταστολέα όγκου p53 στο πλαίσιο του ογκογόνου Ras επιταχύνει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [41, 42].

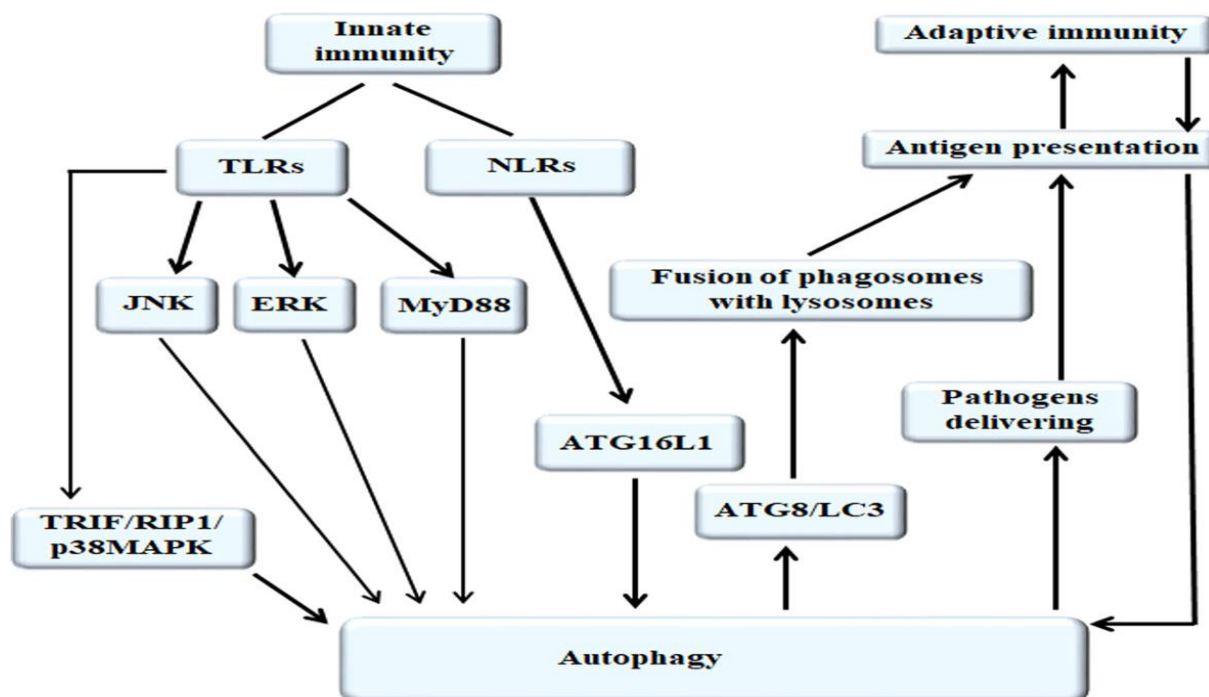
Ως εκ τούτου, η αυτοφαγία δεν προστατεύει σε ορισμένες ειδικές συνθήκες και στάδια, αλλά σχετίζεται στην πραγματικότητα με την αντικαρκινική επίδραση των περισσότερων φαρμάκων. Για παράδειγμα, αναφέρθηκε ότι η erlotinib (μια τυποποιημένη θεραπεία στον μεταλλαγμένο καρκίνο του πνεύμονα EGFR) προκάλεσε αυτοφαγία σε κύτταρα μεταλλαγμένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) με μεταλλαγμένο κύτταρο, τα οποία προκάλεσαν αντοχή στο φάρμακο, αλλά αναστολή της αυτοφαγίας από χλωροκίνη (CQ) μπορεί να ενισχύσει τα προ-αποπτωτικά αποτελέσματα του erlotinib [43]. Ως εκ τούτου, οι αναστολείς της αυτοφαγίας μπορεί να είναι μια πιθανή στρατηγική θεραπείας για την υπέρβαση της αντοχής στο φάρμακο.

Η σχέση μεταξύ της αυτοφαγίας και του ανοσοποιητικού συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα που περιλαμβάνει την έμφυτη ανοσία και την επίκτητη ανοσία παίζει βασικό ρόλο στην ανοσολογική παρακολούθηση των όγκων. Στην έμφυτη ανοσία, η αυτοφαγία λειτουργεί χαμηλότερα από τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων με ενεργοποίηση εγγενών ανοσολογικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένων των TLRs και NLRs, όπου διευκολύνει έναν αριθμό τελεστών απόκρισης, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων ενεργοποίησης NKT, της παραγωγής κυτοκίνης και φαγοκυττάρωσης. Στην επίκτητη ανοσία, η αυτοφαγία παρέχει μια σημαντική πηγή αντιγόνων για φόρτωση

σε μόρια MHC τάξης II και μπορεί να είναι σημαντική σε δενδριτικά κύτταρα για

διασταυρωμένα εναύσματα σε κύτταρα CD8+T (Σχήμα 3).



Σχήμα 3 : The mechanism of autophagy regulating immune system. Autophagy can be up-regulated by the activation of innate immune receptors, including TLRs and NLRs. TLRs can activate TRIF/RIP1/p38MAPK, JNK and ERK signaling pathways, or in a MyD88-dependent manner to trigger autophagy. NLRs directly induce autophagy through recruiting and interacting with ATG16L1. In adaptive immunity, autophagy can be enhanced by antigen presentation, and autophagy activation facilitates the recruitment ATG8/LC3 to phagosome membrane, the fusion of phagosomes with lysosomes and the modification of phagosomal content, contributing to increased antigen presentation and adaptive immunity

Έμφυτη αυτοφαγία με μεσολάβηση ανοσίας

Η αυτοφαγία που προκαλείται από ανοσοποιητική ανοσία μπορεί να ρυθμιστεί προς τα πάνω μέσω της ενεργοποίησης εγγενών ανοσολογικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) και των υποδοχέων τύπου νουκλεοτιδικών ορμονών (nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs)) [44]. Η TLR2 έχει αναφερθεί ότι διεγείρει την αυτοφαγία για να ενισχύσει τις έμφυτες αποκρίσεις του ξενιστή μέσω της ενεργοποίησης των οδών σηματοδότησης JNK και ERK [45, 46]. Το TLR7 μπορεί να προκαλέσει την αυτοφαγία με εμπλοκή με Atg5 και Beclin1 σε ένα μυελοειδή παράγοντα διαφοροποίησης 88 (MyD88) -εξαρτώμενο τρόπο για την εξάλειψη ενδοκυτταρικών υπολειμμάτων [47]. Το TLR4 προκαλεί αυτοφαγία μέσω ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης TRIF (Toll-IL-1 receptor (TIR) domain-containing adapter-inducing IFN)/RIP1 (Receptor-interacting protein)/p38-MAPK.

Αναφέρθηκε ότι το μόριο τύπου προσαρμογέα υποδοχέα διοδίων 1 (TICAM1 / TRIF) ήταν απαραίτητο για διέγερση αυτοφαγίας που επάγεται από TLR4 και TLR3 από λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και πολυνοσινικό πολυκυτιδυλικό οξύ (poly (I: C)) αντίστοιχα, για την ουβικιτινίωση του TRAF6 και επακόλουθη ενεργοποίηση της σηματοδότησης MAPK και NP-KB, και στη συνέχεια παράγει ανεπιθύμητες κυτοκίνες για ενίσχυση τη μετάστασης και την εισβολή των κακοηθών κυττάρων [49]. Εκτός από τους TLRs, ο τροποποιητής αυτοφαγίας 1 (DRAM1) που ρυθμίζεται με βλάβη στο DNA μεσολαβεί στην αναγνώριση παθογόνων από την έμφυτη οδό ανοσολογικής ανίχνευσης TLRMYD88-NF-κB για να ενεργοποιήσει την επιλεκτική αυτοφαγία [50]. Ενώ τα TLR ανιχνεύουν μικρόβια στην κυτταρική επιφάνεια, τα NOD1 και NOD2, μέλη των NLRs, αναγνωρίζουν τα κυττοσολικά παθογόνα με ενσωμάτωση με το mesodiaminopimelic acid (iE-DAP) και το muramyl dipeptide (MDP), αντίστοιχα.

Μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τις οδούς NF-κB και MAPK για να παράγουν προφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες [51]. Τα NOD1 και NOD2 επάγουν άμεσα αυτοφαγασωμικό σχηματισμό με την πρόσληψη και αλληλεπίδραση με το ATG16L1 [44, 52-54]. Τα NOD1 και NOD2 σε DCs θα μπορούσαν να ενισχύσουν την επαγόμενη από TLR αμετάβλητη ενεργοποίηση των NKT κυττάρων κατά τη διάρκεια της βακτηριακής μόλυνσης και στη συνέχεια να παράγουν τις βασικές αντιβακτηριακές κυτοκίνες, όπως η IFN-γ [55]. Με τη μεταβολή της ισορροπίας μεταξύ των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, το NOD1 και το NOD2 ρυθμίζουν τον κίνδυνο όγκου και μπορούν να επιφέρουν ξεχωριστά αποτελέσματα. Έχει αναφερθεί ότι η διακύμανση του γονιδίου NOD1 / CARD4 (περιοχή πρόσληψης κασπάσης) μπορεί να επηρεάσει τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, ενώ η διακύμανση του γονιδίου NOD2 / CARD15 δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα στον τουρκικό πληθυσμό [56]. Πρόσφατα, ο ρυθμιστικός παράγοντας 8 της ιντερφερόνης (IRF8) έχει αναφερθεί ότι είναι ένας κύριος ρυθμιστής για την ωρίμανση της αυτοφαγίας και τις έμφυτες ανοσοαποκρίσεις με την άμεση προώθηση του σχηματισμού αυτοφαγασωμάτων και της λυσοσωμικής σύντηξης [57].

Προσαρμοσμένη αυτοφαγία προκαλούμενη από το ανοσοποιητικό

Στην προσαρμοστική ανοσία, η αυτοφαγία είναι απαραίτητη για την παρουσίαση αντιγόνου, την επιλογή του θύμου, την ανάπτυξη λεμφοκυττάρων και την απελευθέρωση της ομοιόστασης και των κυτοκινών, οι οποίες συμμετέχουν σε αντικαρκινικές επιδράσεις. Μια προσαρμοστική ανοσοαπόκριση εξαρτάται από την ταυτοποίηση των εξωκυτταρικών ή ενδοκυτταρικών πεπτιδικών επιτόπων που παρουσιάζονται από τα κύρια συμπλέγματα ιστοσυμβατότητας (MHCII) και τα MHCI μόρια, τα οποία αναγνωρίζονται από CD4 + και CD8 + T κύτταρα, αντίστοιχα [58]. Οι υποδοχείς T κυττάρων αλληλεπιδρούν με αντιγόνα που παρουσιάζονται από επαγγελματικά κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο (APCs) για να ξεκινήσουν τις χημικές και κυτταρομεσολαβούμενες προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις, οι οποίες

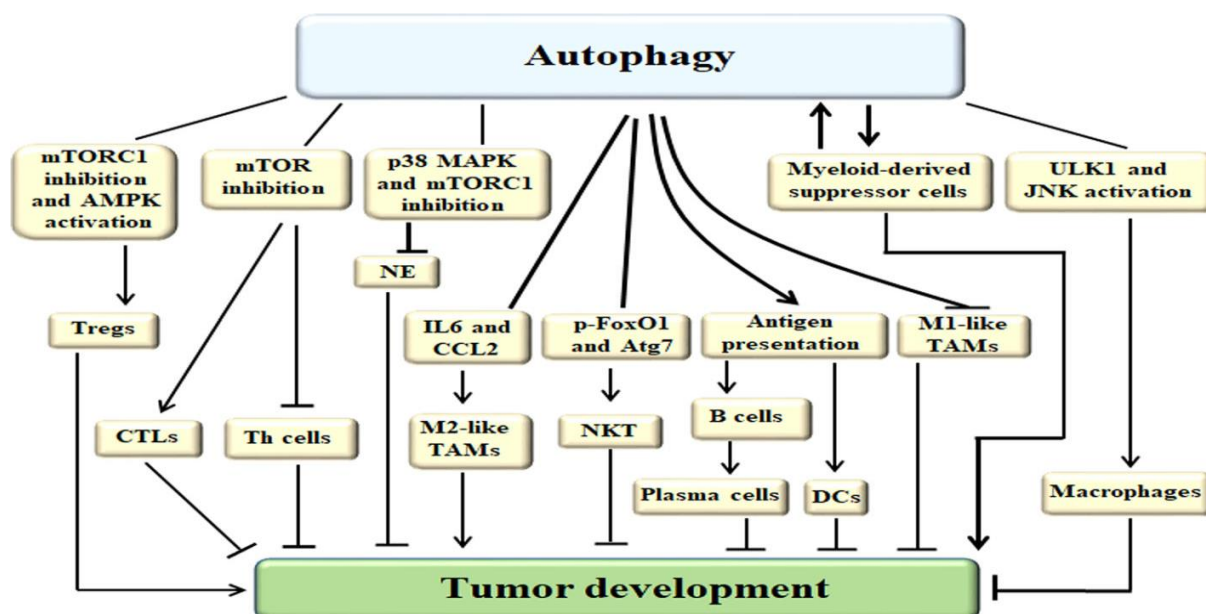
προάγουν την ωρίμανση της χημικής συγγένειας αντισώματος και τη συντήρηση κυτταροτοξικών T κυττάρων (CTLs). Επιπλέον, η αυτοφαγία παρέχει την ATPs για αντικαρκινικά T-κύτταρα για την ενεργοποίηση των APC. Όταν ενεργοποιείται η αυτοφαγία, τα αυτοφαγασωματίδια κατακλύζουν τα ενδοκυτταρικά παθογόνα και παράγουν αποδομημένα προϊόντα σε διαμερίσματα MHCII που περιέχουν MHIC για παρουσίαση αντιγόνου σε συγκεκριμένο CD4+ T κύτταρο. Η αυτοφαγία μπορεί επίσης να διευκολύνει την παρουσίαση εξωκυτταρικών αντιγόνων σε μόρια MHCII μέσω της φαγοκυττάρωσης που σχετίζεται με ATG8 / LC3 (LAP). Η ATG8/LC3 προσλαμβάνεται σε μεμβράνες φαγασωμάτων που περιβάλλουν υποδοχείς μοριακού προτύπου (PAMP) που σχετίζεται με παθογόνα, γεγονός που ενισχύει τη σύντηξη φαγασωμάτων με λυσοσώματα και τροποποιεί τη φαινοσωμική περιεκτικότητα [59, 60]. Στα μολυσμένα με *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) δένδριτικά κύτταρα, το PE_PGRS47, ως γονίδιο Mtb, αναστέλλει την αυτοφαγία και παρεμποδίζει την παρουσίαση των αντιγόνων με MHCII. Η μετάλλαξη διαγραφής PE_PGRS47 του Mtb εξασθενεί την αναστολή της αυτοφαγίας και αυξάνει την οξίνιση και τη σύντηξη των λυσοσωμάτων με τα φαγασώματα [61]. Επιπλέον, η αυτοφαγία παίζει ρόλο στην επεξεργασία αντιγόνου για διασταυρούμενη παρουσίαση MHCI. Μια μελέτη έχει αποδείξει ότι το α-TEA διεγείρει την αυτοφαγία και παράγει το εμπλουτισμένο με αυτοφαγικό υπερκείμενο κλάσμα (α-TAGS), ως φορέα αντιγόνου που μπορεί να διεγείρει την διασταυρούμενη παρουσίαση MHCI σε ειδικά αντιγόνα CD8+ T κύτταρα και να ενισχύει την αλληλουχία των CD8+ T κυττάρων [62, 63].

Η σχέση μεταξύ της αυτοφαγίας και των ανοσοποιητικών κυττάρων

Η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να προάγει ή να αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου ρυθμίζοντας την ομοιόσταση, την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ανοσοκυττάρων. Η αυτοφαγία διευκολύνει τα CD8+ T κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε CTLs, προάγει τα T κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε Th κύτταρα. Επιπλέον, η αυτοφαγία οδηγεί στην ανάπτυξη DCs και B κυττάρων, στη διαφοροποίηση των

κυττάρων πλάσματος και στην παραγωγή IgM και IgG με ενίσχυση της παρουσίας αντιγόνου. Η αυτοφαγία παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των Treg κυττάρων και στην ανοσολογική ανοχή που προκαλείται από Treg κύτταρα και είναι απαραίτητη για την παραγωγή μακροφάγων σε διαφορετικά στάδια. Η αναστολή της αυτοφαγίας των μακροφάγων προάγει την πόλωση των μακροφάγων που σχετίζονται με τον όγκο

(TAMs) που προκαλεί συγκεκριμένες ανοσολογικές αποκρίσεις, παρόλα αυτά η αυτοφαγία επίσης ενισχύει την πόλωση των μακροφάγων στα ανοσοκατασταλτικά τύπου M2- TAMs. Επιπλέον, η αυτοφαγία μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων (MDSCs). Ενώ τα Tregs, τύπου M2 TAMs και MDSCs προάγουν την ανάπτυξη όγκων (Σχήμα 4).



Σχήμα 4 : The relationship between autophagy and immune cells. Autophagy activation can promote or inhibit the development of tumor by modulating the homeostasis, activation, proliferation and differentiation of immune cells. Autophagy activated by mTOR inhibition facilitates CD8+ T cells to differentiate into CTLs, but mTOR induction promotes T cells to differentiate into Th cells. Autophagy drives DCs and B cells development, plasma cells differentiation and specific IgM and IgG production by enhancing antigen presentation. The association of cytosolic phosphorylated FoxO1 with Atg7 contributes to the autophagy induction and initiates NKT cells development and effector functions against tumor cells. mTORC1 inhibition and AMPK activation-induced autophagy plays an important role in Treg cells survival and Treg cell-mediated immune tolerance. ULK1 and JNK activation-triggered autophagy is essential for macrophage production at different stages, the inhibition of macrophages autophagy promotes M1-like TAMs polarization resulting in increased specific immune responses, however autophagy triggered by binding of IL6 and CCL2 to IL6R and CCR2, respectively, enhances macrophages polarization to the immunosuppressive M2-like TAMs. The inhibition of p38 MAPK or mTORC1 can block the development of neutrophils via inducing autophagy. In addition, autophagy can facilitate Myeloid-derived suppressor cells growth. Tregs, M2-like TAMs and Myeloid-derived suppressor cells promote tumor development, and other cells in this figure suppress tumor growth

T κύτταρα

Η βασική αυτοφαγία απαιτείται για τα T κύτταρα για να διατηρούν την ομοιόσταση και η ελαττωματική αυτοφαγία που προκαλείται από τη διαγραφή των προ-αυτοφαγικών μεσολαβητών, όπως Atg3, Atg5, Atg7, BECN1 και PI3K, μπορεί να διαταράξει την επιβίωση των T κυττάρων, την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση [44]. Η επιβίωση των νεογεννηθέντων T κυττάρων στην περιφέρεια εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις του TCR

με τα στρωματικά κύτταρα και την σηματοδότηση της IL-7, η οποία φαίνεται να απαιτεί αυτοφαγία εξαρτώμενη από Atg3 με εγγενή τρόπο [64]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυτοφαγία αυξάνεται σε T-λεμφοκύτταρα μετά από διέγερση με TCR, η οποία συσχετίζεται με ταχέως αυξημένα επίπεδα ασβεστίου που ενεργοποιούν σύντομα AMPK για την προώθηση της αυτοφαγίας μέσω φωσφορυλίωσης του συμπλέγματος ULK1 [65-67]. Τα T κύτταρα με έλλειψη Atg7 συμπεριφέρονται ως T κύτταρα

ανεπαρκή σε Atg5 ή Atg3 και δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν αποτελεσματικά, αποτυγχάνοντας να εισέλθουν σε φάση S μετά από διέγερση με TCR. Ο κύριος αρνητικός ρυθμιστής κυτταρικού κύκλου, CDKN1B, συσσωρεύεται σε νεογεννηθέντα T κύτταρα ανεπαρκή στην αυτοφαγία και δεν μπορεί να αποδομηθεί μετά την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Ωστόσο, η γενετική διαγραφή ενός μόνο αλληλόμορφου CDKN1B μπορεί να αποκαταστήσει την πολλαπλασιαστική ικανότητα [68]. Επιπλέον, η ελαττωματική αυτοφαγία συμβάλλει στην ανεπαρκή διάσπαση των μιτοχονδριακών συστατικών και επηρεάζει την ποιότητα των μιτοχονδρίων, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή ROS και τα καταστροφικά T κύτταρα [69]. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η συχνότητα των CD8+ T-κυττάρων μειώθηκε περισσότερο από τα CD4+ T-κύτταρα μετά από εξασθένηση της αυτοφαγίας. Η παρεμπόδιση του mTOR σε CD8+ T κύτταρα μπορεί να διεγείρει την παραγωγή CD8+ T κυττάρων μνήμης σε λεμφοειδή αλλά όχι σε βλεννογόνο ιστό. Σύμφωνα με αυτό, εικάζεται ότι τα CD8+ T κύτταρα εξαρτώνται περισσότερο από την αυτοφαγία [70, 71]. Η αυτοφαγία προάγει τα T κύτταρα να εξελιχθούν προς τον αμετάβλητο φυσικό φονέα T (iNKT) και Treg στον θύμο αδένιο ρυθμίζοντας τη διαφοροποίηση [72, 73]. Όταν το mTOR επάγεται σε ενεργοποιημένα T κύτταρα, διαφοροποιούνται σε Th κύτταρα. Ενώ η ενεργοποίηση του mTOR είναι χαμηλή και τα επίπεδα AMPK είναι υψηλά, τα νεογεννηθέντα T κύτταρα διαφοροποιούνται κατά προτίμηση σε Treg κύτταρα [74]. Αν και όλα τα Th κύτταρα εξαρτώνται από τη δραστηριότητα του mTOR, τα Th1 και Th17 κύτταρα απαιτούν Rheb-εξαρτώμενη ενεργοποίηση mTORC1, ενώ η διαφοροποίηση των κυττάρων Th2 προάγεται με ενεργοποίηση του mTORC2, η γενετική εξάλειψη του Rheb σε T κύτταρα εξαλείφει ειδικά την δραστηριότητα mTORC1 ενώ διατηρεί την δραστηριότητα mTORC2 [75]. Η διαφοροποίηση των κυττάρων Th17 ρυθμίζεται επιπρόσθετα από τον επαγωγίμο παράγοντα μεταγραφής 1α (HIF-1α). Το μεταγραφικό πρόγραμμα που εξαρτάται από το HIF1α είναι σημαντικό για τη μεσολάβηση της γλυκολυτικής δραστηριότητας, συμβάλλοντας έτσι στις επιλογές γενεαλογίας μεταξύ TH17 και Treg κυττάρων. Η έλλειψη

του HIF-1α έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ανάπτυξης των TH17 κυττάρων αλλά ενισχύει τη διαφοροποίηση των Treg κυττάρων [76]. Εναλλακτικά, η αυτοφαγία μπορεί να παράσχει στα καρκινικά κύτταρα ένα πλεονέκτημα επιβίωσης, προστατεύοντάς τα από την ανοσοεπαγρύπνιση με την καταστολή των CD4 + και CD8 + T κυττάρων [77]. Οι κυτοκίνες υπογραφής Th1, όπως η IFN-γ, προκαλούν μακροαυτοφαγία και επιταχύνουν όχι μόνο τον σχηματισμό αλλά και την ωρίμανση των αυτοφαγοσωμάτων μέσω του JAK1 / 2 PI3K και p38 MAPK, αλλά όχι τον μετασχηματισμό σήματος και την ενεργοποίηση των οδών σηματοδότησης μεταγραφής 1 (STAT1)]. Επιπροσθέτως, η IFN-γ είναι ένας ισχυρός επαγωγέας αυτοφαγίας στους μακροφάγους μολυσμένους με Mtb με την επιβολή σύντηξης φαγοσωμαλυσώματος [79, 80]. Αντιστρόφως, οι κυτοκίνες Th2, όπως η IL-4 και IL-13, οι οποίες ρυθμίζουν προς τα κάτω τις αποκρίσεις Th1 και στη συνέχεια υποβαθμίζουν την επαρκή προστατευτική ανοσία, μειώνουν την ποσότητα της IFN-γ και αναστέλλουν την αυτοφαγία στους μακροφάγους του ανθρώπου [81]. Κατά εκπληκτικό τρόπο, η IL-13 μπορεί να επάγει την ενεργοποίηση της κινάσης I (KKβ) / NFκBp65 και να ρυθμίζει εκ των προτέρων την έκφραση Becl1 και LC3β και την αύξηση των αυτοφαγοσωμάτων σε ινοβλάστες συνκαλλιεργημένους με κύτταρα καρκίνου του μαστού [82]. Η IL-4 μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία στα B κύτταρα, η οποία εξαρτάται από τη σηματοδότηση του JAK μέσω μίας ανεξάρτητης από mTOR και PI3K εξαρτώμενης οδού και προάγει την επιβίωση και την παρουσίαση αντιγόνου των B κυττάρων [83]. Η αυτοφαγία ρυθμίζει την ανάπτυξη των T λεμφοκυττάρων, παρόλα αυτά, οι κυτοκίνες που τα T κύτταρα εκκρίνουν αντίστροφα προάγουν ή αναστέλλουν την εξέλιξη της αυτοφαγίας.

