

PROFILUL FUNCȚIONAL AL MACROFAGELOR ÎN CADRUL NEOPLAZIILOR DE CERVIX UTERIN

Ana Popescu, Nadejda Coțofan

(Conducător științific: Vitalie Mazuru, asistent universitar)

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The functional profile of macrophages during the cervical neoplasia progression

Histological researches in cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), using the immunohistochemistry method, proves the special impact of the macrophage cell activity, as well as the other cells of the immune system (neutrophils, leukocytes). The progression of the tumor, that was considered to affect just the epithelial cells seems to involve the cells (macrophages, neutrophils, leukocytes, dendritic cells) of the immune system also, converting them for the extension of the tumor. This phenomenon is observed mostly in the macrophage cells activity, because these are the cells with one of the greatest spectrum of phagocytosis.

Rezumat

Cercetarile histologice in cazurile de neoplazii intraepiteliale ale colului uterin (cervixul uterin), folosind metoda imunohistochimica, demonstreaza impactul deosebit al activitatii macrofagelor, de rind cu celelalte celule ale sistemului imun. Progresia neoplaziilor ce se credea ca afecteaza numai celulele epiteliale, (se pare ca) implica si celulele imunitatii, convertindu-le in directia sustinerii extinderii tumorii. Acest fenomen se urmareste mai ales in activitatea macrofagelor, deoarece acestea sunt celulele cu unul din cele mai mari spectre de activitate fagocitara.

Asocierea intre inflamatie si cancer a fost prima data presupusa de patologul german, Rudolf Virchow la mijlocul secolului XIX. El a observat leucocite in tesutul neoplazic si a sugerat ca inflamatia este un factor ce predispune la tumorigeneza. In ultimii 150 de ani, dovezi au continuat sa se acumuleze, sustinind legatura puternica dintre cancer si celulele inflamatoare, in special a macrofagelor. Aceste celule elibereaza un spectru extrem de larg de mediatori ai inflamatiei, care sunt implicati in fazele de initiere, promotie si progresie a dezvoltarii cancerului. In faza progresiei, se pare ca celulele canceroase uzurpeaza procesele normale de reparatie si remodelare a tesutului mediate de macrofage si le utilizeaza cu beneficiu propriu. Aceasta sugereaza ca terapia eficace impotriva cancerului ar trebui sa combine tintirea celulelor tumorale si microambienta inflamatorie.[1]

Raspunsul Inflamator

La actiunea lezarilor de orice natura (fizica, chimica, bacteriana, virala) organismul raspunde prin intensificarea raspunsului imun. Raspunsul imun inflamator este o tentativa a sistemului imun de a distruge agentii straini/improprii, cu scopul de restabilire a histoarhitectonicii tesutului lezat. Efectorii celulari majori sunt neutrofilele si macrofagele sistemului imun innascut. Aceste fagocite migreaza spre locurile infectiei sau lezarii la chemoattractantii produsi in situsul inflamatiei. O data ajunse la punctul de destinatie aceste celule sunt activate de produsii eliberati de catre toate componentele implicate in proces (tesut lezat, celule imunocompetente), adoptind un fenotip citotoxic si microbucid. Acesta include fagocitoza si eliberarea mediatorilor citotoxici si proinflamatori, care cuprind ROS (reactive oxygen species), RNS (reactive nitrogen species), eicosanoide si enzime proteolitice, de asemenea citochine cum sunt factorul de necroza tumorală-alfa (TNF α), interleukinele (IL)-1 and IL-6, si chemochinele care atrag la locul dat celule inflamatorii aditionale. In conditii homeostatice, inflamarea acuta e un process rapid si auto-limitat (self-limiting); mediatorii inflamatori sunt indusi intr-o ordine bine determinata, si celulele imune, migrind in si inafara ariei afectate, distrug agentii infectiosi si initiaza faza tirzie de reparatie, remodelind tesutul. Totusi, inflmatia acuta nu intotdeauna rezolva eliminarea agentului cauzal. In prezenta unei infectii persistente sau a unui corp strain (ex.praf de azbest), aceasta duce la o stare de inflamatie

cronica, caracterizata de acumularea excesiva a macrofagelor activate si a altor celule imunocompetente. Eliberarea continua de mediatori citotoxici si proinflamatori de catre aceste celule amplifica si mentine raspunsul inflamator, ducind la diverse boli cronice si potential, la cancer.[2]