Τα κύτταρα NKT

Η αυτοφαγία παίζει έναν ουσιαστικό εγγενή κυτταρικό ρόλο στη διατήρηση της επιβίωσης μιας υποομάδας από παρόμοια έμφυτα κύτταρα γνωστά ως iNKT κύτταρα. Τα φωσφορυλιωμένα FoxO1 και Atg7 εντοπίζονται σε αυτοφαγοσώματα, υποδεικνύοντας ότι η συσχέτιση της κυτοσολικής φωσφορυλιωμένης FoxO1 με

Atg7 συμβάλλει πιθανά στην επαγωγή αυτοφαγίας των iNKT κυττάρων που υποδεικνύεται από την αποδόμηση της λιπιδιώσεως MAP1LC3β / LC3β και του sequestosome 1 (SQSTM1 / p62) αρχίζοντας την ανάπτυξη των NKT κυττάρων και τις λειτουργίες τελεστή ενάντια στην ιογενή λοίμωξη [84]. Τα iNKT κύτταρα με ανεπάρκεια αυτοφαγίας συσσωρεύουν μιτοχόνδρια και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (radicals) και στη συνέχεια πεθαίνουν από απόπτωση. Επιπλέον, η διαγραφή σε γονίδια αυτοφαγίας δεν παρεμβαίνει μόνο στα ώριμα στάδια των iNKT κυττάρων και στην μείωση του πολλαπλασιασμού των NKT κυττάρων, αλλά επίσης αποτρέπει τη μετάβαση σε κατάσταση ηρεμίας μετά από την επέκταση του πληθυσμού [85]. Μόλις ενεργοποιηθούν από ισχυρά αντιγόνα, η πλειονότητα των iNKT κυττάρων απελευθερώνει ταχέως μεγάλες ποσότητες και των Th1 και Th2 κυτοκινών. Ωστόσο, τα κύτταρα με ανεπάρκεια αυτοφαγίας παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα IL-4 και IFN-γ [86]. Τα NKT κύτταρα ασκούν αντικαρκινικά αποτελέσματα με άμεση θανάτωση των κυττάρων όγκου, επαγωγή της κυτταρικής απόπτωσης, έκκριση της IFN-γ και αναστολή του μεταβολισμού του όγκου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα NKT κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν αυτοφαγία σε κύτταρα όγκου επειδή η επαφή με λεμφοκύτταρα προς τον όγκο ενισχύει ισχυρά την αυτοφαγία με τη μεσολάβηση των λεμφοκυττάρων απελευθερώνοντας διάχυτους παράγοντες [87].

Τα κύτταρα Treg

Τα Treg κύτταρα (FOXP3(+)) ρυθμιστικά T κύτταρα) απαιτούν αυτοφαγία για την καταστολή αντι-ογκικών ανοσοαποκρίσεων. Η αυτοφαγία είναι ουσιώδης για την επιβίωση των Treg κυττάρων, τη σταθερότητα της γενεάς και την ανοσοδιαμορφωτική διαμεσολάβηση με τη μεσολάβηση Treg. Η κυτταροειδική εξάλειψη του Atg7 ή Atg5, δύο ουσιαστικά γονίδια στην αυτοφαγία, οδηγεί σε απώλεια Treg κυττάρων, περαιτέρω ανθεκτικότητα στον όγκο και φλεγμονώδεις διαταραχές. Η έρευνα έχει βρει ότι τα Treg κύτταρα έχουν υψηλότερη δραστηριότητα αυτοφαγίας από τα μη νεογεννηθέντα CD4+ T κύτταρα. Μηχανολογικά, ανεπαρκή στην αυτοφαγία Treg κύτταρα έχουν αυξημένη απόπτωση και έχουν χάσει χαρακτηριστική

έκφραση του Foxp3 με ρύθμιση προς τα πάνω του mTORC1. Ο λόγος είναι ότι η αυτοφαγία παίζει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της ενεργοποίησης του mTORC1. Το mTORC1 είναι ένας κρίσιμος ρυθμιστής στα Treg κύτταρα και είτε το μειωμένο ή το υπερβολικό mTORC1 διαταράσσει τις κατασταλτικές λειτουργίες των Treg κυττάρων [88, 89]. Σε ένα μοντέλο καρκινογένεσης πνεύμονος που κατευθύνεται από KRas, η ανεπάρκεια αυτοφαγίας προκαλείται από την καταστροφή του Atg5 ή Atg7, η οποία προκαλεί την μη σωστή πρόσληψη Treg κυττάρων μέσω του ENTPD1 (CD39, ένα εκτο-ένζυμο που εκτίθεται στην κυτταρική επιφάνεια) - μεσολαβούμενη μετατροπή ανοσοδιεγερτικού ATP σε ανοσοκατασταλτική ADP (διφωσφορική αδενοσίνη 1) και AMP (μονοφωσφορική αδενοσίνη) για την καταστολή των ειδικών αντικαρκινικών αποκρίσεων [90]. Ως εκ τούτου, μπορούμε να σχεδιάσουμε τις στρατηγικές για τη θεραπεία όγκων χρησιμοποιώντας τους αναστολείς του ENTPD1 ή τον επαγωγέα της αυτοφαγίας για να μειώσουμε την πρόσληψη Treg κυττάρων. Όπως είναι γνωστό, τα Foxp3+ T κύτταρα εκφράζουν μεταβλητές ποσότητες κυτοκινών που σχετίζονται με Treg κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των IL-10, TGF-β και Foxp3. Η IL-10 αναστέλλει την αυτοφαγία μέσω της ενεργοποίησης των PI3K / Akt/mTORC1 και JAK-STAT3. Ωστόσο, ο TGF-β πυροδοτεί την αυτοφαγία ενεργοποιώντας τις διαδρομές σηματοδότησης Smad και JNK [91]. Το Foxp3 είναι προϋπόθεση για την επαγωγή του μετασχηματισμού των T κυττάρων από ρετροϊκές πρωτεΐνες και τα μόρια αυτοφαγίας απαιτούνται για την διατήρηση του φορολογικού μετασχηματισμού των Foxp3+ κυττάρων, των μορίων ανενεργής αυτοφαγίας, συμπεριλαμβανομένων των Beclin1, Atg5 και PI3KCIII, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την εξασθένιση της περιφερικής συντήρησης και της λειτουργίας των CD4+ FoxP3 + ρυθμιστικών T κυττάρων [92, 93].

B κύτταρα

Η αυτοφαγία παίζει ρόλο στην ανάπτυξη και την επιβίωση των B κυττάρων. Είναι απαραίτητη για τη μετάβαση μεταξύ της υπέρ και πρό-B κυτταρικής φάσης και της ενεργοποίησης των B κυττάρων ως απόκριση της BCR διέγερσης. Επιπλέον, βασικά επίπεδα αυτοφαγίας είναι απαραίτητα για τη

διατήρηση ενός φυσιολογικού αριθμού περιφερικών Β-λεμφοκυττάρων και της επιβιώσεώς τους μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίτη (LPS) που οδηγεί στη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων πλάσματος (plasmablast) και την παραγωγή ειδικών IgM και IgG [94]. Τα γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία, ιδιαίτερα το Atg5 είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των Β-λεμφοκυττάρων [44]. Τα αυτοφαγοσωματίδια που προέρχονται από όγκους (που ονομάζονται "DRibbles") προκαλούν την ενεργοποίηση των Β κυττάρων, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων και την έκκριση κυτοκίνης. Τα κύτταρα με ανεπάρκεια αυτοφαγίας στερούνται της ικανότητας παραγωγής αντισωμάτων και κυτοκινών. Απροσδόκητα, έχει αναφερθεί ότι μη κλασματωμένα σπληνοκύτταρα παράγουν υψηλότερο επίπεδο αντισωμάτων και κυτοκινών από τα καθαρισμένα Β κύτταρα, η διέγερση DRibbles αυξάνει την έκφραση του CD40L σε μακροφάγα, με αποτέλεσμα αυξημένο επίπεδο CD40 στα Β κύτταρα. Ο βοηθητικός ρόλος των μακροφάγων στα Β κύτταρα που ενεργοποιούνται με DRibbles εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αλληλεπίδραση CD40 / CD40L. Επιπλέον, οι μακροφάγοι είναι σε θέση να ενισχύσουν τη λειτουργία παρουσίασης αντιγόνου των Β κυττάρων για συγκεκριμένη διέγερση Τ κυττάρων [95]. Η ενδογενής αυτοφαγία Β-λεμφοκυττάρων απαιτείται για τη λειτουργία και / ή την επιβίωση αλλοδραστικών Β κυττάρων μνήμης. Κατά την επαγωγή της αυτοφαγίας, τα μόρια LC3 συνδέονται με τις νεοεμφανιζόμενες αυτοφαγοσωματικές μεμβράνες στα Β κύτταρα της μνήμης συμβάλλοντας στην αφθονία του LC3 και αυξάνοντας το ποσοστό των κυττάρων που περιέχουν αυτοφαγοσωματικά Β κύτταρα σε μνήμη σε σύγκριση με τα νεογεννηθέντα Β κύτταρα, τα οποία μπορούν να εξηγήσουν γιατί τα Β κύτταρα μνήμης έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, και η έλλειψη της αυτοφαγίας στα Β κύτταρα δεν επηρεάζει τις πρωτογενείς αλλοαντιστροφικές αποκρίσεις, αλλά επηρεάζει την παραγωγή δευτερογενούς αλλοαντισώματος [96]. Επομένως, οι φαρμακολογικοί αναστολείς της αυτοφαγίας επηρεάζουν την απόκριση ανάκλησης αντισωμάτων.

DCs

Τα κύτταρα Foxp3+ Treg βλάπτουν ισχυρώς την αυτοφαγική μηχανή σε DCs κατά τρόπο εξαρτώμενο από CTLA4. Μηχανιστικά, η δέσμευση CTLA-4 με το αντίστοιχο αντίσωμα προάγει την ενεργοποίηση του άξονα PI3K / Akt / mTOR που οδηγεί σε αποκλεισμό πυρηνικού FoxO1 σε DCs, οδηγώντας σε μειωμένη μεταγραφή του LC3β και σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων [97]. Η ανεπαρκής αυτοφαγία στη διαταραχή της έκκρισης κυτταροκινών DCs, όπως η απουσία Atg5 αλλά όχι η Atg7 ανεπάρκεια σε DCs, εξασθένησε την παραγωγή IL-2 και IFN-γ από CD4 + T κύτταρα σε ανεξάρτητο τρόπο με IL-1β. Ωστόσο, τα DCs με έλλειψη Atg5 εμφάνισαν ανεμπόδιστη παραγωγή IL-12, IL-6 και TNF-α [98]. Η αυτοφαγία είναι σημαντική για την παρουσίαση των κυτοσολικών αντιγόνων στο MHCII και την αποτελεσματική διασταύρωση του διαλυτού αντιγόνου. Μία μελέτη αποκάλυψε ότι η έλλειψη Atg5 σε DCs εξασθένησε την παρουσίαση αντιγόνου μέσω της οδού MHCII. Ο λόγος για αυτό μπορεί να είναι ότι η σύντηξη των λυσοσωμάτων με φαγοσώματα καθυστερεί, γεγονός που υποδηλώνει ότι το Atg5 είναι επίσης σημαντικό για τον σχηματισμό αυτοσωμάτων και απαιτείται για DCs για να ενεργοποιούν τις αποκρίσεις των CD4 + T κυττάρων μέσω της παρουσίας αντιγόνου MHCII, ειδικότερα προκαλώντας προστατευτικές αντι-ικέες αποκρίσεις Th1 κυττάρων [99, 100].

Μακροφάγα

Η αυτοφαγία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της παραγωγής μακροφάγων σε διαφορετικά στάδια, συμπεριλαμβανομένης της συντήρησης αιματοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων, της μετανάστευσης μονοκυττάρων / μακροφάγων, της διαφοροποίησης των μονοκυττάρων σε μακροφάγα και της πόλωσης, στους περισσότερους συμπαγείς όγκους. Η πυκνότητα των TAMs είναι σημαντικά υψηλότερη από τους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς. Γενικά, τα TAMs προέρχονται αρχικά από μονοκύτταρα που προσλαμβάνονται σε όγκους από χημειοελκυστικά (chemoattractants), συμπεριλαμβανομένων χημειοκινών και κυτοκινών που απελευθερώνονται τόσο από κύτταρα όγκου όσο και από στρωματικά κύτταρα. Μεταξύ αυτών των χημειοθεραπευτών, η χημειοκίνη

[C-C μοτίβο] του προσδέματος 2 (CCL2) ασκεί μια εμφανή δράση στην πρόσληψη μονοκυττάρων και είναι ικανή να προστατεύει μονοκύτταρα από την απόπτωση στο μικροπεριβάλλον του όγκου με ρύθμιση προς τα πάνω αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών και αναστολή διασπάσεως CASP8/κασπάσης και προκαλεί επίσης υπερ-ενεργοποίηση της αυτοφαγίας σε TAMs [101]. Όταν τα μονοκύτταρα διεγείρονται για να διαφοροποιηθούν σε μακροφάγα, ο παράγοντας διέγερσης αποικιών 1 (CSF1) αυξάνει την κατάσταση έκφρασης και φωσφορυλίωσης του ULK1, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της επαγωγής της αυτοφαγίας [102]. Το CSF2 είναι επίσης ικανό να προάγει την επιβίωση των μονοκυττάρων και τη διαφοροποίηση σε μακροφάγα. Το σήμα διαφοροποίησης βοηθά στην απελευθέρωση Beclin1 από το Bcl-2 ενεργοποιώντας τις JNK και αποκλείει τη διάσπαση Atg5, έτσι διεγείροντας την αυτοφαγία, ενώ ο αποκλεισμός της αυτοφαγίας έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα στην διαφοροποίηση μονοκυττάρων που προκαλούνται από CSF2 σε μακροφάγα [103]. Η αυτοφαγία παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην πόλωση των μακροφάγων. Η αναστολή της αυτοφαγίας των μακροφάγων προάγει την πολικότητα του M1, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση των κυτταροκινών προ-φλεγμονής. Στη συνέχεια, οι M1 μακροφάγοι διεγείρουν μια Th1 απόκριση έναντι ενδοκυτταρικών μικροοργανισμών και κυττάρων όγκου ενεργοποιώντας ανοσολογικές αποκρίσεις, ενώ η επαγωγή αυτοφαγίας προωθεί την M2 πόλωση. Στο μικροπεριβάλλον του όγκου, η αυτοφαγία πυροδοτείται από τη σύνδεση της IL-6 και CCL2 με τον υποδοχέα ιντερλευκίνης 6 (IL-6R) και CCR2, αντίστοιχα, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την πόλωση του μακροφάγου στον M2 φαινότυπο, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης, η οποία προάγει την εξασθένιση της φλεγμονής καθώς και την αποκατάσταση και αναδιάρθρωση των ιστών, αλλά τα M2 μακροφάγα είναι ανοσοκατασταλτικά κύτταρα [101, 104-106]. Η στόχευση της αυτοφαγίας που ρυθμίζει την πόλωση των μακροφάγων προς τον M1 φαινότυπο θα πρέπει να είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική κατά του όγκου.

Ουδετερόφιλα

Η αυτοφαγία έχει αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη ουδετεροφίλων. Η ανεπαρκής αυτοφαγία υποδηλώνει αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού στα πρόδρομα κύτταρα ουδετεροφίλων του μυελού των οστών και επιταχύνει τη διαδικασία διαφοροποίησης των ουδετεροφίλων, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ώριμων ουδετεροφίλων στο μυελό των οστών, το αίμα, τη σπλήνα και τους λεμφαδένες. Η φαρμακολογική αναστολή του p38 MAPK ή mTORC1 μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία σε ουδετερόφιλα πρόδρομα κύτταρα και να εμποδίσει τη διαφοροποίησή τους [107]. Ωστόσο, απαιτείται αυτοφαγία για τη φλεγμονή που προκαλείται από ουδετερόφιλα. Η ανεπάρκεια αυτοφαγίας στα ουδετερόφιλα οδηγεί σε μειωμένη φωσφορική δινουκλεοτιδική νικοτιναμιδική αδενίνη (NADPH) με τη μεσολάβηση της παραγωγής οξειδάσης ROS και συμβάλλει περαιτέρω στην ελαττωμένη αποκοκκίωση [108]. Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι απαιτείται αυτοφαγική δραστηριότητα για την απελευθέρωση εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφίλων (NETs), που αντιπροσωπεύουν μια ξεχωριστή μορφή ενεργού θανάτου ουδετεροφίλων, που ονομάζονται NETosis. Ο σχηματισμός NET απαιτεί τόσο αυτοφαγική δραστηριότητα όσο και παραγωγή ROS. Η αναστολή της οδού mTOR επιταχύνει την ταχύτητα απελευθέρωσης NET και διεγείρει την παραγωγή ROS μετά από διέγερση με ουδετερόφιλα με τα βακτήρια που παράγουν το πεπτίδιο φορμυλ-μεθειονίνη-λευκίνη-φαινυλαλανίνη (Formyl-Met-Leu-Phe/fMLP) [109]. Τα ογκομετρικά ουδετερόφιλα εμφανίζουν πολύ υψηλότερα επίπεδα LC3-II και έχουν περισσότερα αυτοφαγοσωματίδια από ό, τι τα αντίστοιχά τους από το αίμα. Υπάρχουν στοιχεία ότι η αύξηση της αυτοφαγίας των ουδετεροφίλων στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) συσχετίζεται με την απελευθέρωση της μήτρας της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 (MMP9) και της ογκοστατίνης M (OSM), αλλά δεν σχετίζεται με την απενεργοποίηση της σηματοδότησης mTOR, η οποία μπορεί να προσφέρει στην προχωρημένη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, η κατάργηση της έναρξης της αυτοφαγίας με την αναστολή της

ενεργοποίησης των σημάτων Erk1 / 2, p38 και NF-κB σε ουδετερόφιλα που προέρχονται από όγκο θα μπορούσε να αποκαταστήσει ταχέως την αυθόρμητη απόπτωση των κυττάρων, η οποία παρέχει μια νέα στρατηγική για την αντικαρκινική θεραπεία [110]. Τα ουδετερόφιλα έχουν την υψηλότερη έκφραση του IgA Fc υποδοχέα FcRI (CD89) όλων των κυτταρικών τύπων. Η συν-καλλιέργεια κυττάρων όγκου, ουδετερόφιλων και IgA έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μεταβολές στην κυτταρική μορφολογία των καρκινικών κυττάρων, η οποία σχετίζεται με υψηλή έκφραση LC3-II σε αυτοφαγοσωματικά, αλλά η απόπτωση των κυττάρων παραμένει σταθερή. Αυτά τα φαινόμενα υποδηλώνουν ότι η αυτοφαγία συμμετέχει στη διαδικασία ενεργοποιημένης καταπολέμησης ουδετερόφιλων έναντι κυττάρων όγκου [111].

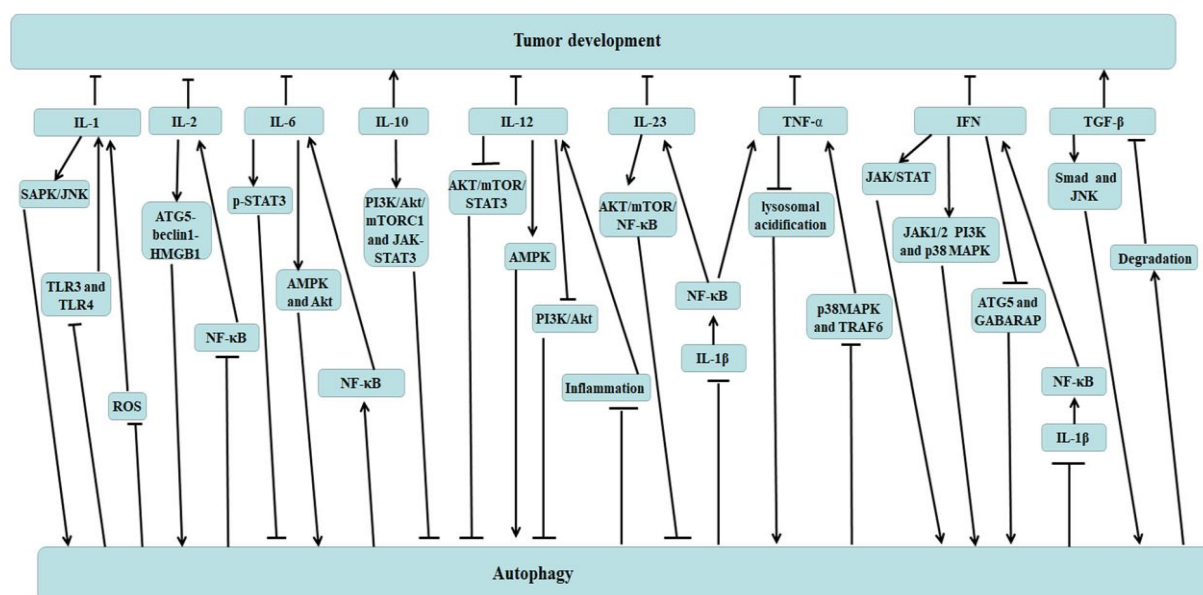
MDSCs

Τα MDSCs είναι κύτταρα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η συσσώρευση τους και η κατασταλτική τους δράση καθοδηγούνται από φλεγμονή. Αναφέρθηκε ότι η ομάδα 1 υψηλής κινητικότητας (HMGB1) μπορεί να προάγει την επιβίωση των MDSCs προκαλώντας αυτοφαγία [112]. Επιπλέον, ο γλυκολυτικός μεταβολισμός έχει ουσιαστική επίδραση στα

MDSCs. Η γλυκόλυση προλαμβάνει την ενεργοποίηση σηματοδότησης AMPKULK1 και το σχηματισμό αυτοφαγίας για την ενίσχυση της μεσολαβούμενης από την αυτοφαγία μερικής έκφρασης LAP (liver-enriched activator Protein), η οποία με τη σειρά της προάγει παράγοντα διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων (GM-CSF) και υποστηρίζει την ανάπτυξη MDSCs σε όγκους [113]. Επιπλέον, τα MDSC αναγνωρίζονται ότι προκαλούν φωσφορύλιωση AMPK, διεγείρουν την αυτοφαγία και αυξάνουν τους αντι-αποπτωτικούς παράγοντες MCL-1 και BCL-2, που προάγουν την εξέλιξη του πολλαπλού μυελώματος (MM) [114].

Η σχέση μεταξύ της αυτοφαγίας και των κυτοκινών

Η αυτοφαγία συνδέεται στενά με φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις, και οι κυτοκίνες μπορούν να βοηθήσουν στη αλληλεπίδραση αυτή. Η αυτοφαγία έχει δείξει ότι ρυθμίζει και ρυθμίζεται από ένα ευρύ φάσμα κυτοκινών και η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να προάγει ή να αναστέλλει την έκκριση κυτοκινών για τον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου (Σχήμα 5).



Σχήμα 5 : The relationship between autophagy and cytokines. Autophagy activation can promote or inhibit the secretion of cytokines to control tumor development. IL-1 can induce autophagy by SAPK/JNK signaling pathway, and autophagy represents a negative impact on IL-1 production by inhibiting the interaction between TLR4, TLR3, LPS and ROS accumulation, resulting in NF-κB signaling pathway inhibition. IL-2 boosts autophagy induction by promoting ATG5-beclin1-HMGB1 complex formation, however, autophagy suppresses NF-κB-mediated IL-2 production. IL-6 exerts antiautophagic effects by activating p-STAT3 and reducing the protein levels of LC3-II and Beclin 1, in addition, IL-6 promotes autophagy

AMPK activation and mTORC1 inhibition, and Akt activation. Mutually, autophagy promotes the release of IL-6 by activating NF-κB pathway. IL-10 activates the JAK/STAT3 and PI3K/Akt/mTORC1 pathways, resulting in autophagy inhibition. IL-12 induces autophagy through suppressing the AKT/mTOR/STAT3 and PI3K/Akt pathways and activating AMPK pathway, and autophagy decreases IL-12 release by inhibiting inflammation. IL-23 contributes to autophagy inhibition and ROS accumulation by triggering AKT/mTOR/NF-κB pathway, and autophagy decreases the production of IL-23, TNFα and IFN by inhibiting IL-1β-mediated NF-κB signaling pathway. TNF represses autophagy by decreasing lysosomal acidification, and autophagy inhibits TNF-α expression through blocking p38MAPK phosphorylation and TRAF6 expression. IFNs induce autophagy by activating JAK/STAT and JAK1/2, PI3K and p38MAPK pathways, and suppress autophagy by decreasing autophagosome formation and the expression of autophagy-related genes ATG5 and GABARAP. TGF-β has been demonstrated to activate autophagy by Smads and JNK signal pathways, but autophagy decreases mature TGF-β protein levels as a result of increased degradation. In this figure, IL-10 and TGF-β enhance tumor development, other cytokines suppress tumor development

II-1

Οι δύο κύριες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι η IL-1α και IL-1β. Η IL-1 μπορεί να αναστέλλει τις οδούς σηματοδότησης, όπως κυκλοοξυγενάση (COX-1), φωσφορυλιωμένο αναστολέα κB (IκB) και πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από το στρες (stress-activated protein kinase (SAPK)/ JNK), προκαλώντας κατά αυτόν τον τρόπο αυτοφαγία και προάγοντας την εξέλιξη του όγκου, την ανάπτυξη και την μετάσταση. Η αναστολή της έκφρασης IL-1 σε καρκινικά κύτταρα μπορεί να προκαλέσει ανοδική ρύθμιση των p21 και p53, οδηγώντας σε καταστολή της ανάπτυξης του όγκου [115]. Η ενδοκυτταρική IL-1β στοχεύεται από αυτοφαγισώματα. Η αυτοφαγία έχει διπλά αποτελέσματα στην ενεργοποίηση της ίδιας της φλεγμονής και στην έκκριση της IL-1β. Ωστόσο, το αρνητικό αποτέλεσμα κυριαρχεί κάτω από σταθερές συνθήκες, ενώ μόνο ο αρνητικός ρόλος της αυτοφαγίας στην ενεργοποίηση της IL-1α έχει αναφερθεί [116, 117]. Αναφέρθηκε ότι οι μακροφάγοι με έλλειψη Atg5 εκκρίνουν μειωμένες ποσότητες IL-1β μετά από διέγερση αυτοφαγίας, περιορισμένη ενεργοποίηση T κυττάρων και παραγωγή κυτοκίνης [98]. Η παραγωγή και η απελευθέρωση ώριμης IL-1β απαιτεί δύο ξεχωριστά σήματα. Το πρώτο σήμα είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ TLR4 και TLR3 και LPS, η οποία ενεργοποιεί την NF-κB εξαρτώμενη μεταγραφή του γονιδίου IL-1β και εκκρίνει ελάχιστες ποσότητες ώριμης IL-1β. Το δεύτερο σήμα είναι το ιοντοφόρο καλίου-πρωτονίου, το ATP, το οποίο προκαλεί πολύ αυξημένα επίπεδα εξωκυττάριας IL-1β που εξαρτάται από την κασπάση-1 [118]. Κατά τη διάρκεια του προ-νεοπλαστικού σταδίου της ηπατοκαρκινογένεσης, οι μακροφάγοι με έλλειψη αυτοφαγίας αυξάνουν την παραγωγή IL-1α / β ενισχύοντας την οδό ROS-NF-κβ [34].

Τόσο η IL-1β όσο και η IL-1α μπορούν να προκαλέσουν αυτοφαγία. Ωστόσο, η αυτοφαγία μπορεί να περιορίσει την έκκριση της IL-1β και της IL-1α, υποδεικνύοντας ότι η αυτοφαγία αντιπροσωπεύει έναν μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης (feedback) για τον έλεγχο της έκκρισης της IL-1β και της IL-1α [119].

IFN

Η IFN περιλαμβάνει τύπου I, τύπου II και τύπου III IPN. Η IFN τύπου I περιλαμβάνει IFN-α και IPN-β, οι οποίες εκκρίνονται από μονοκύτταρα φαγοκύτταρα και ινοβλάστες, αντίστοιχα. Έχει αναφερθεί ότι η αυτοφαγία προκαλεί IFN τύπου I επαγόμενη από την ενεργοποίηση του JAK / STAT μέσω φωσφορυλίωσης STAT1 και STAT2, η οποία ενεργοποιήθηκε από κινάση τυροσίνης (TYK) 2 και JAK1 και εν συνεχεία εμπλέκεται στην σηματοδότηση MAPK και του PI3K / AKT / mTOR άξονα σηματοδότησης, συνοδευόμενη από την απενεργοποίηση της σηματοδότησης mTORC1 και την ενεργοποίηση της σηματοδότησης mTORC2 / Akt μέσω της ρύθμισης FOXO3, η οποία είναι ένας ρυθμιστής άμεσης μεταγραφής των γονιδίων αυτοφαγίας [78, 120, 121]. Ωστόσο, η επίδραση της IFN-α εξαρτάται από τον συγκεκριμένο στοχευμένο τύπο κυττάρου. Η IFN-α μπορεί να αναστείλει την αυτοφαγία όταν συνδυάζεται με συν-καλλιέργεια λεμφοκυττάρων, αν και συμβάλλει σε μεγαλύτερες αυξήσεις του MHC-1 [87]. Η IPN-γ είναι η IFN Τύπου II και παράγεται από ενεργοποιημένα T κυττάρων CD4 + και CD8 + καθώς και από κύτταρα NK. Μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία σε διάφορους κυτταρικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων, των ανοσοκυττάρων και των κυττάρων όγκου. Από τη μία πλευρά, η IFN-γ επιταχύνει όχι μόνο

τον σχηματισμό αλλά και την ωρίμανση των αυτοφαγοσωμάτων μέσω των JAK1 / 2, PI3K σηματοδοτικών σταδίων και της οδού σηματοδότησης p38 MAPK, η οποία είναι ανεξάρτητη από το την οδό STAT1. Από την άλλη πλευρά, η IFN-γ οδηγεί γρήγορα και σταθερά στην αύξηση της ρύθμισης της MHCII στην επιφάνεια και προκαλεί αυτοφαγία [78, 122]. Η αυξημένη αυτοφαγία ενισχύει επίσης τη διαδικασία της ιικής / βακτηριακής πέψης. Η IL-27 αναστέλλει την αυτοφαγία που προκαλείται από IPN-γ με ταυτόχρονη επαγωγή του καταρράκτη JAK / PI3K / Akt / mTOR, επιπλέον, οι Th2 κυτοκίνες IL-4 και IL-13 μπορούν επίσης να αναστέλλουν την αυτοφαγία που προκαλείται από IFN-γ [14, 81, 123]. Αντιστρόφως, η IPN-γ θεωρείται ρυθμιστής των Th2 αποκρίσεων και η διαγραφή του γονιδίου IPN-γ προκαλεί έντονη έκκριση Th2 κυτοκινών σε φλεγμονώδεις ασθένειες [124]. Η IFN τύπου III (IFN-λs) έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά και θεραπευτικά οφέλη με την IFN τύπου I, αλλά οι επιδράσεις στην κυτταρική αυτοφαγία είναι διαφορετικές από την IFNs τύπου I. Η IFN-λ1, η κύρια IFN τύπου III που παράγεται από ηπατοκύτταρα κατά τη διάρκεια της οξείας HCV μόλυνσης, μπορεί να καταστείλει την αυτοφαγία που προκαλείται από HCV που υποδεικνύεται από μειωμένη μετατροπή των ποσοτήτων LC3β-I σε LC3β-II, το μειωμένο σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων, τη συγκριτική έκφραση των σχετιζόμενων με την αυτοφαγία γονιδίων ATG5 και GABARAP [125].

IL-6

In vitro, η IL-6 ασκεί αντι-αυτοφαγικά αποτελέσματα ενεργοποιώντας τη φωσφορυλίωση του STAT3 στο Tyr705 και μειώνει τα επίπεδα πρωτεϊνών των LC3-II και Beclin 1. Η θεραπεία με έναν αναστολέα STAT3 μπορεί να αναστρέψει το ανασταλτικό αποτέλεσμα της IL-6 στην αυτοφαγία, όπως το ενεργοποιημένο STAT3 που συνδέεται με τον προαγωγό του Bcl-2 και οδηγεί στην υπερέκφραση του, η οποία με τη σειρά του αντιδρά με το Beclin1 για να αναστείλει τον σχηματισμό του συμπλέγματος Beclin1-VPS34-Atg14-p150 για τη μείωση της αυτοφαγίας [126]. Για παράδειγμα, η IL-6 αναστέλλει τον σχηματισμό των IFN-γ και της αυτοφαγοσωμίας που προκαλείται από λιμό (starvation-induced autophagosomes) σε

επιθετικά μακροφάγα μολυσμένα με M. Tuberculosis H37Rv υποδεικνύοντας την μειωμένη LC-II και Beclin1. Η IL-6 αναστέλλει την αυτοφαγία μέσω της προαγωγής της φωσφορυλίωσης και της έκφρασης του υποστρώματος mTOR, στη συνέχεια αναστέλλει τη φωσφορυλίωση τόσο της p38 MAPK όσο και της JNK / SAPK που προκαλείται από την IFN-γ [127]. In vivo, η δια-σηματοδότηση IL-6 προάγει την αυτοφαγία με διέγερση μιας ισχυρής αύξησης των λυσοσωμάτων αλλά όχι των αυτοφαγοσωμάτων. Η διαδικασία εξαρτάται από την έκφραση της IL-6R. Η αυτοφαγία επιταχύνεται όταν η IL-6 συμπλεγματοποιείται με διαλυτό IL-6R και εν συνεχεία τοποθετείται σε gp130 σε κυτταρικές μεμβράνες. Η διέγερση της αυτοφαγίας από την IL-6 ρυθμίζεται μέσω πολλαπλών συμπληρωματικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων δύο κύριων σημάτων: ο ένας ενεργοποιεί AMPK, ο οποίος αναστέλλει mTORC1, και ο άλλος ενεργοποιεί Akt, στη συνέχεια φωσφορυλιώνει το STAT3 στο S727 και ενεργοποιεί Atg4c και mTORC2, οδηγώντας τελικά σε παραγωγή ενζύμου που σχετίζεται με την αυτοφαγία για να προκαλέσει αυτοφαγία [128]. Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, η καχεξία είναι διαδεδομένη. Υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της αυτοφαγίας που επάγεται από την IL-6 και της απώλειας βάρους [129]. Αμοιβαία, η αυτοφαγία προάγει την απελευθέρωση της IL-6 από την αυτοφαγία προκαλούμενη από την HBV πρωτεΐνη (HBx) και ενεργοποιεί την οδό NF-κB. Η αναστολή της αυτοφαγίας καταργεί την ενεργοποίηση του NF-κB και την παραγωγή IL-6 [130].

IL-2

Η δέσμευση μεταξύ των ATG5, HMGB1 και Beclin1 είναι απαραίτητη για την αυτοφαγία που προκαλείται από την IL-2. Οι αναστολές της αυτοφαγίας ή ο κατακερματισμός των ATG5 και Beclin1 μπορούν να μπλοκάρουν την αυτοφαγία που προκαλείται από την IL-2 και να μεταβάλλουν τον επαγόμενο από την IL-2 πολλαπλασιασμό στην απόπτωση [131]. Η υψηλή δόση IL-2 (HDIL-2) αυξάνει μόνη της τα επίπεδα της IFN-γ, της IL-6 και της IL-18 στον ορό και μετακινεί το HMGB1 από τον πυρήνα στο κυτοσόλιο στα ηπατοκύτταρα. Στη συνέχεια, η αλληλεπίδραση μεταξύ των HMGB1 και Beclin1 ενισχύει την αυτοφαγία.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να ανασταλούν από τον συνδυασμό με αναστολέα αυτοφαγίας Χλωροκίνη (CQ), η οποία αναστέλλει την αυτοφαγία παρεμποδίζοντας την οξίνιση του λυσοσώματος, εμποδίζοντας τη σύντηξη με το αυτοφαγοσωματικό. Στα καρκινικά κύτταρα, η χλωροκίνη (CQ) αυξάνει τα αυτοφαγικά κενοτόπια και τα επίπεδα LC3-II, αναστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και την παραγωγή ATP και προάγει την απόπτωση, υποδηλώνοντας ότι ο συνδυασμός IL-2 με χλωροκίνη (CQ) προάγει αντικαρκινικές επιδράσεις, αυξάνει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση, με αγγειακή διαρροή και ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και τη διήθηση των ανοσοκυττάρων στο ήπαρ και τον σπλήνα [132, 133].

IL-12

Η IL-12 είναι σημαντική για τις ανοσολογικές αντιδράσεις και την αντικαρκινική δραστηριότητα. Μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία μέσω οδών σηματοδότησης AKT / mTOR / STAT3 μέσω της μείωσης των εκφράσεων του p-AKT, του p-mTOR και του p-STAT3 και την αναστολή της ανάπτυξης των κυττάρων του ηπατώματος. Ωστόσο, η επαγωγή της αυτοφαγίας εξασθένησε την ανασταλτική ανάπτυξης της επίδραση της IL-12 στα κύτταρα του ηπατώματος, υποδεικνύοντας ότι ο περιορισμός της αυτοφαγίας από τους αναστολείς ή η σιγή του Beclin1 θα μπορούσε να ενισχύσει τα αντινεοπλασματικά αποτελέσματα που προκαλούνται από την IL-12. Περαιτέρω, σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού, η IL-12 επάγει αυτοφαγία μέσω αναστολής AMPK και ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης PI3K / Akt [134]. Η IL-12 παράγεται από ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα, επομένως, η αυτοφαγία μειώνει την απελευθέρωση της IL-12 με αναστολή της φλεγμονής.

IL-10

Η IL-10 αναστέλλει την αυτοφαγία ενεργοποιώντας τις οδούς JAK / STAT3 και PI3K / Akt / mTORC1 [135]. Η οδός PI3K προάγει τη φωσφορυλίωση του p70S6K μέσω της ενεργοποίησης των Akt και mTORC1 [136]. Μία μελέτη έδειξε ότι η IL-10 αναστέλλει την προκαλούμενη από αγγειοτενσίνη II παθολογική αυτοφαγία μέσω

ενεργοποίησης της σηματοδότησης PI3K / Akt / mTORC1 και προαγωγής της αλληλεπίδρασης Bcl2-Beclin1 που θα μπορούσε να μετριάσει την επίδραση κατά της απόπτωσης. Ωστόσο, οι φαρμακολογικοί ή μοριακοί αναστολείς της σηματοδότησης Akt και mTORC1 μπορούν να αποδυναμώσουν την αυτοφαγία που προκαλείται από την IL-10 αναστολή της Ang II [137]. Περαιτέρω, η σηματοδότηση IL-4 και IL-13 ενεργοποιεί επίσης την σηματοδότηση PI3K για να ενεργοποιήσει το mTORC1 σε κύτταρα μακροφάγων και οι Th2 κυτοκίνες IL-4, IL-13 και IL-10 ασκούν αναστολή αυτοφαγίας στα περισσότερα περιβάλλοντα [124]. Κατά τη διάρκεια των μονοκυττάρων - διαφοροποίηση DCs και επιβίωση DCs, οι κυτταροπροστατευτικές αντιδράσεις αυτοφαγίας είναι απαραίτητες για την εξουδετέρωση της απόπτωσης που προκλήθηκε από IL-10, αλλά η IL-10 μπορεί να αναστείλει ανεπιφύλακτα την επαγόμενη από την πείνα αυτοφαγία και να μειώσει τα επίπεδα Bcl-2, LC3 και των ώριμων αυτοφαγοσωμάτων και έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της ανάπτυξης DCs. Η IL-10 όχι μόνο σκοτώνει αναδυόμενα DCs που παρουσιάζουν αντιγόνο αλλά επίσης εξαλείφει ειδικά την ανάπτυξη DCs προς μονοκύτταρα-μακροφάγα που δεν παρουσιάζουν αντιγόνο και την περιορισμένη DCs διαφορά αναστολής της αυτοφαγίας 3-μεθυλαδενίνης (3-MA) διάδοσης προκαλώντας απόπτωση [138]. Η Celastrol έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την κολίτιδα σε ποντίκια με έλλειψη IL-10, η οποία έχει επιβεβαιώσει σαφώς ότι η κεσταλίνη αυξάνει την αυτοφαγία του ιστού του παχέος εντέρου σε IL-10 - / - ποντίκια, αναστέλλοντας την οδό σηματοδότησης PI3K / Akt / mTOR. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τη νόσο του Crohn [139]. Η αυτοφαγία είναι πιθανό να έχει διπλά αποτελέσματα στην παραγωγή IL-10, αλλά οι μηχανισμοί απαιτούν περαιτέρω εξερεύνηση [140, 141].

TNF-α

Η TNF-α αναστέλλει την αυτοφαγία μέσω της διατάραξης της αυτοφαγικής ροής από την μείωση της οξυτοποίησης του λυσοσωμικού, αλλά αναφέρθηκε ότι η αυξημένη ποσότητα του επιπέδου της πρωτεΐνης LC3-II, που σχετίζεται με την αύξηση του επιπέδου της πρωτεΐνης P62, χωρίς να αλλοιώνονται τα

επίπεδα του P62 mRNA. Ο TNF- α έχει δειχθεί ότι επάγει απόπτωση ή νέκρωση σε διάφορους τύπους κυττάρων, τα αποτελέσματα έχουν αποκαλύψει ένα νέο αποτέλεσμα του TNF- α σε δυσλειτουργία DA νευρώνων και επακόλουθο εκφυλισμό νευρώνων που προκαλείται από νευροϊνώσεις στη νόσο του Πάρκινσον [142]. Η παρεμπόδιση της αυτοφαγίας και η προώθηση της λυσοσωμικής πρωτεόλυσης επιταχύνουν τον θάνατο που προκαλείται από την TNF- α με την αύξηση του οξειδωτικού στρες και της τοξικότητας επειδή η επαγόμενη από LPS έκφραση του mRNA του TNF- α ενισχύεται περαιτέρω με προκατεργασία με Βαφιλομυκίνη A1, υπονοώντας ότι η αυτοφαγία παίζει ανασταλτικό ρόλο στην έκφραση TNF- α . Η αυτοφαγία προκαλεί την αναστολή της φωσφορύλιωσης p38MAPK και της έκφρασης TRAF6, η οποία απαιτείται για την έκφραση του TNF- α [143, 144].

TGF- β

Κατά την αποφυγή του ανοσοποιητικού, η TGF- β ασκεί κατασταλτικά αποτελέσματα απευθείας στα τελεστικά κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των κυτταροτοξικών κυττάρων) και προάγει έμμεσα τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T κυττάρων. Στο ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον του όγκου, η TGF- β μπορεί να αναστείλει τα NK κύτταρα για να μειώσει την στοχευμένη κυτταρική λύση και την παραγωγή IFN- γ . Ωστόσο, τα NK κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορούν να αποκαταστήσουν τη δράση τους με αποκλεισμό TGF- β με αντισώματα αντι-TGF- β και αναστολείς μικρών μορίων σηματοδότησης TGF- β [145]. Περαιτέρω, η αναστολή της αυτοφαγίας αυξάνει τα ώριμα επίπεδα πρωτεΐνης TGF- β χωρίς επαγωγή έκφρασης mRNA του TGF- β , υποδεικνύοντας ότι η αύξηση των ώριμων επιπέδων πρωτεΐνης TGF- β είναι αποτέλεσμα μειωμένης αποδόμησης και όχι αυξημένης σύνθεσης [146]. Ο αποκλεισμός της TGF- β στην συν-καλλιέργεια μειώνει την αυτοφαγία των στοχοθετημένων κυττάρων με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση, υποδηλώνοντας ότι η TGF- β μπορεί να είναι υπεύθυνη για την επαγωγή αυτοφαγίας [87, 145]. Πρόσφατα, η TGF- β έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί την αυτοφαγία σε ορισμένα κύτταρα HCC και καρκίνου του μαστού, τα οποία υποβάλλονται σε διακοπή κυτταρικού κύκλου και απόπτωση

σε απόκριση της TGF- β . Σε αυτά τα κακοήθη κύτταρα, η TGF- β διεγείρει την έκφραση μεταγράφων mRNA αρκετών σχετιζόμενων με την αυτοφαγία γονιδίων, όπως Beclin1, Atg5, Atg7 και της σχετιζόμενης με τον θάνατο πρωτεϊνικής κινάσης (death associated protein kinase - DAPK), και επάγει συσσώρευση αυτοφαγοσωμάτων και ενεργοποίηση αυτοφαγικής ροής. Η ρύθμιση των γονιδίων αυτών ρυθμίζεται από τις οδούς μεταγωγής σήματος Smad και Non-Smad, συμπεριλαμβανομένων των ERK, JNK, p38MAPK και PI3K. Εν τω μεταξύ, η αυτοφαγία ενισχύει την επαγωγή της προαποπτωτικής πρωτεΐνης οικογένειας Bcl-2 Bim και συμβάλλει στην απόπτωση του Bimmed στα αιματοποιητικά κύτταρα. Ο TGF- β θα μπορούσε επίσης να προκαλέσει απευθείας προ-προπλαστικά γονίδια, Bim και Bmf, σε p38 MAPK και εξαρτώμενο από τον Smads τρόπο, υποδεικνύοντας μια λειτουργική σύνδεση μεταξύ της αυτοφαγίας και της απόπτωσης [147, 148].

IL-23

Ο αναστολέας της αυτοφαγίας, όπως ο 3-MA ως αναστολέας της PI3K, μπορεί να αποκλείσει την αυτοφαγική αποδόμηση των πρωτεϊνών και να ενισχύσει την επαγόμενη από LPS έκκριση της IL-23. Επιπλέον, η μείωση του Beclin1 ή Atg7 ενισχύει την έκκριση της IL-23 στο μεταγραφικό επίπεδο. Σε κύτταρα με έλλειψη αυτοφαγίας, η έκκριση IL-23 ρυθμίζεται απευθείας από τη σηματοδότηση της IL-1 και εξαρτάται από τη δημιουργία ROS επειδή το ROS προάγει την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και η έκκριση IL-1 και IL-1R1 είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί την οδό NF- κ B, στη συνέχεια διεγείρουν την παραγωγή της IL-23 καθώς και του TNF- α [119]. Τα επίπεδα έκφρασης των IL-23 και IL-23R διευρύνονται στη νόσο θυρεοειδίτιδας του Hashimoto, η οποία συμβάλλει στην καταστολή της αυτοφαγίας και στην συσσώρευση ROS προκαλώντας την ενεργοποίηση σηματοδότησης AKT / mTOR / NF- κ B [149].

Η σχέση μεταξύ της αυτοφαγίας και της ανοσολογικής ανεκτικότητας του όγκου

Οι ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές που αποσκοπούν στην ενίσχυση της ανοσοανεπάρκειας αποτελούν υποσχόμενους υποψήφιους για τη θεραπεία των όγκων.

Ωστόσο, τα κλινικά αποτελέσματα αυτών των ανοσοθεραπευτικών στρατηγικών ήταν λιγότερο αποτελεσματικά από τα αναμενόμενα. Η ανοσολογική ανοχή σε αυτούς τους όγκους παραμένει ένα σημαντικό εμπόδιο στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Ως μόρια ανοσολογικής ανοχής, η 2,3-διοξυγενάση ινδολαμίνης (IDO), το CTLA-4 και το PD-1 μπορούν να ρυθμίσουν την ανοσολογική ανοχή του όγκου μέσω οδών αυτοφαγίας. Επομένως, η κατανόηση της σχέσης μεταξύ της αυτοφαγίας και της ανοσολογικής ανοχής του όγκου είναι σημαντική για την ανάπτυξη στρατηγικών για την ανοσοθεραπεία όγκων.

IDO

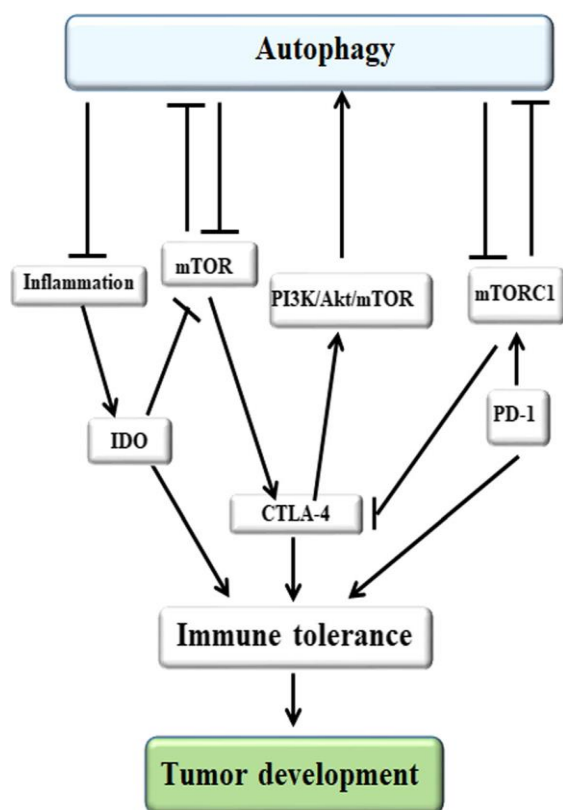
Η IDO παράγεται από κύτταρα όγκου, MDSCs που σχετίζονται με όγκους και TAM. Θεωρείται ότι καταστέλλει δραστικά τις κυτταροτοξικές αποκρίσεις των T κυττάρων και την ωρίμανση των φλεγμονωδών δένδριτικών κυττάρων, μεγεθύνει τα ανεκτικά APCs και προάγει τη δημιουργία Tregs από τα αφελώς CD4+ T κύτταρα, αναστέλλοντας έτσι αποτελεσματικά την αντι-όγκου ανοσία, την οδήγηση σε ανοσολογική ανοχή, και την προώθηση της ανάπτυξης του όγκου. Η αυτοφαγία μπορεί να αναστέλλει την παραγωγή IDO που προκαλείται από φλεγμονή με καταστολή της φλεγμονής [150-152]. Ο GCN2 (General control nondepressible 2) μπορεί να ενεργοποιηθεί με έλλειψη τρυπτοφάνης (Trp) με τη μεσολάβηση της IDO, η οποία αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός τελεστής της οδού IDO, με αποτέλεσμα αυτοφωσφορυλίωσης και ενεργοποίησης της δραστηριότητας κινάσης που αναστέλλει τον παράγοντα έναρξης μετάφρασης 2α (eIF2α), αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση και συγκρατώντας την κυτταρική ανάπτυξη. Ο GCN2 είναι απαραίτητος για τη φλεγμονώδη καρκινογένεση [153]. Όταν η αυτοφαγία προκαλείται από IDO ή GCN2, προστατεύει τους οργανισμούς από τη θανατηφόρα φλεγμονώδη νόσο. Ως εκ τούτου, τα σήματα αυτοφαγίας IDO1-GCN2 μπορεί να είναι ένα κοινό κύκλωμα που προκαλείται στην ανθρώπινη φλεγμονώδη νόσο, το οποίο θα μπορούσε ενδεχομένως να στοχοθετηθεί για θεραπευτικό όφελος [154]. Επιπλέον, η IDO αναστέλλει ένα σήμα επάρκειας τρυπτοφάνης, με αποτέλεσμα την αναστολή

του mTOR, οδηγώντας σε αυτοφαγία μέσω της παραγωγής LC3, και μεταφραστικό αποκλεισμό μέσω αδρανοποίησης S6K. Η τρυπτοφάνη και ο πειραματικός παράγοντας 1-μεθυλ- γ -τρυπτοφάνη (D-1MT, ως μιμητικό της Trp) αντιστρέφουν λειτουργικά τις επιδράσεις της IDO επί του mTOR και της αυτοφαγίας στην οδό επάρκειας, αλλά δεν επηρεάζουν το GCN2 [153,155].

PD-1

Το PD-1 δρα ως μόριο ελέγχου της αναστολής των T-κυττάρων και καταστέλλει την αντικαρκινική ανοσία αναπτύσσοντας μία ανοχή των T-κυττάρων, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και παρεμποδίζοντας την αναγνώριση κυττάρων όγκου μέσω αλληλεπίδρασης με PD-L1 στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Η δέσμευση του PD-L1 / PD-1 μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία σε κοντινά T-κύτταρα λόγω της στέρσης των θρεπτικών ουσιών [156]. Ο αναστολέας Sigma1 έχει ταυτοποιηθεί ότι επάγει την αποδόμηση του PD-L1 και καταστέλλει τη λειτουργική αλληλεπίδραση των PD-1 και PD-L1 σε μία συν-καλλιέργεια T-κυττάρων και καρκινικών κυττάρων μέσω αυτοφαγίας. Επομένως, πιστεύουμε ότι οι διαμορφωτές της Sigma1 μπορούν να βελτιώσουν το μικροπεριβάλλον του ανοσοποιητικού όγκου ενεργώντας σε αποκλεισμό το PD-L1 / PD-1 [157]. Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ότι η παρεμπόδιση του άξονα PD-L1 / PD-1 μέσω αντισωμάτων αντι-PD1 ή αντι-PD-L1 μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία σε καρκινικά κύτταρα και να είναι ελκυστική ανοσοθεραπεία όγκου όταν συσχετίζεται με αναστολείς της αυτοφαγίας [158]. Αν και οι κλινικές δοκιμές επικεντρώνονται στην παρεμπόδιση της σύζευξης PD-L1 / PD-1, υπάρχουν επίσης σοβαρές συνέπειες στην απουσία του PD1. Για παράδειγμα, μολυσμένα με *Mycobacterium tuberculosis* PD-1^{-/-} ποντίκια παρουσιάζουν δραματικά χαμηλότερο αντιγόνο ειδικής ανοσοαπόκρισης. Οι αριθμοί των T κυττάρων και των B κυττάρων μειώνονται λόγω του αυξημένου αριθμού Tregs και των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, και τα αντιγονοειδικά T κύτταρα μπορεί να είναι ελαττωματικά. Επιπλέον, λόγω της ανικανότητάς τους να πολλαπλασιάζονται, η ικανότητα αυτών των κυττάρων να καταναλώνουν κυτοκίνες

μειώνεται, πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες Th1, Th2 και Th17 κυτοκίνες. Επιπλέον, οι μολυσμένοι με *Mycobacterium tuberculosis* PD-1/- μακροφάγοι δεν υποβάλλονται σε αυτοφαγία για να διατηρήσουν την ομοιότητα, γεγονός που αποδεικνύεται από την μειωμένη LC3β επαγόμενη από αυτοφαγία [159] (Σχήμα 6).



Σχήμα 6 : *The relationship between autophagy and tumor immune tolerance. IDO is thought to potentially inhibit effective anti-tumor immunity, drive immunologic tolerance and promote the development of tumor by suppressing cytotoxic T cell responses and inflammatory dendritic cell maturation, magnifying tolerogenic APCs and Tregs generation. IDO triggers autophagy by inhibiting a tryptophan sufficiency signal, resulting in the inhibition of mTOR, and autophagy can inhibit the inflammation-mediated expression IDO production by suppressing inflammation. CTLA-4 is an effective therapeutic target in tumor patients. Autophagy induction can improve anti-CTLA-4 curative effects, autophagy activation can restore the expression of CTLA-4 as well as suppressor function, CTLA4 engagement inhibits autophagy by constraining the transcription of LC-3β and the formation of autophagosomes. PD-1 acts as a T-cell inhibitory checkpoint molecule and suppresses anti-tumor immunity by developing a T-cell tolerance, inhibiting T cells proliferation, and hindering the recognition of tumor cells via interaction with PD-L1 on the surface of tumor cells, and tumor cell-intrinsic PD-L1 can suppress autophagy by activating mTORC1 signaling and inhibiting mTORC2 signaling.*

CTLA-4

Ως σημείο ελέγχου ανοσολογικής ανοχής, το CTLA-4 είναι ένας αποτελεσματικός θεραπευτικός στόχος σε ασθενείς με όγκους. Επιβεβαιώθηκε ότι στα ανθρώπινα μελανώματα, η έκφραση του βασικού αυτοφαγοσωμικού συστατικού LC3-β και άλλων ενεργοποιητών αυτοφαγίας είναι διαθέσιμες για να καταστείλουν την πρωτογενή αντίσταση στον αποκλεισμό CTLA-4 μέσω της μείωσης των επιπέδων πρωτεΐνης MAGE-A και του αποκλεισμού του συμπλέγματος MAGE-TRIM28, το οποίο υποδειλώνει ότι η επαγωγή αυτοφαγίας μπορεί να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα κατά του CTLA-4 [160]. Παρόλα αυτά, η ενεργοποίηση αυτοφαγίας με θεραπεία με ραπαμυκίνη 4 εβδομάδων ή άλλη θεραπεία με αναστολείς mTORC1 αποκαθιστά την έκφραση του CTLA-4 καθώς και την κατασταλτική λειτουργία και επεκτείνει τα CD4 + CD25 + FOXP3 + Tregs σε ασθενείς με SLE [161]. Είναι σημαντικό ότι η δέσμευση CTLA4 ενισχύει σημαντικά την ενεργοποίηση της οδού PI3K / Akt / mTOR και επάγει FoxO1 μετατοπίσεις στον πυρήνα, οι οποίες με τη σειρά τους αναστέλλουν την αυτοφαγία περιορίζοντας τη μεταγραφή του LC-3β και τον σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων [97].

Συμπερασματικά, η IDO πιστεύεται ότι αναστέλλει δραστικά την αποτελεσματική αντικαρκινική ανοσία, προωθεί την ανοσολογική ανοχή και προάγει την ανάπτυξη του όγκου. Η IDO πυροδοτεί την αυτοφαγία αναστέλλοντας την επάρκεια του σήματος τρυπτοφάνης, με αποτέλεσμα την αναστολή του mTOR, και η αυτοφαγία μπορεί να αναστείλει την προκαλούμενη από φλεγμονή παραγωγή έκφρασης IDO με καταστολή της φλεγμονής. Το PD-1 δρα ως μόριο ελέγχου παρεμποδιστικού T-κυττάρου και καταστέλλει την αντικαρκινική ανοσία αναπτύσσοντας ανοχή T κυττάρων, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και παρεμποδίζοντας την αναγνώριση κυττάρων όγκου μέσω αλληλεπίδρασης με PD-L1 στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, και το ενδογενές PD-L1 του όγκου μπορεί να καταστείλει την αυτοφαγία ενεργοποιώντας τη σηματοδότηση του mTORC1 και αναστέλλοντας τη σηματοδότηση του mTORC2. Το CTLA4 δρά ως σημείο ελέγχου ανοσολογικής ανοχής. Η δέσμευσή CTLA4

απαγορεύει σημαντικά την αυτοφαγία ενισχύοντας την ενεργοποίηση της οδού PI3K / Akt / mTOR και προάγοντας τη μετατόπιση του FoxO1 από τον πυρήνα και η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να ενισχύσει την έκφραση του CTLA-4 και να αποκαταστήσει τη λειτουργία καταστολής. Επομένως, η αυτοφαγία ρυθμίζεται από μια σειρά από ανοσολογική ανοχή μορίων όγκου και παίζει επίσης βασικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής ανοχής του όγκου (Σχήμα 6).

Οι εφαρμογές αυτοφαγίας για ανοσοθεραπεία όγκου

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη θεραπεία όγκων με τον εντοπισμό και τη θανάτωση κυττάρων όγκου κατά τη διάρκεια διαφορετικών σταδίων ανάπτυξης του όγκου. Συσσωρευτικές μελέτες δείχνουν ότι η αυτοφαγία μπορούσε να ρυθμίσει και να ρυθμίσει προς τα κάτω την ανοσολογική απόκριση επηρεάζοντας τα κύτταρα και την απελευθέρωση των κυτοκινών, οι οποίες παρείχαν στόχους και ελπίδα για την ανοσοθεραπεία του όγκου [44]. Ως νέα γενιά αντινεοπλασματικών θεραπευτικών, η ανοσοθεραπεία με όγκους παίζει κύριο ρόλο στην καταστολή της ανάπτυξης όγκων και θα συνεχίσει να εξελίσσεται. Μέχρι στιγμής, έχει αναφερθεί συχνά η αλληλεπίδραση θεραπείας με αντισώματα με αυτοφαγία. Για παράδειγμα, στα μοντέλα καρκίνου των ωοθηκών, το MORAB-003 (farletuzumab), ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του άλφα υποδοχέα φολικού (FRa), παρουσίασε αξιοσημείωτο αντικαρκινικό αποτέλεσμα μέσω εξαρτώμενης από αντίσωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας, διατηρώντας αυτοφαγία αργότερου σταδίου και η πρωτεΐνη και ο οργανισμός κυριαρχούν υπερβολικά την ικανότητα του κυττάρου, η οποία συνεισφέρει στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο τύπου II ή στον αυτοφαγικό θάνατο [162, 163]. Επιπλέον, τα ένζυμα CD73 παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στη δημιουργία μιας ανοσοκατασταλμένης και προ-αγγειογόνου θέσης για την υποστήριξη ανάπτυξης όγκων. Ο φαρμακολογικός αποκλεισμός του CD73 με το MEDI9447 (Anti-CD73 Ab) αυξάνει την παρουσίαση του αντιγόνου και την αυτοφαγία, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων

και μεγαλύτερη απελευθέρωση προφλεγμονωδών Th1 κυτοκινών [164, 165].

Η αυτοφαγία ενισχύει τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας

Πρόσφατα, οι θεραπείες που στοχεύουν στην αυτοφαγία για την ενίσχυση των ανοσολογικών αποκρίσεων και των αντικαρκινικών επιδράσεων της ανοσοθεραπείας έχουν γίνει οι μελλοντικές στρατηγικές, με αυξημένη παρουσία αγγείων και υψηλότερη ευαισθησία στα CTL [65].

Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσουν αυτοφαγία, επομένως, ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία παράγει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Η αυτοφαγία που προκαλείται από ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία έχει αναφερθεί ότι αναδιανέμει τον υποδοχέα μαννόζης-6-φωσφατάσης (MPR) με τους συνδέτες της στα αυτοφαγοσωματικά μέσω επικαλυμμένων με clathrin κυστιδίων. Το χαμηλό pH στα αυτοφαγεωμάτια οδηγεί στην απελευθέρωση του φορτίου MPR. Τα κενά MPRs μεταφέρονται στην επιφάνεια των κυττάρων του όγκου. Οι υποδοχείς συνδέονται με το γκράζιμο B (GrzB, ένας τέτοιος συνδέτης της MPR) που παράγεται από ενεργοποιημένα CTLs, πράγμα που καθιστά τα νεοπλασματικά κύτταρα πιο ευάλωτα σε θανάτωση CTL και ενίσχυση της επίδρασης της ανοσοθεραπείας [166, 167]. Επιπλέον, η αυτοφαγία παίζει ρόλο στην επεξεργασία αντιγόνου για παρουσίαση MHC I και MHC II. Το ημισυνθετικό παράγωγο της βιταμίνης E άλφα-τοκοερωθροξοξικό οξύ (α-TEA) μπορεί να διεγείρει την αυτοφαγία για να ενισχύσει την διασταυρωμένη παρουσίαση των αντιγόνων όγκου με MHC I σε ειδικά αντιγόνα CD8 + T κύτταρα, που θεωρείται ως επικουρική στρατηγική για τη βελτίωση της ανοσοθεραπείας με ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσοποιητικής απόκρισης [62, 63]. Σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις, η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (OxLDL) επάγει τη φωσφορυλίωση της κινάσης τυροσίνης σπληνός (SYK) και η ενεργοποιημένη SYK προκαλεί αυτοφαγία ενισχύοντας την παραγωγή ROS και την δραστηριότητα MAPK8 / 9, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην απελευθέρωση του BECN1 από ένα BECN1 -BCL2 και τον σχηματισμό

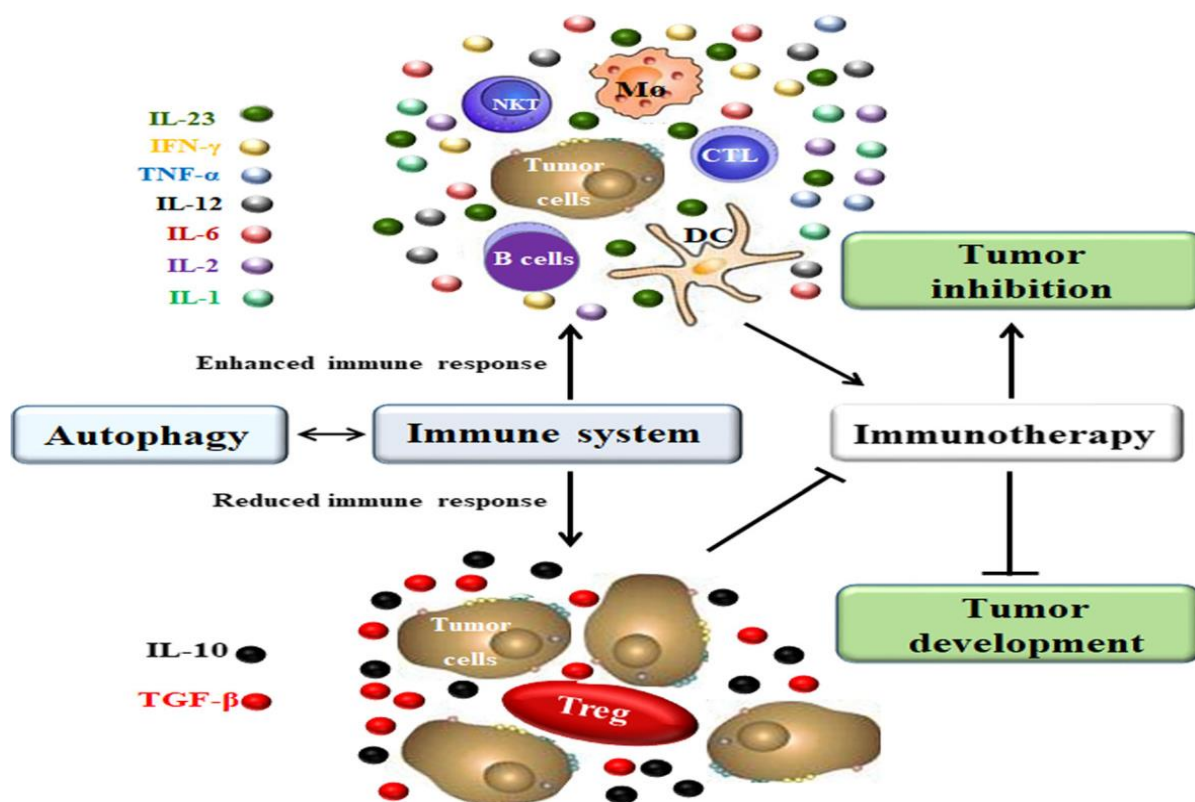
αυτοφαγοσωμάτων. Επιπλέον, η SYK αυξάνει την επαγόμενη από OxLDL αυτοφαγία και την έκφραση MHCII σε μακροφάγα. Η προκαλούμενη OxLDL και η μεσολαβούμενη SYK αυτοφαγία διευκολύνει την έκφραση επιφανείας της ενεργοποίησης MHCII και CD4+ T κυττάρων, κατά συνέπεια, η SYK μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας κατά του όγκου μέσω αυτοσυσσωρευμένων προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων [168]. Σε πρόσφατες μελέτες, τα εμβόλια που βασίζονται σε DCs έχουν δείξει ελπιδοφόρα θεραπευτικά αποτελέσματα στην προαγωγή της ανοσοθεραπείας όγκων με ενίσχυση της παρουσίας αντιγόνου. Για παράδειγμα, η αυτοφαγία που προκαλείται από νανοσωματίδια με NA-αλκυλο πολυαιθυλενιμίνη επικαλυμμένη με N-αλκυλο πολυαιθυλενιμίνη (SPIO) μπορεί να ενισχύσει τις λειτουργίες του εμβολίου των DCs προκαλώντας την ωρίμανση των DCs [169]. Επιπλέον, η αυτοφαγία που προκαλείται από σικονίνη μπορεί να συνεισφέρει άμεσα σε αυξημένη ρύθμιση των μοριακών προτύπων που σχετίζονται με βλάβες (DAMPs) και ενεργοποίηση DCs, τα παρασκευάσματα εμβολίου DCs χρειάζονται την προεπεξεργασία της CQ, πράγμα που θα ενισχύσει το αντι-μεταστατικό αποτέλεσμα της shikonin [170]. Σημαντικά, μελέτες έχουν βρει ότι τα φορτισμένα με DRibble DCs διεγείρουν αποτελεσματικά τις αλληλουχίες διασταυρούμενου αντιδραστικού και αντιγονοειδούς T κυττάρου με ενίσχυση των αντιγόνων διασταυρούμενης παρουσίας DCs σε αυξημένη έκφραση MHC-I, ο σχηματισμός του DRibble προκαλείται από βραχύβιες πρωτεΐνες (SLiPs) και εξαρτάται από τις ουβικιτίνες πρωτεΐνες και το SQSTM1 / p62, και οι δύο συν-εντοπίζονται με LC3, και το p62 είναι απαραίτητο για την απελευθέρωση ουβικιτίνης πρωτεϊνών σε αυτοφαγοσωματικά [171, 172].

Επιπροσθέτως, η αυτοφαγία μπορεί επίσης να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των DNA εμβολίων με συνθετοποίηση αντιγόνου όγκου που κωδικοποιείται από ενδοκυτταρικό εμβόλιο [173]. Το SQSTM1 / p62 σχετίζεται με την αυτοφαγία και μπορεί να επιλεγεί ως νέο αντιγόνο καρκίνου. Οι ερευνητές έχουν

παρατηρήσει αντικαρκινική και αντι-μεταστατική δραστηριότητα των DNA εμβολίων που κωδικοποιούν p62, το οποίο είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την ανοσοθεραπεία του όγκου [174].

Η αυτοφαγία εξασθενεί τις επιδράσεις της ανοσοθεραπείας

Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η αυτοφαγία που προκαλείται από υποξία έχει εξασθενήσει τις επιδράσεις της ανοσοθεραπείας μέσω εξασθένησης της λύσης κυττάρων με μεσολάβηση CTLs που σχετίζεται με την εξαρτώμενη από υποξία φωσφορυλίωση του STAT3 (pSTAT3). Το ενεργοποιημένο STAT3 προάγει την επιβίωση των κυττάρων του όγκου, τον πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση / μετάσταση και την ανοσολογική διαφυγή. Ο πρώτος μηχανισμός είναι ότι ενεργοποιείται η ενδογενής οδός σηματοδότησης εξαρτώμενη από HIF-1α, η οποία φωσφορυλιώνει την κινάση Src στο υπόλειμμα Tyr416 (pSrc), οδηγώντας σε φωσφορυλίωση STAT3 του υπολείμματος Tyr705. Το δεύτερο είναι ότι η HIF-1α επάγει αυτοφαγία ρυθμίζοντας προς τα πάνω την έκφραση BNIP3 / BNIP3L και διαχωρίζοντας το σύμπλεγμα BECN1-BCL2, με αποτέλεσμα την αποδόμηση της πρωτεΐνης SQSTM1 / p62 που μεταφέρει το pSTAT3 στο UPS για συσσώρευση σε κύτταρα. Όταν η αυτοφαγία είναι αποκλεισμένη, το p62 συσσωρεύεται και με τη σειρά του επιταχύνει την παράδοση του pSTAT3 στο UPS για επιλεκτική υποβάθμιση [175, 176]. Η αυτοφαγία που προκαλείται από υποξία υποβαθμίζει επίσης το GrzB που προέρχεται από NK και παρεμποδίζει τη θανάτωση με τη μεσολάβηση της NK, καθώς συσσωρεύονται μεταφορές HIF-2α στον πυρήνα και επάγει την έκφραση του αισθητήρα αυτόματης έκφρασης ITPR1, οδηγώντας στην εξασθένηση της θανάτωσης με τη μεσολάβηση της NK και των μειωμένων αποτελεσμάτων ανοσοθεραπείας [156, 165]. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι η αναστολή αυτοφαγίας σε όγκους μπορεί να θεωρηθεί ως μία προσέγγιση για τη βελτίωση των αντικαρκινικών ανοσοθεραπειών. Η HDIL-2 μόνη έχει βρεθεί ότι είναι μια αποτελεσματική μέθοδος ανοσοθεραπείας σε ένα προηγμένο μοντέλο μεταστατικού όγκου



Σχήμα 7 : *The applications of autophagy for tumor immunotherapy. There is a complicated interaction between autophagy and immune system. Autophagy can enhance immune response by ensuring the inhibitory action of CTL, B cell, Mφ, NKT and DC on tumor cells and the release of immunoreactive cytokines, like IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, TNF-α and IFN-γ, resulting in enhanced anti-tumor immunotherapy effects and repressed tumor development. In addition, autophagy can also reduce immune response by recruiting immunosuppressive Tregs and promoting IL-10 and TGF-β production, contributing to attenuated anti-tumor immunotherapy effects and accelerated tumor development.*

του ήπατος ποντικού. Η IL-2 αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των ανοσοκυττάρων και τη διήθηση στο ήπαρ και τη σπλήνα. Ωστόσο, οι αντινεοπλασματικές επιδράσεις της ανοσοθεραπείας με HDIL-2 αυξήθηκαν σημαντικά όταν συσχετίστηκαν με τη χορήγηση του αναστολέα της αυτοφαγίας CQ [132]. Παρομοίως, στο καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων, η CQ χρησιμοποιείται επίσης για τη βελτίωση της ανοσοανεπάρκειας που προκαλείται από την HDIL-2 ενισχύοντας DCs, T-κύτταρα και NK κύτταρα και περιορίζοντας την παραγωγή ATP μέσω αναστολής της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και προαγωγής της απόπτωσης [177]. Ένας άλλος εκλεκτικός αναστολέας PI3K, 3-MA δρα επί των Vps34 και PI3Kγ και ενισχύει σημαντικά την επαγόμενη από IL-24 απόπτωση στα στοματικά πλακώδη κυτταρικά καρκινώματα (OSCC), τα οποία καταδεικνύουν τον συνδυασμό αναστολέων αυτοφαγίας και η IL-

24 είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για ανοσοθεραπεία όγκου [178].

Συμπέρασμα

Η αυτοφαγία απαιτείται για τη διατήρηση της μεταβολικής και γενετικής ομοιόστασης σε ευκαρυωτικούς οργανισμούς, οι οποίοι εμπλέκονται με διάφορα συμπλέγματα πρωτεϊνών ATG που ρυθμίζονται από διάφορες οδούς σηματοδότησης. Η αυτοφαγία παίζει έναν διπλό ρόλο στην ανάπτυξη κυττάρων όγκου, τα οποία εξαρτώνται από τις ιδιότητες του όγκου και των κυτταρικών τύπων. Επομένως, τότε και πώς η αυτοφαγία μπορεί να είναι προ-επιβίωση και πρό-θάνατος θα πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά στο μέλλον. Στο μικροπεριβάλλον του όγκου, η αυτοφαγία είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής των ανοσοαποκρίσεων, διατηρώντας την ομοιόσταση, την ενεργοποίηση και τις βιολογικές λειτουργίες των ανοσοκυττάρων. Ωστόσο, η ρύθμιση της μεσολαβούμενης

αυτοφαγίας του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να ενισχύσει ή να μετριάσει τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας (Σχήμα 7). Επομένως, πρέπει να διερευνηθεί αν πρέπει να προσπαθήσουμε να ενισχύσουμε ή να αναστείλουμε την αυτοφαγία στην αντικαρκινική ανοσοθεραπεία. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο βέλτιστος συνδυασμός επαγωγέα ή αναστολέα που βασίζεται στην αυτοφαγία με διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας και της γονιδιακής θεραπείας μπορεί να είναι μια πιο αποτελεσματική προσέγγιση με την πρόκληση θανάτου κυττάρων όγκου. Επιπλέον, πολλά ευρήματα επιβεβαίωσαν ότι τόσο οι ενεργοποιητές αυτοφαγίας όσο και οι αναστολείς είναι προκλινικές μελέτες και η πιθανότητα θεραπείας διαφόρων όγκων στο μέλλον (Πίνακες 1 και 2). Παρ'όλα αυτά, μόνο λίγοι ανασταλτικοί παράγοντες αυτοφαγίας

εφαρμόζονται για την ενίσχυση των αντικαρκινικών επιδράσεων της ανοσοθεραπείας σε προκλινικές μελέτες (Πίνακας 3). Παρόλο που δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί μελέτες σχετικά με την εφαρμογή αναστολέων αυτοφαγίας ή ενισχυτών μόνο στην κλινική θεραπεία, σημαντικότερα, έχουν αποδειχθεί αρκετές κλινικές δοκιμές ότι αναστολείς αυτοφαγίας υδροξυχλωροκίνη (HCQ) και CQ, ενεργοποιητές αυτοφαγίας ασπιρίνης (ASA) σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα βελτιώνουν σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα στους όγκους (Πίνακας 4). Στο μέλλον, οι προσπάθειες θα πρέπει να επικεντρωθούν στον τρόπο ρύθμισης της αυτοφαγίας για την ενίσχυση των έμφυτων και επίκτητων ανοσολογικών αποκρίσεων και υπέρβασης της αντικαρκινικής ανοσολογικής αντίστασης στην ανοσοθεραπεία για όγκους.

Table 1 The application of autophagy activators in tumor therapy

Autophagy Activators	Tumor Types	Autophagy-Modulating Mechanism	Research Types
2-Methoxyestradiol	Osteosarcoma	Induce RNA-dependent protein kinase (PKR)-dependent autophagy [179]	Preclinical
Neferine	Neuroblastoma	Down-regulate focal adhesion kinase (FAK) and Beclin1-mediated autophagy [180]	Preclinical
Honokiol	Prostate cancer	Induce ROS-dependent autophagy [181]	Preclinical
ADIPOQ/adiponectin	Breast cancer	Stimulate STK11/LKB1-AMPK-ULK1-mediated autophagy [182]	Preclinical
2-amino-nicotinonitrile compound	Gastric tumors	Activate EGFR-mediated RAS-RAF1-MAP2K-MAPK1/3 signaling pathway [183]	Preclinical
MIR506	Pancreatic cancer	Mediate STAT3-BCL2-BECN1 signaling pathway [184]	Preclinical
Shikonin	Liver cancer	Promote the accumulation of reactive oxygen species and phospho-ERK [185]	Preclinical
Salidroside	Colorectal cancer	Suppress the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [186]	Preclinical
AZD8055	Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)	Blocking mTORC1 and mTORC2 activation and inducing JNK activity [187]	Preclinical

Πίνακας 1

Table 2 The application of autophagy inhibitors in tumor therapy

Autophagy Inhibitors	Tumor Types	Autophagy-Modulating Mechanism	Research Types
Quercetin	Cervical cancer	Inhibit LC-3 and beclin-1 activation [188]	Preclinical
Chloroquine	Bladder cancer	Prohibit lysosomal functions and autophagy [189]	Preclinical
SB202190	Colorectal Cancer	Cause cell cycle arrest and autophagic cell death [190]	Preclinical
Elaiophylin	Ovarian cancer	Block autophagic flux by attenuating lysosomal cathepsin activity [191]	Preclinical
Peiminine	Glioblastoma	Inhibit autophagy by inhibiting AMPK-ULK1 pathways [192]	Preclinical
U0126	Pancreatic Cancer	Induce apoptosis after autophagy inhibition [193]	Preclinical

Πίνακας 2**Table 3** The application of autophagy inhibitors in tumor immunotherapy

Autophagy Inhibitors	Tumor Types	Autophagy-Modulating Mechanism	Research Types
Chloroquine	Renal cell carcinoma	Improve HDIL-2-mediated anti-tumor immunity by enhancing DCs, T-cells and NK cells [177]	Preclinical
3-methyladenine (3-MA)	Oral squamous cell Carcinomas	Significantly enhance IL-24-induced apoptosis [178]	Preclinical

Πίνακας 3**Table 4** The translational application of autophagy inhibitors/ activators in tumor therapy

Drug Names	Autophagy Inhibitors/Activators	Combination Treatment	Tumor Types	Phase of Clinical Trials
Hydroxychloroquine (HCQ)	Inhibitor	Docetaxel	Metastatic Prostate Cancer	Phase2
HCQ	Inhibitor	Gemcitabine and Docetaxel	Recurrent or Refractory Osteosarcoma	Phase2
HCQ	Inhibitor	Dabrafenib and Trametinib	Melanoma	Phase2
HCQ	Inhibitor	Sirolimus or Vorinostat	Advanced Cancer	Phase1
HCQ	Inhibitor	Ixabepilone	Breast Cancer	Phase2
HCQ	Inhibitor	Mitoxantrone and Etoposid	Relapsed Acute Myelogenous Leukemia	Phase1
CQ	Inhibitor	Radiotherapy with daily temozolomide	Glioblastoma (GBM)	Phase1
aspirin (ASA)	Activator	Metformin (MET)	Colorectal Cancer	Phase2

* The data originated from: <https://clinicaltrials.gov>

Πίνακας 4**Abbreviations**

3-MA: 3-methyladenine; AMPK: 5' AMP-activated protein kinase; APC: Antigen-presenting cell; ASA: Aspirin; ATG: Autophagy-related genes; CQ: Chloroquine; CSF1: Colony-stimulating factor 1; CTL: Cytotoxic T lymphocyte;

DAMPs: Damage-associated molecular patterns; Dapk: Death-associated protein kinase; DEDD: Domain-containing DNA-binding protein; DRAM1: DNA damage-regulated autophagy modulator 1; Dribbles: Tumor-derived

autophagosomes; EMT: Epithelial-to-mesenchymal transition; FasL: Fas ligand; fMLP: Formyl-Met-Leu-Phe; FR α : Folate receptor alpha; GCN2: General control nonderepressible 2; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor; HCQ: Hydroxychloroquine; HDIL-2: High-dose IL-2; HIF-1 α : Hypoxiainducible factor 1 α ; HMGB1: High mobility group box 1; IDO: Indoleamine 2, 3 dioxygenase; IP3Rs: Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors; IRF8: Interferon regulatory factor 8; ITPR1: Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, type I; JNK: c-Jun N-terminal kinases; LAP: Liver-enriched activator protein; LPS: Ligand lipopolysaccharide; MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells; MMP9: Matrix metalloproteinase-9; MPR: Mannose-6-phosphate receptor; Mtb: Mycobacterium tuberculosis; mTORC1: Mammalian target of rapamycin 1; NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;

NETs: Neutrophil extracellular traps; NF- κ B: Nuclear factor kappa B; NLRs: Nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors; NRF2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; OSM: Oncostatin M; OxLDL: Oxidized low-density lipoprotein; p38-MAPK: Mitogen-activated protein kinase; Parkin: PARK2; PI3K: Phospholipids inositol triphosphatekinase; PTEN: Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome ten; ROS: Reactive oxygen species; SLiPs: Short-lived proteins; SPIO: Superparamagnetic iron oxide; SQSTM1: Sequestosome 1; STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1; TAM: Tumor-associated macrophage; TAMs: Tumor-associated macrophages; TLRs: Toll-like receptors; TRAIL: Tumor necrosis-like apoptosisinducing ligand; TRIF: Toll-IL-1 receptor (TIR) domain-containing adapter-inducing IFN; Trp: Tryptophan; UPS: Ubiquitin proteasome system; VMP1: Vacuole

REFERENCES

- Viry E, Paggetti J, Baginska J, et al. Autophagy: an adaptive metabolic response to stress shaping the antitumor immunity. *Biochem Pharmacol.* 2014;92(1):31–42.
- Wang S, Xia P, Rehm M, et al. Autophagy and cell reprogramming. *Cellular and molecular life sciences.* *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(9):1699–713.
- Feng Y, He D, Yao Z, et al. The machinery of macroautophagy. *Cell Res.* 2014;24(1):24–41.
- Fitzwalter BE, Thorburn A. Recent insights into cell death and autophagy. *FEBS J.* 2015;282(22):4279–88.
- Honscheid P, Datta K, Muders MH. Autophagy: detection, regulation and its role in cancer and therapy response. *Int J Radiat Biol.* 2014;90(8):628–35.
- Plaza-Zabala A, Sierra-Torre V, Sierra A. Autophagy and microglia: novel Partners in Neurodegeneration and Aging. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
- Rockel JS, Kapoor M. Autophagy: controlling cell fate in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(9):517–31.
- Wang D, Yu W, Liu Y, et al. Roles of autophagy in ischemic heart diseases and the modulatory effects of Chinese herbal medicine. *AM J Chinese Med.* 2017;45(7):1401–19.
- Schreiber KH, Ortiz D, Academia EC, et al. Rapamycin-mediated mTORC2 inhibition is determined by the relative expression of FK506-binding proteins. *Aging Cell.* 2015;14(2):265–73.
- Laplanche M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149(2):274–93.
- Lv Q, Hua F, Hu ZW. DEDD, a novel tumor repressor, reverses epithelial-mesenchymal transition by activating selective autophagy. *Autophagy.* 2012;8(11):1675–6.
- Catalano M, D'Alessandro G, Lepore F, et al. Autophagy induction impairs migration and invasion by reversing EMT in glioblastoma cells. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1612–25.
- Cheong H. Integrating autophagy and metabolism in cancer. *Arch Pharm Res.* 2015;38(3):358–71.
- Harris J. Autophagy and cytokines. *Cytokine.* 2011;56(2):140–4.

15. Li CJ, Liao WT, Wu MY, et al. New insights into the role of autophagy in tumor immune microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7).
16. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011; 27:107–32.
17. Suzuki SW, Yamamoto H, Oikawa Y, et al. Atg13 HORMA domain recruits Atg9 vesicles during autophagosome formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(11):3350–5.
18. Jain MV, Paczulla AM, Klönisch T, et al. Interconnections between apoptotic, autophagic and necrotic pathways: implications for cancer therapy development. *J Cell Mol Med.* 2013;17(1):12–29.
19. Czarny P, Pawlowska E, Bialkowska-Warzecha J, et al. Autophagy in DNA damage response. *Int J Mol Sci.* 2015;16(2):2641–62.
20. Zhou ZW, Li XX, He ZX, et al. Induction of apoptosis and autophagy via sirtuin1- and PI3K/Akt/mTOR-mediated pathways by plumbagin in human prostate cancer cells. *Drug Des, Devel Ther.* 2015; 9:1511–54.
21. Cagnol S, Chambard JC. ERK and cell death: mechanisms of ERK-induced cell death—apoptosis, autophagy and senescence. *FEBS J.* 2010;277(1):2–21.
22. Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(12):928–42.
23. Zhou YY, Li Y, Jiang WQ, et al. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway. *Biosci Rep.* 2015;35(3).
24. Zhong L, Shu W, Dai W, et al. Reactive oxygen species-mediated c-Jun NH2 terminal kinase activation contributes to hepatitis B virus X protein-induced autophagy via regulation of the Beclin-1/Bcl-2 interaction. *J Virol.* 2017; 91(15).
25. Yang J, Yao S. JNK-Bcl-2/Bcl-xL-Bax/Bak pathway mediates the crosstalk between Matrine-induced autophagy and apoptosis via interplay with Beclin 1. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25744–58.
26. Kania E, Roest G, Vervliet T, et al. IP3 receptor-mediated calcium signalling and its role in autophagy in cancer. *Front Oncol.* 2017; 7:140.
27. Fedorenko OA, Popugaeva E, Enomoto M, et al. Intracellular calcium channels: inositol-1,4,5-trisphosphate receptors. *Eur J Pharmacol.* 2014; 739:39–48.
28. Van Petegem F. Ryanodine receptors: allosteric ion channel giants. *J Mol Biol.* 2015;427(1):31–53.
29. Wang Q, Huang L, Yue J. Oxidative stress activates the TRPM2-ca(2+)-CaMKII β signaling loop to induce cell death in cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1864(6):957–67.
30. Sahni S, Merlot AM, Krishan S, et al. Gene of the month: BECN1. *J Clin Pathol.* 2014;67(8):656–60.
31. Laddha SV, Ganesan S, Chan CS, et al. Mutational landscape of the essential autophagy gene BECN1 in human cancers. *Mol Cancer Res.* 2014;12(4):485–90.
32. Gong Y, Zack TI, Morris LG, et al. Pan-cancer genetic analysis identifies PARK2 as a master regulator of G1/S cyclins. *Nat Genet.* 2014;46(6):588–94.
33. Moscat J, Diaz-Meco MT. p62: a versatile multitasker takes on cancer. *Trends Biochem Sci.* 2012;37(6):230–6.
34. Sun K, Xu L, Jing Y, et al. Autophagy-deficient Kupffer cells promote tumorigenesis by enhancing mtROS-NF- κ B-IL1 α /beta-dependent inflammation and fibrosis during the preneoplastic stage of hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett.* 2017; 388:198–207.
35. Yang A, Rajeshkumar NV, Wang X, et al. Autophagy is critical for pancreatic tumor growth and progression in tumors with p53 alterations. *Cancer Discov.* 2014;4(8):905–13.
36. Dimberg LY, Anderson CK, Camidge R, et al. On the TRAIL to successful cancer therapy? Predicting and counteracting resistance against TRAIL-based therapeutics. *Oncogene.* 2013;32(11):1341–50.
37. Thorburn A, Thamm DH, Gustafson DL. Autophagy and cancer therapy. *Mol Pharmacol.* 2014;85(6):830–8.
38. Lee DH, Nam YJ, Kim YJ, et al. Rotundarpene prevents TRAIL-induced apoptosis in human keratinocytes by suppressing the caspase-8- and bid pathways and the mitochondrial pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2014;387(12):1209–19.
39. White E, Mehnert JM, Chan CS. Autophagy, metabolism, and Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(22):5037–46.

40. Guo JY, Xia B, White E. Autophagy-mediated tumor promotion. *Cell*. 2013; 155(6):1216–9.
41. Rosenfeldt MT, O'Prey J, Morton JP, et al. p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development. *Nature*. 2013;504(7479):296–300.
42. Rao S, Tortola L, Perlot T, et al. A dual role for autophagy in a murine model of lung cancer. *Nat Commun*. 2014; 5:3056.
43. Li YY, Lam SK, Mak JC, et al. Erlotinib-induced autophagy in epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;81(3):354–61.
44. Pan H, Chen L, Xu Y, et al. Autophagy-associated immune responses and cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(16):21235–46.
45. Fang L, Wu HM, Ding PS, et al. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264.7 cells. *Cell Signal*. 2014;26(4):806–14.
46. Lu Z, Xie D, Chen Y, et al. TLR2 mediates autophagy through ERK signalling pathway in *mycoplasma gallisepticum*-infected RAW264.7 cells. *Mol Immunol*. 2017; 87:161–70.
47. Delgado MA, Elmaoued RA, Davis AS, et al. Toll-like receptors control autophagy. *EMBO J*. 2008;27(7):1110–21.
48. Xu Y, Jagannath C, Liu XD, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity. *Immunity*. 2007;27(1):135–44.
49. Zhan Z, Xie X, Cao H, et al. Autophagy facilitates TLR4- and TLR3-triggered migration and invasion of lung cancer cells through the promotion of TRAF6 ubiquitination. *Autophagy*. 2014;10(2):257–68.
50. van der Vaart M, Korbee CJ, Lamers GE, Tengeler AC, Hosseini R, Haks MC, Ottenhoff TH, Spaank HP, Meijer AH. The DNA damage-regulated autophagy modulator DRAM1 links mycobacterial recognition via TLR-MYD88 to autophagic defense. *Cell Host Microbe*. 2014;15(6):753–67.
51. Lupfer C, Kanneganti TD. The expanding role of NLRs in antiviral immunity. *Immunol Rev*. 2013;255(1):13–24.
52. Carneiro LA, Travassos LH. The interplay between NLRs and autophagy in immunity and inflammation. *Front Immunol*. 2013; 4:361.
53. Sorbara MT, Ellison LK, Ramjeet M, et al. The protein ATG16L1 suppresses inflammatory cytokines induced by the intracellular sensors Nod1 and Nod2 in an autophagy-independent manner. *Immunity*. 2013;39(5):858–73.
54. Oh JE, Lee HK. Autophagy as an innate immune modulator. *Immune Netw*. 2013;13(1):1–9.
55. Selvanantham T, Escalante NK, Cruz Tleugabulova M, et al. Nod1 and Nod2 enhance TLR-mediated invariant NKT cell activation during bacterial infection. *J Immunol*. 2013;191(11):5646–54.
56. Ozbayer C, Kurt H, Bayramoglu A, et al. The role of NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genetic variations in lung cancer risk. *Inflamm Res*. 2015; 64(10):775–9.
57. Gupta M, Shin DM, Ramakrishna L, et al. IRF8 directs stress-induced autophagy in macrophages and promotes clearance of *listeria monocytogenes*. *Nat Commun*. 2015; 6:6379.
58. Zhong Z, Sanchez-Lopez E, Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing Cancer and its treatment. *Cell*. 2016; 166(2):288–98.
59. Randow F, Munz C. Autophagy in the regulation of pathogen replication and adaptive immunity. *Trends Immunol*. 2012;33(10):475–87.
60. Munz C. Autophagy beyond intracellular MHC class II antigen presentation. *Trends Immunol*. 2016;37(11):755–63.
61. Saini NK, Baena A, Ng TW, et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by mycobacterium tuberculosis PE_PGRS47. *Nat Microbiol*. 2016;1(9):16133.
62. Li Y, Hahn T, Garrison K, et al. The vitamin E analogue alpha-TEA stimulates tumor autophagy and enhances antigen cross-presentation. *Cancer Res*. 2012;72(14):3535–45.
63. Hahn T, Akporiaye ET. Alpha-TEA as a stimulator of tumor autophagy and enhancer of antigen cross-presentation. *Autophagy*. 2013;9(3):429–31.
64. Sena LA, Li S, Jairaman A, et al. Mitochondria are required for antitumor specific T cell activation through

- reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013;38(2):225–36.
65. Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–41.
 66. Botbol Y, Patel B, Macian F. Common gamma-chain cytokine signaling is required for macroautophagy induction during CD4+ T-cell activation. *Autophagy*. 2015;11(10):1864–77.
 67. Hubbard VM, Valdor R, Patel B, et al. Macroautophagy regulates energy metabolism during effector T cell activation. *J Immunol*. 2010;185(12): 7349–57.
 68. Jia W, He MX, McLeod IX, et al. Autophagy regulates T lymphocyte proliferation through selective degradation of the cell-cycle inhibitor CDKN1B/p27Kip1. *Autophagy*. 2015;11(12):2335–45.
 69. Pua HH, Guo J, Komatsu M, et al. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes. *J Immunol*. 2009;182(7):4046–55.
 70. Kovacs JR, Li C, Yang Q, et al. Autophagy promotes T-cell survival through degradation of proteins of the cell death machinery. *Cell Death Differ*. 2012; 19(1):144–52.
 71. Sowell RT, Rogozinska M, Nelson CE, et al. Cutting edge: generation of effector cells that localize to mucosal tissues and form resident memory CD8 T cells is controlled by mTOR. *J Immunol*. 2014;193(5):2067–71.
 72. Bronietzki AW, Schuster M, Schmitz I. Autophagy in T-cell development, activation and differentiation. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(1):25–34.
 73. Xu X, Araki K, Li S, et al. Autophagy is essential for effector CD8(+) T cell survival and memory formation. *Nat Immunol*. 2014;15(12):1152–61.
 74. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets. *J Immunol*. 2011;186(6):3299–303.
 75. Delgoffe GM, Pollizzi KN, Waickman AT, et al. The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. *Nat Immunol*. 2011;12(4):295–303.
 76. Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J Exp Med*. 2011;208(7):1367–76.
 77. Garg AD, Dudek AM, Agostinis P. Autophagy-dependent suppression of cancer immunogenicity and effector mechanisms of innate and adaptive immunity. *Oncoimmunology*. 2013;2(10): e26260.
 78. Matsuzawa T, Kim BH, Shenoy AR, et al. IFN-gamma elicits macrophage autophagy via the p38 MAPK signaling pathway. *J Immunol*. 2012; 189(2):813–8.
 79. Kumar P. IFN-gamma-producing CD4(+) T lymphocytes: the double-edged swords in tuberculosis. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):21.
 80. Rovetta AI, Pena D, Hernandez Del Pino RE, et al. IFN-gamma-mediated immune responses enhance autophagy against mycobacterium tuberculosis antigens in patients with active tuberculosis. *Autophagy*. 2014;10(12):2109–21.
 81. Ghadimi D, de Vrese M, Heller KJ, et al. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN-gamma) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to mycobacterium tuberculosis antigen. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(6):694–706.
 82. Li WL, Xiong LX, Shi XY, et al. IKKbeta/NFkappaBp65 activated by interleukin-13 targets the autophagy-related genes LC3B and beclin 1 in fibroblasts co-cultured with breast cancer cells. *Exp Ther Med*. 2016;11(4): 1259–64.
 83. Xia F, Deng C, Jiang Y, et al. IL4 (interleukin 4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma. *Autophagy*. 2018;14(3):450–64.
 84. Wang S, Xia P, Huang G, et al. FoxO1-mediated autophagy is required for NK cell development and innate immunity. *Nat Commun*. 2016; 7:11023.
 85. Salio M, Puleston DJ, Mathan TS, et al. Essential role for autophagy during invariant NKT cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(52): E5678–87.
 86. Pei B, Zhao M, Miller BC, et al. Invariant NKT cells require autophagy to coordinate

- proliferation and survival signals during differentiation. *J Immunol.* 2015;194(12):5872–84.
87. Buchser WJ, Laskow TC, Pavlik PJ, et al. Cell-mediated autophagy promotes cancer cell survival. *Cancer Res.* 2012;72(12):2970–9.
 88. Wei J, Long L, Yang K, et al. Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis. *Nat Immunol.* 2016;17(3):277–85.
 89. Zeng H, Yang K, Cloer C, et al. mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T(reg)-cell function. *Nature.* 2013; 499(7459):485–90.
 90. Rao S, Yang H, Penninger JM, et al. Autophagy in non-small cell lung carcinogenesis: a positive regulator of antitumor immunosurveillance. *Autophagy.* 2014;10(3):529–31.
 91. Ren T, Dong W, Takahashi Y, et al. HTLV-2 tax immortalizes human CD4+ memory T lymphocytes by oncogenic activation and dysregulation of autophagy. *J Biol Chem.* 2012;287(41):34683–93.
 92. Chen L, Liu D, Zhang Y, et al. Foxp3-dependent transformation of human primary CD4+ T lymphocytes by the retroviral protein tax. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;466(3):523–9.
 93. Parekh VV, Wu L, Boyd KL, et al. Impaired autophagy, defective T cell homeostasis, and a wasting syndrome in mice with a T cell-specific deletion of Vps34. *J Immunol.* 2013;190(10):5086–101.
 94. Arnold J, Murera D, Arbogast F, et al. Autophagy is dispensable for B-cell development but essential for humoral autoimmune responses. *Cell Death Differ.* 2016;23(5):853–64.
 95. Zhou M, Li W, Wen Z, et al. Macrophages enhance tumor-derived autophagosomes (DRibbles)-induced B cells activation by TLR4/MyD88 and CD40/CD40L. *Exp Cell Res.* 2015;331(2):320–30.
 96. Fribourg M, Ni J, Nina Papavasiliou F, et al. Allospecific memory B cell responses are dependent on autophagy. *Am J Transplant.* 2018;18(1):102–12.
 97. Alissafi T, Banos A, Boon L, et al. Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2789–804.
 98. Liu E, Van Grol J, Subauste CS. Atg5 but not Atg7 in dendritic cells enhances IL-2 and IFN-gamma production by toxoplasma gondii-reactive CD4+ T cells. *Microbes Infect.* 2015;17(4):275–84.
 99. Seto S, Tsujimura K, Horii T, et al. Autophagy adaptor protein p62/SQSTM1 and autophagy-related gene Atg5 mediate autophagosome formation in response to mycobacterium tuberculosis infection in dendritic cells. *PLoS One.* 2013;8(12):e86017.
 100. Lee HK, Mattei LM, Steinberg BE, et al. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells. *Immunity.* 2010;32(2):227–39.
 101. Chen P, Cescon M, Bonaldo P. Autophagy mediated regulation of macrophages and its applications for cancer. *Autophagy.* 2014;10(2): 192–200.
 102. Jacquet A, Obba S, Solary E, et al. Proper macrophagic differentiation requires both autophagy and caspase activation. *Autophagy.* 2012;8(7): 1141–3.
 103. Zhang Y, Morgan MJ, Chen K, et al. Induction of autophagy is essential for monocyte-macrophage differentiation. *Blood.* 2012;119(12):2895–905.
 104. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol.* 2013;229(2):176–85.
 105. Liu K, Zhao E, Ilyas G, et al. Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization. *Autophagy.* 2015;11(2):271–84.
 106. Li N, Qin J, Lan L, et al. PTEN inhibits macrophage polarization from M1 to M2 through CCL2 and VEGF-A reduction and NHERF-1 synergism. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(2):297–306.
 107. Rozman S, Yousefi S, Oberson K, et al. The generation of neutrophils in the bone marrow is controlled by autophagy. *Cell Death Differ.* 2015;22(3):445–56.
 108. Bhattacharya A, Wei Q, Shin JN, et al. Autophagy is required for neutrophil-mediated inflammation. *Cell Rep.* 2015;12(11):1731–9.
 109. Itakura A, McCarty OJ. Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation

- of autophagy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;305(3):C348–54.
110. Li XF, Chen DP, Ouyang FZ, et al. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumorigenic effects of neutrophils in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015;62(1):131–9.
 111. Yang X, Yu DD, Yan F, et al. The role of autophagy induced by tumor microenvironment in different cells and stages of cancer. *Cell Biosci.* 2015; 5:14.
 112. Parker KH, Horn LA, Ostrand-Rosenberg S. High-mobility group box protein 1 promotes the survival of myeloid-derived suppressor cells by inducing autophagy. *J Leukoc Biol.* 2016;100(3):463–70.
 113. Li W, Tanikawa T, Kryczek I, et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triplenegative breast Cancer. *Cell Metab.* 2018;28(1):87–103 e106.
 114. De Veirman K, Menu E, Maes K, et al. Myeloid-derived suppressor cells induce multiple myeloma cell survival by activating the AMPK pathway. *Cancer Lett.* 2018; 442:233–41.
 115. Schauer IG, Zhang J, Xing Z, et al. Interleukin-1beta promotes ovarian tumorigenesis through a p53/NF-kappaB-mediated inflammatory response in stromal fibroblasts. *Neoplasia.* 2013;15(4):409–20.
 116. Castillo EF, Dekonenko A, Arko-Mensah J, et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(46): E3168–76.
 117. Jiang S, Dupont N, Castillo EF, et al. Secretory versus degradative autophagy: unconventional secretion of inflammatory mediators. *J Innate Immun.* 2013; 5(5):471–9.
 118. Lappas M. Caspase-1 activation is increased with human labour in foetal membranes and myometrium and mediates infection-induced interleukin-1beta secretion. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(2):189–201.
 119. Peral de Castro C, Jones SA, Ni Cheallaigh C, et al. Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion. *J Immunol.* 2012;189(8):4144–53.
 120. Warr MR, Binnewies M, Flach J, et al. FOXO3A directs a protective autophagy program in haematopoietic stem cells. *Nature.* 2013;494(7437):323–7.
 121. Schmeisser H, Bekisz J, Zoon KC. New function of type I IFN: induction of autophagy. *J Interf Cytokine Res.* 2014;34(2):71–8.
 122. Tu SP, Quante M, Bhagat G, et al. IFN-gamma inhibits gastric carcinogenesis by inducing epithelial cell autophagy and T-cell apoptosis. *Cancer Res.* 2011;71(12):4247–59.
 123. Sharma G, Dutta RK, Khan MA, et al. IL-27 inhibits IFN-gamma induced autophagy by concomitant induction of JAK/PI3 K/Akt/mTOR cascade and up-regulation of mcl-1 in mycobacterium tuberculosis H37Rv infected macrophages. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 55:335–47.
 124. Cho SH, Oh SY, Lane AP, et al. Regulation of nasal airway homeostasis and inflammation in mice by SHP-1 and Th2/Th1 signaling pathways. *PLoS One.* 2014;9(8): e103685.
 125. Li X, Li Y, Fang S, et al. Downregulation of autophagy-related gene ATG5 and GABARAP expression by IFN-lambda1 contributes to its anti-HCV activity in human hepatoma cells. *Antivir Res.* 2017; 140:83–94.
 126. Qin B, Zhou Z, He J, et al. IL-6 inhibits starvation-induced autophagy via the STAT3/Bcl-2 signaling pathway. *Sci Rep.* 2015; 5:15701.
 127. Dutta RK, Kathania M, Raje M, et al. IL-6 inhibits IFN-gamma induced autophagy in mycobacterium tuberculosis H37Rv infected macrophages. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(6):942–54.
 128. Linnemann AK, Blumer J, Marasco MR, Battiola TJ, Umhoefer HM, Han JY, Lamming DW, Davis DB. Interleukin 6 protects pancreatic beta cells from apoptosis by stimulation of autophagy. *FASEB J.* 2017;31(9):4140–52.
 129. Pettersen K, Andersen S, Degen S, et al. Cancer cachexia associates with a systemic autophagy-inducing activity mimicked by cancer cell-derived IL-6 trans-signaling. *Sci Rep.* 2017;7(1):2046.
 130. Luo MX, Wong SH, Chan MT, et al. Autophagy mediates HBx-induced nuclear factor-kappaB activation and release of IL-6,

- IL-8, and CXCL2 in hepatocytes. *J Cell Physiol.* 2015;230(10):2382–9.
131. Kang R, Tang D, Lotze MT, et al. Autophagy is required for IL-2-mediated fibroblast growth. *Exp Cell Res.* 2013;319(4):556–65.
 132. Liang X, De Vera ME, Buchser WJ, et al. Inhibiting systemic autophagy during interleukin 2 immunotherapy promotes long-term tumor regression. *Cancer Res.* 2012;72(11):2791–801.
 133. Li ML, Xu YZ, Lu WJ, et al. Chloroquine potentiates the anticancer effect of sunitinib on renal cell carcinoma by inhibiting autophagy and inducing apoptosis. *Oncol Lett.* 2018;15(3):2839–46.
 134. Lin Y, Kuang W, Wu B, et al. IL-12 induces autophagy in human breast cancer cells through AMPK and the PI3K/Akt pathway. *Mol Med Rep.* 2017; 16(4):4113–8.
 135. Santarelli R, Gonnella R, Di Giovenale G, et al. STAT3 activation by KSHV correlates with IL-10, IL-6 and IL-23 release and an autophagic block in dendritic cells. *Sci Rep.* 2014; 4:4241.
 136. Park HJ, Lee SJ, Kim SH, et al. IL-10 inhibits the starvation induced autophagy in macrophages via class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway. *Mol Immunol.* 2011;48(4):720–7.
 137. Kishore R, Krishnamurthy P, Garikipati VN, et al. Interleukin-10 inhibits chronic angiotensin II-induced pathological autophagy. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89(Pt B):203–13.
 138. Martin C, Espaillet MP, Santiago-Schwarz F. IL-10 restricts dendritic cell (DC) growth at the monocyte-to-monocyte-derived DC interface by disrupting anti-apoptotic and cytoprotective autophagic molecular machinery. *Immunol Res.* 2015;63(1–3):131–43.
 139. Zhao J, Sun Y, Shi P, et al. Celastrol ameliorates experimental colitis in IL-10 deficient mice via the up-regulation of autophagy. *Int Immunopharmacol.* 2015;26(1):221–8.
 140. Qi GM, Jia LX, Li YL, et al. Adiponectin suppresses angiotensin II-induced inflammation and cardiac fibrosis through activation of macrophage autophagy. *Endocrinology.* 2014;155(6):2254–65.
 141. Wang H, Wang Y, Li D, et al. VEGF inhibits the inflammation in spinal cord injury through activation of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;464(2):453–8.
 142. Wang MX, Cheng XY, Jin M, et al. TNF compromises lysosome acidification and reduces alpha-synuclein degradation via autophagy in dopaminergic cells. *Exp Neurol.* 2015; 271:112–21.
 143. Ullio C, Brunk UT, Urani C, et al. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells. *Autophagy.* 2015;11(12):2184–98.
 144. Pun NT, Subedi A, Kim MJ, et al. Globular adiponectin causes tolerance to LPS-induced TNF-alpha expression via autophagy induction in RAW 264.7 macrophages: involvement of SIRT1/FoxO3A Axis. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0124636.
 145. Wilson EB, El-Jawhari JJ, Neilson AL, et al. Human tumour immune evasion via TGF-beta blocks NK cell activation but not survival allowing therapeutic restoration of anti-tumour activity. *PLoS One.* 2011;6(9): e22842.
 146. Ding Y, Kim S, Lee SY, et al. Autophagy regulates TGF-beta expression and suppresses kidney fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2835–46.
 147. Zhang C, Zhang X, Xu R, et al. TGF-beta2 initiates autophagy via Smad and non-Smad pathway to promote glioma cells' invasion. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36(1):162.
 148. Suzuki HI, Kiyono K, Miyazono K. Regulation of autophagy by transforming growth factor-beta (TGF-beta) signaling. *Autophagy.* 2010;6(5):645–7.
 149. Zheng T, Xu C, Mao C, et al. Increased Interleukin-23 in Hashimoto's thyroiditis disease induces autophagy suppression and reactive oxygen species accumulation. *Front Immunol.* 2018; 9:96.
 150. McGaha TL, Huang L, Lemos H, et al. Amino acid catabolism: a pivotal regulator of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2012;249(1): 135–57.
 151. Folgiero V, Miele E, Carai A, et al. IDO1 involvement in mTOR pathway: a molecular mechanism of resistance to mTOR targeting

- in medulloblastoma. *Oncotarget*. 2016;7(33):52900–11.
152. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(8): 561–84.
 153. Metz R, Rust S, Duhadaway JB, et al. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: a novel IDO effector pathway targeted by D-1- methyl-tryptophan. *Oncoimmunology*. 2012;1(9):1460–8.
 154. McGaha TL. IDO-GCN2 and autophagy in inflammation. *Oncotarget*. 2015; 6(26):21771–2.
 155. Gupta S, Manicassamy S, Vasu C, et al. Differential requirement of PKC-theta in the development and function of natural regulatory T cells. *Mol Immunol*. 2008;46(2):213–24.
 156. Robainas M, Otano R, Bueno S, et al. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy. *Onco Targets Ther*. 2017; 10:1803–7.
 157. Maher CM, Thomas JD, Haas DA, et al. Small-molecule Sigma1 modulator induces Autophagic degradation of PD-L1. *Mol Cancer Res*. 2018;16(2): 243–55.
 158. Clark CA, Gupta HB, Curiel TJ. Tumor cell-intrinsic CD274/PD-L1: a novel metabolic balancing act with clinical potential. *Autophagy*. 2017;13(5):987–8.
 159. Tousif S, Singh Y, Prasad DV, et al. T cells from programmed Death-1 deficient mice respond poorly to mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS One*. 2011;6(5): e19864.
 160. Shukla SA, Bachireddy P, Schilling B, et al. Cancer-germline antigen expression discriminates clinical outcome to CTLA-4 blockade. *Cell*. 2018; 173(3):624–33 e628.
 161. Kato H, Perl A. Blockade of Treg cell differentiation and function by the Interleukin-21-mechanistic target of rapamycin Axis via suppression of autophagy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):427–38.
 162. Wen Y, Graybill WS, Previs RA, et al. Immunotherapy targeting folate receptor induces cell death associated with autophagy in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(2):448–59.
 163. Wen Y, Zand B, Ozpolat B, et al. Antagonism of tumoral prolactin receptor promotes autophagy-related cell death. *Cell Rep*. 2014;7(2):488–500.
 164. Antonioli L, Blandizzi C, Malavasi F, et al. Anti-CD73 immunotherapy: a viable way to reprogram the tumor microenvironment. *Oncoimmunology*. 2016;5(9): e1216292.
 165. Hay CM, Sult E, Huang Q, et al. Targeting CD73 in the tumor microenvironment with MEDI9447. *Oncoimmunology*. 2016;5(8): e1208875.
 166. Kim S, Ramakrishnan R, Lavilla-Alonso S, et al. Radiation-induced autophagy potentiates immunotherapy of cancer via up-regulation of mannose 6- phosphate receptor on tumor cells in mice. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(10):1009–21.
 167. Ramakrishnan R, Huang C, Cho HI, et al. Autophagy induced by conventional chemotherapy mediates tumor cell sensitivity to immunotherapy. *Cancer Res*. 2012;72(21):5483–93.
 168. Choi SH, Gonen A, Diehl CJ, et al. SYK regulates macrophage MHC-II expression via activation of autophagy in response to oxidized LDL. *Autophagy*. 2015;11(5):785–95.
 169. Shen T, Zhu W, Yang L, et al. Lactosylated N-alkyl polyethylenimine coated iron oxide nanoparticles induced autophagy in mouse dendritic cells. *Regen Biomater*. 2018;5(3):141–9.
 170. Lin SY, Hsieh SY, Fan YT, et al. Necroptosis promotes autophagy-dependent upregulation of DAMP and results in immunosurveillance. *Autophagy*. 2018;14(5):778–95.
 171. Twitty CG, Jensen SM, Hu HM, et al. Tumor-derived autophagosome vaccine: induction of cross-protective immune responses against short-lived proteins through a p62-dependent mechanism. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6467–81.
 172. Su H, Luo Q, Xie H, et al. Therapeutic antitumor efficacy of tumor-derived autophagosome (DRibble) vaccine on head and neck cancer. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10:1921–30.
 173. Dai Z, Huang J, Lei X, et al. Efficacy of an autophagy-targeted DNA vaccine against avian leukosis virus subgroup J. *Vaccine*. 2017;35(5):808–13.

174. Gabai VL, Shifrin VI. Feasibility analysis of p62 (SQSTM1)-encoding DNA vaccine as a novel cancer immunotherapy. *Int Rev Immunol.* 2014;33(5):375–82.
175. Noman MZ, Janji B, Berchem G, et al. Hypoxia-induced autophagy: a new player in cancer immunotherapy? *Autophagy.* 2012;8(4):704–6.
176. Teng Y, Ross JL, Cowell JK. The involvement of JAK-STAT3 in cell motility, invasion, and metastasis. *Jak-Stat.* 2014;3(1): e28086.
177. Lotze MT, Buchser WJ, Liang X. Blocking the interleukin 2 (IL2)-induced systemic autophagic syndrome promotes profound antitumor effects and limits toxicity. *Autophagy.* 2012;8(8):1264–6.
178. Li J, Yang D, Wang W, et al. Inhibition of autophagy by 3-MA enhances IL-24-induced apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015; 34:97.
179. Yang C, Shogren KL, Goyal R, et al. RNA-dependent protein kinase is essential for 2-methoxyestradiol-induced autophagy in osteosarcoma cells. *PLoS One.* 2013;8(3): e59406.
180. Pham DC, Chang YC, Lin SR, et al. FAK and S6K1 inhibitor, Neferine, dually induces autophagy and apoptosis in human neuroblastoma cells. *Molecules.* 2018;23(12).
181. Hahm ER, Sakao K, Singh SV. Honokiol activates reactive oxygen species-mediated cytoprotective autophagy in human prostate cancer cells. *Prostate.* 2014;74(12):1209–21.
182. Chung SJ, Nagaraju GP, Nagalingam A, et al. ADIPOQ/adiponectin induces cytotoxic autophagy in breast cancer cells through STK11/LKB1-mediated activation of the AMPK-ULK1 axis. *Autophagy.* 2017;13(8):1386–403.
183. Zhang P, Zheng Z, Ling L, et al. w09, a novel autophagy enhancer, induces autophagy-dependent cell apoptosis via activation of the EGFR-mediated RAS-RAF1-MAP2K-MAPK1/3 pathway. *Autophagy.* 2017;13(7):1093–112.
184. Sun L, Hu L, Cogdell D, et al. MIR506 induces autophagy-related cell death in pancreatic cancer cells by targeting the STAT3 pathway. *Autophagy.* 2017;13(4):703–14.
185. Gong K, Zhang Z, Chen Y, et al. Extracellular signal-regulated kinase, receptor interacting protein, and reactive oxygen species regulate shikonin-induced autophagy in human hepatocellular carcinoma. *Eur J Pharmacol.* 2014; 738:142–52.
186. Fan XJ, Wang Y, Wang L, et al. Salidroside induces apoptosis and autophagy in human colorectal cancer cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway. *Oncol Rep.* 2016;36(6):3559–67.
187. Li Q, Song XM, Ji YY, et al. The dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD8055 inhibits head and neck squamous cell carcinoma cell growth in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;440(4):701–6.
188. Wang Y, Zhang W, Lv Q, et al. The critical role of quercetin in autophagy and apoptosis in HeLa cells. *Tumor Biol.* 2016;37(1):925–9.
189. Lin YC, Lin JF, Wen SI, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit bladder cancer cell growth by targeting basal autophagy and enhancing apoptosis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(5):215–23.
190. Simone C. Signal-dependent control of autophagy and cell death in colorectal cancer cell: the role of the p38 pathway. *Autophagy.* 2007;3(5):468–71.
191. Zhao X, Fang Y, Yang Y, et al. Elaiophyllin, a novel autophagy inhibitor, exerts antitumor activity as a single agent in ovarian cancer cells. *Autophagy.* 2015;11(10):1849–63.
192. Zhao B, Shen C, Zheng Z, et al. Peiminine inhibits glioblastoma in vitro and in vivo through cell cycle arrest and Autophagic flux blocking. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(4):1566–83.
193. Papademetrio DL, Lompartia SL, Simunovich T, et al. Inhibition of survival pathways MAPK and NF-κB triggers apoptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma cells via suppression of autophagy. *Target Oncol.* 2016;11(2):183–95.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ: ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

¹N. Μπακάλης, ²N. Φιλιώτης, ³Π. Βαρούτσου, ⁴Π. Δεδέ, ⁵N. Γιαννούλης, ⁶B. Κολλιού

¹Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

²Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Magna Graecia, Ιταλία.

^{3,4}Νοσηλεύτρια

⁵Νοσηλεύτρια Π.Γ.Ν.Π. «Παναγία Η Βοήθεια», Πάτρα

⁶Νοσηλεύτρια, Προϊσταμένη Χειρουργείου, Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου.

BRAIN CANCER AND NEW METHODS OF TREATMENT: HOW THE HEALTH SCIENCES AFFECT

¹N. Bakalis, ²N. Filiotis, ³P. Varoutsou, ⁴P. Dede, ⁵N. Giannoulis. ⁶B. Koliou

¹Associate Professor, Department of Nursing, University of Patras

²Professor of Surgery, Department of Medicine, Magna Graecia University, Italy.

^{3,4}Nurse

⁵Nurse, University General Hospital of Patras "Rio", Patra

⁶Nurse, Charge Nurse Operating Theater, General Hospital of Korinthos

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος εγκεφάλου είναι μια κακοήθη ασθένεια που έχει πάρει μεγάλες διαστάσεις εξάπλωσης στις μέρες μας. Οι εγκεφαλικοί όγκοι χωρίζονται σε πρωτογενείς οι οποίοι εμφανίζονται ιδιοπαθώς και δευτεροπαθώς και δευτερογενείς που είναι μεταστάσεις καρκίνων από διαφορετικά όργανα.

Η κλινική ταξινόμηση ανάλογα με την τάση που έχουν οι όγκοι διάφορων παθολογικών τύπων αναπτύσσονται σε διάφορες θέσεις. Ενοχοποιούνται πολλά αίτια για την εμφάνισή του. Η διάγνωση του γίνεται με αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και βιοψία. Η θεραπεία του καρκίνου του εγκεφάλου όπως και σε άλλες κακοήθεις ασθένειες περιλαμβάνει τη χειρουργική την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία.

Σκοπός του άρθρου είναι να κάνουμε γνωστό τις νέες ελπιδοφόρες θεραπευτικές μεθόδους, τα νέα εμβόλια και τα νέα μηχανήματα συμβάλλοντας στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Συμπερασματικά καταλήγουμε ότι η πρόληψη είναι η καλύτερη θεραπεία για τον καρκίνο του εγκεφάλου εστιάζοντας περισσότερο στον περιορισμό χρήσης των κινητών τηλεφώνων ή στη χρήση τους κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος εγκεφάλου, επιστήμονες υγείας

ABSTRACT

The brain cancer is a malignant disease has been spread in large scale today. The brain is divided into primary tumors that appear idiopathos and defteropathos and secondary metastases are cancers of different organs.

Clinical classification according to the trend are various pathological types of tumors developed in various locations. Incriminated several causes for the appearance. The diagnosis is made by the computer tomography, MRI and biopsy. The treatment of brain cancer and other malignant diseases includes surgical radiotherapy and chemotherapy.

The purpose of our article is to make known new promising therapies, new vaccines and new machinery to help tackle cancer.

We conclude that prevention is the best treatment for brain cancer by focusing more on restricting the use of mobile phones or use them under certain conditions.

Key words: brain cancer, health professionals

1. Εισαγωγή

Ενας εγκεφαλικός όγκος, είναι οποιοσδήποτε ενδοκρανιακός όγκος που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη διαίρεση κυττάρων είτε μέσα στον εγκέφαλο ή μπορεί να εξαπλωθεί από κάποιον καρκίνο που εντοπίζεται σε άλλο μέρος του σώματος (μεταστατικοί όγκοι). Οι πρωτογενείς εγκεφαλικοί όγκοι στα παιδιά εντοπίζονται συνήθως στο οπίσθιο κρανιακό βόθριο και στους ενήλικες συνήθως εντοπίζονται στα εμπρόσθια εγκεφαλικά ημισφαίρια, παρόλο που μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε μέρος του εγκεφάλου¹. Στις ΗΠΑ το 2015 έχουν υπολογιστεί 43,800 καινούριες υποθέσεις εγκεφαλικών όγκων, στις οποίες οφειλόταν το 1.4 τις εκατό όλων των καρκίνων, το 2.4 τις εκατό όλων των θανάτων που οφείλονταν σε καρκίνο και 20-45 τις εκατό των παιδιατρικών καρκίνων².

2. Συχνότητα

Πρόσφατα στοιχεία από έρευνες, που έχουν διεξαχθεί στην Αμερική, δείχνουν ότι ο καρκίνος του εγκεφάλου είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου σε παιδιά κάτω των 15 ετών και σε ενήλικες μέχρι μέχρι 34 ετών, που πάσχουν από καρκίνο³. Εκτιμάται επίσης ότι κατά τη διάρκεια ενός έτους περισσότεροι από 100.000 άνθρωποι στις ΗΠΑ θα διαγνωσθεί ότι πάσχουν από πρωτογενή ή δευτερογενή όγκο του εγκεφάλου, ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί στο μέλλον⁴.

Το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα είναι ένας ταχέως αναπτυσσόμενος όγκος του κεντρικού νευρικού συστήματος, που συχνά εντοπίζεται στην παρεγκεφαλίδα. Είναι ο συχνότερος και πλέον θανατηφόρος τύπος κακοήθους γλοιώματος (καρκίνου του εγκεφάλου) με τον μέσο χρόνο επιβίωσης των ασθενών να κυμαίνεται μεταξύ 9 και 12 μήνες από την αρχική διάγνωση⁵. Παρά την εντατική θεραπεία -που συνίσταται σε χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία- σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κακόηθες γλοίωμα εμφανίζουν υποτροπή⁶.

3. Συμπτώματα

Τα συμπτώματα των όγκων του εγκεφάλου ποικίλλουν από την εμφάνιση πονοκεφάλων μέχρι και εγκεφαλικών επεισοδίων και πολλές φορές συγχέονται με άλλες νευρολογικές

διαταραχές. Τα παρακάτω συμπτώματα εγείρουν την υποψία για ύπαρξη όγκου του εγκεφάλου:

- ✚ Εικόνα "εγκεφαλικού επεισοδίου" ή επιληπτικής κρίσης.
- ✚ Απώλεια κινητικότητας ή/και αίσθησης στα χέρια ή τα πόδια (απότομη ή σταδιακή).
- ✚ Αστάθεια, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από πονοκέφαλο.
- ✚ Απώλεια όρασης σε ένα ή και στα δύο μάτια.
- ✚ Τροφικές διαταραχές, κυρίως στην παιδική ηλικία.
- ✚ Διπλωπία, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από πονοκέφαλο.
- ✚ Διαταραχές ακοής (εμβοές) με ή χωρίς ιλιγγούς.
- ✚ Δυσκολίες στην ομιλία με σταδιακή χειροτέρευση^{7,8,9}.

Παράλληλα τα ακόλουθα συμπτώματα, αν και δεν συνδέονται αναγκαστικά με την ύπαρξη όγκου στον εγκέφαλο, μπορεί να είναι ενδεικτικά της νόσου:

- ✚ Εμφάνιση ισχυρών πονοκεφάλων, οι οποίοι είναι πιο δυνατοί το πρωί παρά το απόγευμα ή ακόμα και πονοκέφαλοι, που συνοδεύονται από διπλωπία, αδυναμία και νωχελικότητα.
- ✚ Εμφάνιση αλλαγής στη συμπεριφορά, απώλεια μνήμης και έλλειψη αυτοσυγκέντρωσης.
- ✚ Στειρότητα ή αμηνόρροια (απότομη διακοπή της εμμηνου ρήσης).
- ✚ Εγκεφαλικό επεισόδιο⁸.

4. Κλινικές εκδηλώσεις στους διάφορους όγκους του εγκεφάλου

Για να γίνει πιο κατανοητή η κλινική διαγνωστική των όγκων η περιγραφή τους θα γίνει με βάση 6 κλινικά σύνδρομα. Η κλινική αυτή ταξινόμηση βασίζεται στην τάση που έχουν οι όγκοι διάφορων παθολογικών τύπων να αναπτύσσονται σε ορισμένες θέσεις. Στην κατηγορία αυτή έχουμε δύο ομάδες όγκων:

- Στην 1η ομάδα η ανάπτυξη του όγκου αρχίζει κοντά στο φλοιό με τάση να δίνει στα αρχικά στάδια επιληπτικές εκδηλώσεις¹⁰.
- Στη 2η ομάδα η ανάπτυξη του όγκου αρχίζει από το βάθος του ημισφαιρίου με τάση να δίνει στα

αρχικά στάδια συμπτώματα από έκπτωση λειτουργιών¹¹.

Αντιπροσωπευτικοί όγκοι στην 1η ομάδα είναι: α) οι μεταστατικοί όγκοι, στη σειρά ταχείας εξέλιξης κακοηθών όγκων, και β) τα μηνιγγιώματα, στη σειρά βραδείας εξέλιξης καλοηθών όγκων. Στη 2η ομάδα αντιπροσωπευτικοί όγκοι είναι: α) το πολύμορφο γλοιοβλάτωμα, στη σειρά της ταχείας εξέλιξης κακοηθών όγκων και β) το αστροκύτωμα, στη σειρά των βραδείας εξέλιξης, σχετικά καλοηθών όγκων¹⁰.

Τα σύνδρομα είναι:

1. το ημισφαιρικό σύνδρομο, με κύρια εκδήλωση την ημιπάρεση,
2. το αταξικό σύνδρομο, με κύρια εκδήλωση την παρεγκεφαλιδική αταξία,
3. το σύνδρομο με κύρια εκδήλωση την ενδοκρανιακή υπέρταση,
4. το σύνδρομο των κρανιακών νεύρων,
5. το σύνδρομο της τύφλωσης και
6. το σύνδρομο της κώφωσης¹¹.

4.1 Ψυχικές αντιδράσεις

Η Πρώτη φάση (όταν ο ασθενής μαθαίνει για τη νόσο του) χαρακτηρίζεται από άοριστη ανησυχία, που μπορεί να φτάσει μέχρι τον πανικό. Η Δεύτερη φάση (όταν το άτομο έχει συνειδητοποιήσει τη νόσο και οργανώνει την ψυχολογική του άμυνα) χαρακτηρίζεται από αρνητικές συναισθηματικές αντιδράσεις δηλ. άγχος, φόβο θανάτου και συχνότερη άρνηση της νόσου. Η Τρίτη φάση (όταν πλέον έχει παγιωθεί το σύστημα ψυχολογικής άμυνας) χαρακτηρίζεται είτε από θετική προσαρμογή στην πραγματικότητα, είτε ψυχολογικών επιπλοκών¹².

5. Αίτια

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα οι όγκοι του εγκεφάλου δεν συσχετίζονται με το κάπνισμα, μολονότι μεμονωμένες έρευνες έχουν δείξει συσχέτιση της επίπτωσης σε ενεργούς καπνιστές¹³. Η κατανάλωση παστού κρέατος ή ψαριών (cured) έχει φανεί σε μελέτες ότι αυξάνει τον κίνδυνο γλοιώματος και μηνιγγιώματος, πιθανόν μέσω μετατροπής των νιτροδών σε N-νιτροζαμίνες, ενώ σε σποραδικές μελέτες έχουν επισημανθεί ο προστατευτικός ρόλος των φρούτων και των λαχανικών στην ανάπτυξη του καρκίνου του εγκεφάλου¹⁴.

Το αλκοόλ δεν έχει συσχετισθεί αιτιολογικά με τους όγκους του εγκεφάλου, σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία¹³, σε αντίθεση με την ιονίζουσα ακτινοβολία που αποτελεί τον μοναδικό, επαρκώς τεκμηριωμένο, εξωγενή αιτιολογικό παράγοντα³. Είναι ασαφές κατά πόσο η έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας επάγει την ογκογένεση στον εγκέφαλο, αλλά με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα δεν θεωρείται ότι έχει σημαντική δράση στην ανάπτυξη/αιτιολογία του καρκίνου του εγκεφάλου στον γενικό πληθυσμό^{5,9}.

Η επαγγελματική έκθεση σε διάφορους παράγοντες και η ανάπτυξη καρκίνου του εγκεφάλου έχει διερευνηθεί και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εργαζόμενοι σε διυλιστήρια πετρελαίου, σε βιομηχανίες παραγωγής προϊόντων πετρελαίου, παραγωγής ζιζανιοκτόνων, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου⁸. Ειδικότερα η έκθεση σε Βινυλοχλωρίδιο και σε πολυχλωριωμένα διφαινυλια έχει φανεί σε μελέτες ότι προκαλεί μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεοπλασίας στον εγκέφαλο⁶. Επιπλέον η έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία ενέργειας έχει ασθενή συσχέτιση με τη νόσο σύμφωνα με σχετική μελέτη⁷.

Η μακροχρόνια έκθεση (>20 έτη) σε παραπροϊόντα χλωρίωσης του πόσιμου νερού, συμφωνά με πρόσφατη μελέτη, διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου¹⁵. Η χρήση κινητού τηλεφώνου, προκαλεί ανησυχίες για πρόκληση προβλημάτων υγείας. Το πρόβλημα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και της σχέσης της με την πρόκληση καρκίνου αποτελεί επίμαχο θέμα. Η αλματώδης αύξηση του αριθμού των κινητών τηλεφώνων που παρατηρείται παγκόσμια και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, δημιουργεί σοβαρές ανησυχίες για τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει στην υγεία των ανθρώπων τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

6. Διάγνωση

Παρόλο που δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα στους εγκεφαλικούς όγκους, η αργή ανάπτυξη νευρολογικών συμπτωμάτων και σημάδια αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, όσο και η επιληψία σε κάποιον ασθενή με αρνητικό ιατρικό ιστορικό επιληψίας θα πρέπει να δημιουργήσουν την υποψία για εγκεφαλικό όγκο. Η διάγνωση

συνήθως περιλαμβάνει μια πλήρη νευρολογική εξέταση, σύμφωνα με τα ευρήματα του ιατρού μπορεί να συστηθεί μια ή και παραπάνω από τις ακόλουθες εξετάσεις:

- Αξονική τομογραφία
- Μαγνητική τομογραφία
- Αγγειογράφημα
- Pet Scan
- Ακτινογραφία¹⁶

7. Τεκμηρίωση της διάγνωσης με βιοψία

Η άσκηση θεραπείας δίχως διάγνωση είναι επιστημονικώς μη αποδεκτή. Η λήψη βιοψίας με κλειστή μέθοδο (δια βελόνης) έχει απόλυτη ένδειξη σε περίπτωση που δεν πραγματοποιείται μια αρχική (ανοικτή) κρανιοτομία. Η λήψη βιοψίας με βελόνη δίχως τη χρήση στερεοτακτικού μηχανήματος, δηλαδή με ελεύθερο χειρισμό ήταν και σε μερικά μέρη εξακολουθεί να είναι ο αποδεκτός τρόπος για την επιβεβαίωση ιστολογικής διάγνωσης. Έχουν ανακοινωθεί σειρές με περιστατικά 15% θνησιμότητας (κυρίως από αιμορραγία) και από την άλλη η θετική διάγνωση είναι της συχνότητας 60-70% λόγω δειγμα- τοληπτικού λάθους¹⁷. Συχνά, το αποτέλεσμα πιστοποιεί μόνο οίδημα ή νέκρωση. Για τους λόγους αυτούς, η βιοψία με ελεύθερο χειρισμό (freehand) θα πρέπει να απορριφθεί.

Για μεγαλύτερη ακρίβεια, η βιοψία με χρήση βελόνης υπό ελεύθερο χειρισμό μπορεί να καθοδηγηθεί από υπέρηχο (U/S) ή αξονικό τομογράφο. Η διαδικασία απαιτεί μια μεγάλη κρανιακή οπή προσπέλασης για να χρησιμοποιηθεί η κεφαλή του μηχανήματος υπερήχων και η ακρίβεια είναι μικρότερη¹⁷. Η δεύτερη μέθοδος πρέπει να εκτελεσθεί στο χώρο του (CT) αξονικού τομογράφου υπό ιδανικές συνθήκες αποστείρωσης.

Οι στερεοτακτικές μέθοδοι αποτελούν τη χρυσή τομή στη μέθοδο της καθοδηγούμενης απεικονιστικής βιοψίας. Στην περίπτωση που τοποθετείται στερεοτακτική στεφάνη στο κρανίο του ασθενούς, η ακρίβεια κυμαίνεται 1 mm¹⁴. Η στερεοτακτική λήψη βιοψίας μπορεί να καθοδηγηθεί από CT, MRI και PET τομογραφίες.

Το PET επιτρέπει την πιο ακριβή επιλογή του ιστού που αντανάκλα το βαθμό κακοήθειας της βλάβης. Σε αντίθεση με τη βιοψία υπό ελεύθερο χειρισμό, η στερεοτακτική βιοψία δίνει θετικά αποτελέσματα σε 95% ή

περισσότερες περιπτώσεις και η νοσηρότητα κυμαίνεται 2-3%¹³.

Τελευταία, ολοένα και πιο συχνά γίνεται χρήση στερεοτακτικών μεθόδων με τη χρήση στεφάνης και νευροπλοήγησης. Οι τεχνικές αυτές παράγουν ένα τρισδιάστατο είδωλο του εγκεφάλου στο οποίο ο χειρουργός είναι σε θέση να δει την προσπέλαση της βελόνης βιοψίας σε πραγματικό χρόνο¹⁶. Η ακρίβεια είναι ελάχιστα μικρότερη από αυτή της στερεοταξίας με στεφάνη και η διαδικασία δεν εκτιμάται ταχύτερη ή με λιγότερες επιπλοκές. Τελικά, λόγω της απαιτούμενης χρήσης στεφάνης στο κρανίο μπορεί να προτιμηθεί όπου και όταν ο (δαπανηρός) εξοπλισμός είναι διαθέσιμος.

Η λήψη βιοψίας με ενδοσκοπική μέθοδο χρησιμοποιείται ευρέως όταν η βλάβη είναι πλησίον της επιφάνειας του κοιλιακού συστήματος¹⁵. Η τεχνική αυτή είναι ταχεία, εύκολη και ασφαλής αφού μπορεί να ληφθεί βιοψία της βλάβης υπό άμεσο οπτικό έλεγχο και με κατάλληλη αιμόσταση. Κρίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη σε όγκους της επίφυσης ή της ΙΙΙης κοιλίας με υδροκεφαλία όπου επιτρέπεται η ταυτόχρονη εκτέλεση κοιλιοστομίας της ΙΙΙης κοιλίας και η αποφυγή εμφύτευσης βαλβίδος για την αγωγή της υδροκεφαλίας¹⁷. Η ενδοσκοπική μέθοδος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί έσθθεν μεγάλων κύστεων και να καταστεί ορατή οποιαδήποτε εξωφυτική ανάπτυξη π.χ. επί της επιφάνειας του εγκεφαλικού στελέχους. Η ενδοσκοπική μέθοδος σε αντίθεση με την στερεοτακτική απαιτεί γενική αναισθησία.

Είναι πολύ πιθανό η ιστική βιοψία να αποδειχθεί μεγαλύτερης σημασίας μελλοντικά, σε σχέση με μια νέα ταξινόμηση των γλοιωμάτων. Ήδη είναι εφικτός ο καθορισμός του είδους της χημειοθεραπείας σύμφωνα με τον κυτταρικό έλεγχο. Είναι πολύ πιθανό σύντομα να ελέγχεται η κυτταρική ευαισθησία χημειοθεραπευτικών σχημάτων μέσω κυτταρικών καλλιεργειών.

Συμπερασματικά, πρέπει να αναφερθεί ότι η ανοικτή επέμβαση με κρανιοτομία δίνει μια πιο πειστική ιστολογική διάγνωση. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι τα γλοιώματα συχνά δίνουν διαφορετικές ιστολογικές εικόνες σε διαφορετικές περιοχές του όγκου. Το γεγονός αυτό δίνει έμφαση στην άποψη ότι απλή βιοψία με βελόνη ίσως να μην είναι αντιπροσωπευτική για τους σκοπούς της ταξινόμησης¹⁸.

8. Θεραπεία

Οι κακοήθεις εγκεφαλικοί όγκοι αποτελούν ένα πολύπλοκο και δύσκολο θεραπευτικό πρόβλημα. Παρά την αξιόλογη βελτίωση της αντιμετώπισης και των ποσοστών ίασης για πολλούς άλλους καρκίνους που έχουν επιτευχθεί κατά τα τελευταία 30 χρόνια, για τους καρκίνους του εγκεφάλου δυστυχώς δεν έχει παρατηρηθεί ανάλογη πρόοδος.

Οι δυσκολίες στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των εγκεφαλικών όγκων οφείλονται σε πολλούς παράγοντες. Αρχικά μέσα στον εγκέφαλο αναπτύσσονται πολλών ειδών όγκοι με διαφορετική ιστολογική μορφή. Ο τρόπος και η ταχύτητα ανάπτυξης είναι διαφορετικός για κάθε μορφή. Η μεγάλη ετερομορφία που χαρακτηρίζει τους εγκεφαλικούς όγκους παρατηρείται ακόμη και μέσα σε οντότητες της ίδιας ιστολογικής κατηγορίας. Το γεγονός αυτό αυξάνει την δυσκολία αξιολόγησης τους και σε αρκετές περιπτώσεις τη δυναμική εξέλιξή τους. Η ιατρική σήμερα διαθέτει βασικά 3 κύρια όπλα εναντίον των όγκων του εγκεφάλου:

- ❖ Τη χειρουργική
- ❖ Την ακτινοθεραπεία
- ❖ Τη χημειοθεραπεία

8.1 Εμβόλια κατά του καρκίνου του εγκεφάλου

Το αμερικανικό εργαστήριο Northwest Biotherapeutics ανακοίνωσε ότι έλαβε την άδεια να διαθέσει στην ελβετική αγορά το πρώτο εμβόλιο κατά του καρκίνου του εγκεφάλου. Το ελβετικό ινστιτούτο δημόσιας υγείας έδωσε το "πράσινο φως" για την κυκλοφορία του "DCVax-Brain", που παρασκευάστηκε τις Ηνωμένες Πολιτείες και θα τεθεί στη διάθεση των ασθενών σε ορισμένα κέντρα υγείας στην Ελβετία, σύμφωνα με την ανακοίνωση, από το τρίτο τρίμηνο του 2017¹⁹. Το εμβόλιο της αμερικανικής εταιρείας Avant immunotherapies inc. δοκιμάστηκε σε 23 ασθενείς που είχαν ήδη υποβληθεί σε επέμβαση για την αντιμετώπιση του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Επέζησαν κατά μέσο όρο 33 μήνες, συγκριτικά με μόλις 14 μήνες για τους ασθενείς που ακολουθούν τη στάνταρτ χημειοθεραπεία²⁰.

8.2 Νέα φάρμακα

Ένα από τα νέα φάρμακα για τη θεραπεία της πιο διαδεδομένης μορφής καρκίνου του

καρκίνου του εγκεφάλου ενέκρινε η αμερικανική οργάνωση τροφίμων και φαρμάκων (FDA). Πρόκειται για το φάρμακο "Gliadel", το πρώτο για την καταπολέμηση των κακοηθών όγκων του εγκεφάλου, που παρασκευάστηκε από τον γαλλικό όμιλο 'Phone-Poulenc Roner" σε συνεργασία με τον αμερικανικό "Guilford"²¹. Το "Gliadel" χορηγείται τη στιγμή της αφαίρεσης του κακοήθους όγκου του εγκεφάλου, διοχετεύεται απευθείας στο κενό που δημιουργείται από τη χειρουργική επέμβαση και λαμβάνεται σε ισχυρές δόσεις χημειοθεραπείας με επίκεντρο το σημείο του όγκου επί μακρά χρονική περίοδο. Σύμφωνα με στοιχεία μελέτης που εκπονήθηκε στη Βόρεια Αμερική σε 222 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση για την αφαίρεση κακοήθους όγκου του εγκεφάλου, το "ποσοστό" επιβίωσης ήταν 60% στα άτομα που ακολούθησαν αγωγή με το "Gliadel"²¹. Δεύτερη σχετική μελέτη στην Ευρώπη επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα αυτά επισημαίνοντας ότι στα άτομα που χορηγήθηκε το φάρμακο, το ποσοστό επιβίωσης έφθασε το 63%²¹.

8.3 Νέοι ελπιδοφόροι θεραπευτικοί μέθοδοι

Πρωτεΐνη που μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη των όγκων στον πιο συνηθισμένο καρκίνο του εγκεφάλου ανακάλυψε ομάδα επιστημόνων από την Ιταλία, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία²². Αυτό που κατάφεραν οι επιστήμονες είναι να συγκρατήσουν την ανάπτυξη των εγκεφαλικών κακοηθών όγκων σε τρωκτικά, στο εργαστήριο, εγχύοντας μια πρωτεΐνη στον εγκέφαλο τους. Η ελπίδα όλων είναι ότι η μελέτη αυτή θα ανοίξει δρόμους για νέα θεραπευτική μέθοδο του γλοιοβλαστώματος.

Η Ογκομετρική Θεραπεία, Tomotherapy (10-15 λεπτά) & RapidArc TM (μικρότερη από 2 λεπτά) είναι μια καινοτόμος - πρωτοποριακή μέθοδος ακτινοθεραπείας και πράγματι ανατρέπει τα μέχρι σήμερα δεδομένα, καθώς μέσα στο ίδιο μηχάνημα υπάρχει γραμμικός επιταχυντής και αξονικός τομογράφος. Η ογκομετρική θεραπεία, είναι μια από τις τελευταίες τεχνικές εφευρέσεις στο χώρο της ακτινοθεραπείας, καθώς συνδυάζει μέσα στο ίδιο μηχάνημα γραμμικό επιταχυντή ηλεκτρονίων και φωτονίων, που περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή και σύστημα απεικόνισης IGRT, με τομές αξονικής

τομογραφίας, του οποίου οι απεικονίσεις επιτρέπουν την ακτινοβολία με ακρίβεια μικρότερη του χιλιοστού²³. Η νέα τεχνική υπόσχεται υψηλότερους ρυθμούς ίασης ασθενών με καρκίνο, περισσότερους ασθενείς προς θεραπεία (μείωση σε λίστες αναμονής) και μείωση της πιθανότητας της κίνησης (αλλαγή θέσης) του ασθενούς κατά την θεραπεία.

8.4 Νέα μηχανήματα – συσκευές

Η νευροπλοήγηση είναι ένα σύστημα υπολογιστή που δημιουργεί ένα τρισδιάστατο μοντέλο του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων του όγκου και των αγγείων, σε πραγματικό χρόνο, σε μια οθόνη κοντά στο κεφάλι του ασθενούς. Η θέση των χειρουργικών εργαλείων προβάλλονται στην οθόνη του Η/Υ, προκειμένου να μπορεί ο χειρουργός να βλέπει το σημείο που χειρουργεί και να διενεργεί μια τομή με απόλυτη ακρίβεια, ώστε να αποφεύγεται η βλάβη σε άλλες δομές²⁴.

Το ρομποτικά καθοδηγούμενο μικροσκόπιο δίνει τη δυνατότητα στο χειρουργό να δει με τρισδιάστατη απεικόνιση, μέσω των φακών του μικροσκοπίου ακόμη και από την επιφάνεια του εγκεφάλου, πού ακριβώς βρίσκεται ο όγκος. Επιπλέον, η εικόνα έχει ενημερωθεί, ώστε να δείχνει τον όγκο σε κάθε επιλεγμένο βάθος μέσω μιας σύνδεσης μεταξύ του ρομποτικού συστήματος λείζερ αυτόματης εστίασης του μικροσκοπίου και του συστήματος πλοήγησης του υπολογιστή²⁴.

8.5 Βιολογικές Θεραπείες

Ο καθηγητής νευροχειρουργικής Antony Van den Pol και η ομάδα του από το πανεπιστήμιο του Yale, έκαναν το εξής: μεταμόσχευσαν καρκινικό ιστό από ανθρώπινο όγκο σε ποντίκι και κατόπιν χορήγησαν στο ποντίκι έναν ιό (ιό της φυσαλιδώδους στοματίτιδας) τον οποίο κατασκεύασαν στο εργαστήριο (τροποποιημένος). Μόλις τρεις μέρες μετά την χορήγηση του ιού ο όγκος ήταν μολυσμένος εξ' ολοκλήρου με τον ιό, και τα καρκινικά κύτταρα άρχισαν να πεθαίνουν²⁵.

Αυτό ουσιαστικά καταδεικνύει ότι ειδικά τροποποιημένοι ιοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν και να έχουν αποτελέσματα έναντι όγκων του εγκεφάλου²⁵ (τουλάχιστον σε περιβάλλον εργαστηρίου προς το παρόν). Η ανακάλυψη αν και είναι ακόμα σε πρώιμο

στάδιο έχει τεράστια σημασία για την καταπολέμηση του καρκίνου.

9. Ο άρρωστος με καρκίνο στην κοινότητα

Η αποκατάσταση αποτελεί αναπόσπαστη διάσταση της ολοκληρωμένης εξατομικευμένης φροντίδας προκειμένου να επανακτήσει τη μέγιστη σωματική και ψυχολογική του ισορροπία και να επιστρέψει στον αγώνα της ζωής.

Η διάσταση του προβλήματος «καρκίνος» δεν περιορίζεται μόνο στην αντιμετώπιση της αρρώστιας αυτής καθ' αυτής αλλά εξίσου σοβαρά προβληματίζει και η ποιότητα ζωής των ατόμων που προσβάλλονται από αυτήν. Μεγάλη σημασία στην επανένταξη των αρρώστων παίζει η οικογένεια. Η οικογένεια μπορεί να ενεργοποιηθεί και να αποτελέσει ένα τυπικό σύστημα υποστήριξης του αρρώστου που μαζί με το άτυπο σύστημα παροχής φροντίδας δύσκολα μπορεί να αντικατασταθεί από ανάλογο κρατικό σύστημα παροχής υγειονομικών φροντίδων.

Σημαντικό ρόλο παίζει η επαγγελματική αποκατάσταση, γιατί η πλειονότητα των ασθενών με παρατεταμένη επιβίωση ή ίαση δεν επανέρχεται ποτέ πια στο εργασιακό περιβάλλον. Αυτό οφείλεται συνήθως σε άλλοτε άλλης έκτασης και βαρύτητας προβλήματα που παρεμβαίνουν αρνητικά στη διαδικασία ομαλής επιστροφής στο εργασιακό περιβάλλον².

Άλλη σημαντική βοήθεια είναι η κατ' οίκον νοσηλεία του πόνου¹⁰. Προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, το κόστος της νοσηλείας είναι φθηνό και ο ασθενής αλλά και η οικογένεια του μένουν περισσότερο ικανοποιημένοι. Σε νοσήματα, που αναγκάζουν τους ασθενείς να παραμένουν στο σπίτι, ο πόνος είναι το σοβαρότερο σύμπτωμα, γι' αυτό η κατάλληλη αντιμετώπιση του πόνου είναι απαραίτητη παροχή καλής φροντίδας. Έχει τονιστεί πρόσφατα ότι οι βασικοί στόχοι της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών με μακροχρόνιες παθήσεις είναι η εξασφάλιση ποιότητας ζωής, που περιλαμβάνει την ψυχοκοινωνική και λειτουργική επάρκεια. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου με την κατ' οίκον νοσηλεία απαιτεί οργάνωση μιας υπηρεσίας διαφορετικής από τις υπηρεσίες του νοσοκομείου. Οι θεμελιώδεις αρχές που διέπουν ένα επιτυχημένο πρόγραμμα κατ' οίκον αντιμετώπισης του

πόνου χρονίων νοσημάτων όπως ο καρκίνος είναι:

- ✚ Στενή συνεργασία όλων όσων παρέχουν υπηρεσίες υγείας ώστε να ενημερώνονται συνεχώς αποτελεσματικά.
- ✚ Συχνή επικοινωνία που στηρίζεται στην εκτίμηση της πορείας του πόνου με ειδικές μεθόδους.
- ✚ Ειδική εκπαίδευση για να αποκτηθεί υψηλού βαθμού κατάρτιση και επαγγελματική αφοσίωση.
- ✚ Αποσαφήνιση του ρόλου κάθε μέλους της ομάδας, ώστε να ανταποκρίνεται στις ειδικές ανάγκες κάθε ασθενούς και της οικογένειας τους¹⁰.

9.1 Κοινωνικές Προεκτάσεις

9.1.1 Η οικογένεια

Η εμπλοκή της οικογένειας σε όλη την πορεία της ασθένειας είναι σημαντικότερη. Τα αισθήματα και οι αντιδράσεις είναι σχεδόν οι ίδιες. Οι ρόλοι ωστόσο είναι διαφορετικοί. Ο τρόπος χειρισμού της όλης κατάστασης σε μεγάλο βαθμό θα οριστεί από αυτούς που έχει γύρω του ο ασθενής. Η οικογένεια, αφού αποδεχτεί πως ένα της μέλος νοσεί, καλείται να προσαρμοστεί σε νέα δεδομένα. Ακόμη και ο τρόπος συμπεριφοράς απέναντι στον ασθενή αλλάζει.

Συνήθως, η οικογένεια δημιουργεί γύρω από τον ασθενή ένα κλίμα υπερπροστασίας και ψεύτικης αισιοδοξίας αποφεύγοντας έτσι οποιαδήποτε δυσάρεστη επικοινωνία. Με αυτό τον τρόπο υψώνεται ένα τείχος όπου πράγματα αφήνονται να εννοηθούν χωρίς όμως να λεχθούν. Αποφεύγονται να χρησιμοποιηθούν λέξεις όπως καρκίνος και χημειοθεραπεία.

Ο ασθενής βλέποντας τους άλλους να αλλάζουν στάση και συμπεριφορά απομονώνεται σιγά σιγά μέσα από την προσπάθεια τους να τον προστατέψουν. Η οικογένεια απαιτείται να έχει ανοικτή επικοινωνία με τον ασθενή προκειμένου να βοηθηθούν τα μέλη της οικογένειας να εκφράσουν τα δικά τους συναισθήματα και ανάγκες καθώς επίσης και ο ασθενής να λειτουργήσει μέσα από έναν ρόλο όχι

παθητικού δέκτη άλλα υπεύθυνου και ενεργητικού.

9.1.2 Το νοσοκομείο

Κατά κανόνα το νοσοκομείο αποτελεί έναν χώρο όπου οι ψυχικές δυνάμεις του ασθενή μειώνονται. Όλες οι επιδράσεις και τα προβλήματα που συνοδεύουν την αρρώστια του καρκίνου εκφράζονται και αναδύονται στο χώρο του νοσοκομείου. Πολλές φορές δημιουργούνται αντιδράσεις που έχουν σαν αφετηρία τόσο τα βιώματα που φέρνει ο καθένας, όσο και το βαθμό συμμετοχής στην διαδικασία της θεραπείας.

Επιπλέον, η μείωση της ατομικότητας τους και η εξάρτηση από τους γιατρούς και νοσηλευτές και τις θεραπείες, τους κάνει συναισθηματικά ευάλωτους. Έτσι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό δεν έχει να αντιμετωπίσει μόνο την αρρώστια αλλά πρέπει να λάβει υπόψιν και την ιδιαίτερη ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Η αντιμετώπιση του καρκινοπαθούς οφείλει την συνεργασία της θεραπευτικής ομάδας που αποτελείται από τον θεράποντα ιατρό, τους νοσηλευτές και τον κοινωνικό λειτουργό ο οποίος με τις επιστημονικές γνώσεις του μπορεί να αναλύσει τα συναισθήματα του ασθενούς, να συμπαρασταθεί στον ίδιο και την οικογένεια του και να τον βοηθά να εξοικειωθεί με την αρρώστια του και να αγωνιστεί θετικά για τη ζωή του.

9.1.3 Η κοινωνία

Κατά την κοινή γνώμη οι όροι που έχουν αποδοθεί στον καρκίνο είναι "επάρατος νόσος", "παλιαρρώστια". Πρόκειται για ταμπού με κοινωνική αντίληψη που κυμαίνεται από το μια "σοβαρή" αρρώστια μέχρι δεισιδαιμονία. Για τους δε επιστήμονες ο καρκίνος είναι μια αρρώστια με σκοτεινό ακόμη χαρακτήρα που δεν οδηγεί πάντα σε θάνατο. Ακόμη και σήμερα η λέξη καρκινοπαθής παραπέμπει σε "μελλοθάνατο", με αποτέλεσμα το άτομο αυτό να συγκεντρώνει τον οίκτο του κοινωνικού περιβάλλοντος.

REFERENCES

1. Santana CP, Mansur A, Carvalho S, Silva-Cunha A, Mansur H. Bi-functional quantum dot-polysaccharide-antibody

immunoconjugates for bioimaging and killing brain cancer cells in vitro. Materials Letters, 2019, Volume 252: 333-337.

2. Seyfried T, A.Kiebish A, Marsh J, Shelton L, Huysentruyt C, Mukherjee P. Metabolic management of brain cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 2011, Volume 1807, Issue 6: 577-594.
3. Agrawal P, Singh R, Sonali P, Kumari L, Sharma G, Koch B, Rajesh CV, Mehata AK, Singh S, Pandey BL, Muthu MS. TPGS-chitosan cross-linked targeted nanoparticles for effective brain cancer therapy. *Materials Science and Engineering*, 2017, Volume 74: 167-176.
4. Nagendra K, Yong K, Yong H, Han G, HaChoi E. Effect of jet plasma on T98G human brain cancer cells. *Current Applied Physics*, 2013, Volume 13, Issue 1: 176-180.
5. LauraSaenz L, del Burgo P, Hernández RM, Orive G, Pedraz L. Nanotherapeutic approaches for brain cancer management. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2014, Volume 10, Issue 5: e905-e919.
6. HimFung N, Grima CA, Widodo S, Kaye AH, Whitehead CA, Stylli S, Mantamadiotis T. Understanding and exploiting cell signalling convergence nodes and pathway cross-talk in malignant brain cancer. *Cellular Signalling*, 2019, Volume 57: 2-9.
7. Pierre-JeanLe R, Avril T, Quillien V, Morandi X, Chevet E. Signaling the Unfolded Protein Response in primary brain cancers. *Brain Research*, 2016, Volume 1642: 59-69.
8. Ayatollahi M, Ayatollahi G, Rashidi M, Hekmatimoghaddam S, Mosshafi M, Jebali A, Maryamlman B, Shahdadi S. Prodigiosin-Conjugated Aptamer for Attachment to the Surface of Brain Cancer Cells Mediated by Glutamate Receptor. *Colloid and Interface Science Communications*, 2018, Volume 24: 45-48.
9. Chheda MG, Gutmann DH. Using Epigenetic Reprogramming to Treat Pediatric Brain Cancer. *Cancer cell*, 2017, Volume 31, Issue 5: 609-611.
10. Jain A, Jain A, Garg NK, Tyagi RK, Singh B, Katare O, Webster T, Soni V. Surface engineered polymeric nanocarriers mediate the delivery of transferrin-methotrexate conjugates for an improved understanding of brain cancer. *Acta Biomaterialia*, 2015, Volume 24: 140-151.
11. Wilson C. Zika virus can be used to attack brain cancer cells. *New scientist*, 2017, Volume 235, Issue 3142: 9.
12. Wang L, Chen S, Ding Y, Zhu Q, Zhang N, Yu S. Biofabrication of morphology improved cadmium sulfide nanoparticles using *Shewanella oneidensis* bacterial cells and ionic liquid: For toxicity against brain cancer cell lines. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2018, Volume 178: 424-427.
13. Taphoorn M, Claassens L, Aaronson NK, Coens C, Mauer M, Osoba D, Stupp R, Mirimanoff R, van den Bent M, Bottomley A. An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients. *European Journal of Cancer*, 2010, Volume 46, Issue 6: 1033-1040.
14. Torti E, Fontanella A, Florimbi G, Leporati F, Fabelo H, Ortega S, Callico GM. Acceleration of brain cancer detection algorithms during surgery procedures using GPUs. *Microprocessors and Microsystems*, 2018, Volume 61: 171-178.
15. Calabrese G, Daou A, Barbu E, Tsibouklis J. Towards carborane-functionalised structures for the treatment of brain cancer. *Drug Discovery Today*, 2018, Volume 23, Issue 1: 63-75.
16. Weerathunge P, Pooja J, Singh M, Kulhari H, Edwin L, Mayes A, Bansa V, Ramanathan I. Transferrin-conjugated quasi-cubic SPIONs for cellular receptor profiling and detection of brain cancer. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, Volume 297: 126-134.
17. Abramczyk H, Imiela A. The biochemical, nanomechanical and chemometric signatures of brain cancer. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, Volume 188: 8-19.
18. Ugarte M, Adin A, Goicoa T, López-Abente G. Analyzing the evolution of young people's brain cancer mortality in Spanish provinces. *Cancer Epidemiology*, 2015, Volume 39, Issue 3:480-485.
19. Chaicharoenaudomrung N, Jaroonwitchawan T, Noisa P. Cordycepin induces apoptotic cell death of human brain cancer through the modulation of autophagy. *Toxicology in Vitro*, 2018, Volume 46: 113-121.
20. Yung-Chih Y, KuoLi-Jung K, Wang R, Rajesh I. Targeting human brain cancer stem cells by curcumin-loaded nanoparticles grafted with anti-aldehyde dehydrogenase and sialic

- acid: Colocalization of ALDH and CD44. *Materials Science and Engineering*, 2019, Volume 102: 362-372.
21. Salzillo TC, Hu J, Nguyen L, Whiting N, Lee J, Weygand J, Dutta P, Pudakalakatti S, Millward N, Gammon ST, Lang F, Heimberger AB, Bhattacharya PK. Interrogating Metabolism in Brain Cancer. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 2016, Volume 24, Issue 4: 687-703.
 22. Kaina B, Christmann M. DNA repair in personalized brain cancer therapy with temozolomide and nitrosoureas. *DNA Repair*, 2019, Volume 78: 128-141.
 23. Sedeky AS, Khalil IA, Hefnawy A, El-Sherbiny I. Development of core-shell nanocarrier system for augmenting piperine cytotoxic activity against human brain cancer cell line. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, Volume 118: 103-112.
 24. Abubakar I, Kuan-Hon L, Toh-Seok K, Hwei-San L. Enhancement of apoptotic activities on brain cancer cells via the combination of γ -tocotrienol and jerantinine. *Phytomedicine*, 2017, Volume 30: 74-84.
 25. Shapira-Furman T, Serra R, Gorelick N, Doglioli M, Tagliaferri V, Cecia A, Peters M, Kumar A, Rottenberg Y, Langer R, Brem H, Tyler B, Domb A. Biodegradable wafers releasing Temozolomide and Carmustine for the treatment of brain cancer. *Journal of Controlled Release*, 2019, Volume 295: 93-101.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ανασκοπήσεων σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

Ειδικά θέματα γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Γράμματα αναγνωστών έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπεζιών, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37483 (3)
Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

**Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**

Έχοντας υπόψη:

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του ν. 2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 664/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ», που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

Πάτρα: 4 / 13 / 2020
Αριθμ. Πρωτοκόλλου: 863 / 8469

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Μεγάλου Αλεξάνδρου 1 Κουκούλι Τ.Κ. 26334

Γραμματεία

Πληροφορίες: Μπακογιάννη Μαρία

Τηλ.: 2610369130 -114-131

Telefax: 2610369175

E-mail: nursingsecr@upatras.gr

ΠΡΟΣ: Ελληνική Εταιρία Προληπτικής
Ογκολογίας

Σε απάντηση της από 17-02-2020 πρόσκλησή σας, σας ενημερώνουμε ότι σύμφωνα με την υπ' αριθ. 26/19-02-2020 απόφαση της Γενικής Συνέλευσης του Τμήματος Νοσηλευτικής εγκρίθηκε η σύναψη συνεργασίας με το περιοδικό ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ που εκδίδει η «Ελληνική Εταιρία Προληπτικής Ογκολογίας» με το Τμήμα Νοσηλευτικής.

Αποφασίσθηκε επίσης η προώθηση του περιοδικού και η συμμετοχή των παρακάτω μελών του Τμήματος στην Συντακτική Επιτροπή ως κάτωθι:

1. Δρ. Μπακάλης Νικόλαος, Αναπλ. Καθηγητής (Πρόεδρος του Τμήματος)
2. Δρ. Τζεναλής Αναστάσιος, Επίκ. Καθηγητής
3. Δρ. Αλμπάνη Ελένη, Επίκ. Καθηγήτρια
4. Δρ. Μιχαλοπούλου Ελένη, Ε.ΔΙ.Π
5. Δρ. Βήχα Άννα, Α.Υ.

Ευελπιστούμε σε μια παραγωγική συνεργασία.

Ο Πρόεδρος του Τμήματος Νοσηλευτικής

Μπακάλης Νικόλαος

Αναπλ. Καθηγητής