Epidemiologia cancerului de col uterin

Anual în lume sunt diagnosticate 371 000 cazuri noi de carcinom cervical invaziv, ceea ce reprezintă 10% din totalul afecțiunilor maligne în populația feminină. Ca frecvență este amplasat pe locul 7 între toate tipurile de cancer, iar la femei ocupă locul 3, fiind devansat doar de cancerul de sân și de cel colorectal. În statele în curs de dezvoltare CCU (cancerul de col uterin) a fost cea mai frecventă neoplazie malignă până la începutul anilor '90, atunci când întâietatea a fost preluată de către cancerul mamar. Conform OMS, ariile geografice cu cel mai înalt risc de a dezvolta CCU sunt America de Sud, America Centrală, partea sudică și estică a continentului african, zona Caraibelor, unde rata de incidență constituie cel puțin 30 cazuri noi la 100 000 anual. Toate regiunile lumii atestă o corelație între incidență și mortalitate, excepție fiind Africa, unde este o mortalitate disproporțional crescută. În America de Nord incidența și mortalitatea prin CCU este una relativ joasă, Canada fiind lider mondial la indicii respectivi (cea mai mică incidență și mortalitate). În anul 2000, în Canada, au fost diagnosticate 1500 cazuri noi de CCU, iar 430 femei au decedat din cauza acestei maladii. Pe parcursul ultimelor 50 ani incidența și mortalitatea CCU a cunoscut o scădere dramatică datorită utilizării largi a programelor de screening ce au la bază citodiagnosticul cervico-vaginal Papanicolau. În pofida acestui fapt, în ultimii 10 ani, se constată o creștere a incidenței CCU în acele zone ale SUA, în care se aplică programul de Statistică, Epidemiologie și Rezultat final (SEER) al Institutului Național de Cancer. Această tendință, de resurgență sugestivă a cancerului cervical, este valabilă și pentru țările dezvoltate din Europa, fapt ce reflectă îmbunătățirea detectării cancerului prin utilizarea metodelor noi de diagnostic, cum ar fi testarea la papilomavirusul uman, cervicografia, sau poate fi rezultatul efectului de cohortă. Un alt factor ce influențează tendința de creștere a incidenței este majorarea ratei adenocarcinoamelor și carcinoamelor adenoscuamoase, ponderea lor ajungând în ultimii ani până la 10% din toate carcinoamele cervicale.[3]

Cauza CCU

O cauza majora a neoplaziilor de col uterin este virusul HPV.[4] HPV se raspindeste cel mai frecvent la contactul sexual cu un partener infectat. Trebuie insa de notat ca majoritatea femeilor tinere, active sexual, devin infectate cu acest virus, insa numai 10% ramin infectate pentru mai mult de 5 ani. Numai acele care sunt infectate pentru mai mult de cinci ani au risc mai mare(cu aproxiamtiv 50% mai mult decit in mod obisnuit) pentru dezvoltarea cancerului.[4]

Cercetatorii considera ca majoritatea cancerelor cervicale se dezvolta cind diferite, genetic agresive HPV-uri determina activarea anumitor oncogene. Oncogenele numite E6 si E7 sunt in mod deosebit de importante pentru ca ele interfereaza cu anumite proteine protectoare, cum sunt p53 si pRb. In conditii normale, aceste proteine limiteaza cresterea celulara. O data ce ele sunt blocate, cresterea celulara devine raspindita ducind la dezvoltarea tumorii si cancerului. Numai aproximativ 1% din cazurile de displazii usoare cervicale netratate progreseaza in displazii severe sau cancer in fiecde an.[5] Femeile cu displazie moderata (CIN II) au riscul de progresie de 16% in doi ani si 25% peste 5 ani. [6] Majoritatea carcinoamelor in situ se vor transforma in cancer invaziv intr-o perioada de 10-12 ani. [7]

Cum a mai fost mentionat, o circumstanta in aparitia si dezvoltarea cancerului de col uterin este infectarea cu pariculele virale ale HPV. Procedeu de actiune este unul ciclic si mai jos vom vedea cum se asambleaza particulele virale gata de atac in cazul in care si-au gasit substratul potrivit, in cazul dat va fi epiteliul de acoperire a cervixului uterin. Activitatea virusului la nivel molecular implica mutatii genice, care se vor manifesta in numeroase actiuni necontrolate de proliferare in stadiile ce urmeaza infectarii. Din punct de vedere a carcinogenezei infectarea determina etapa de initiere.

Asamblarea particulelor virale

Pentru a avea potențial infecțios, genomul viral, deja amplificat, trebuie împachetat în „particule infecțioase”. Acest lucru se produce în straturile medii și superficiale ale epitelului după activarea promotorilor latenți de diferențiere (începerea expresiei genelor pentru proteinele capsidice L1 și L2). Ambele proteine din capsida virală sunt sintetizate în citoplasmă și apoi transferate numai în cazul expresării proteinei virale E4. Prima este expresată L2, după care începe expresia proteinei capsidice majore (L1) – structură pentamerică, indispensabilă pentru asamblarea particulelor virale în straturile epiteliale superficiale. Proteina L2 se acumulează în nucleosol, în jurul unei genocopii virale, formând particulele PML, care ulterior vor fi acoperite de L1. Particulele virale se pot asambla și fără participarea L2, numai că în așa caz viteza de împachetare și potențialul de infectare a virionilor sintetizați va fi mult mai mică. Particulele virale sintetizate nimerind pe o altă mucoasă (de obicei în timpul actului sexual), vor intra într-un nou ciclu vital. [8]

Ciclul de replicare în epiteliul infectat

Se consideră că infectarea inițială cu HPV se produce în celulele stem ale stratului bazal din epitelul stratificat al cervixului, sau în foliculii piloși asociați pielii (Schmitt și colab, 1996) (acest proces, în ciclul activității virusului aflat în organismul infectat, reprezintă etapa de amplificare a genomului viral menționat mai sus). Pătrunderea virusului se face prin microtraumatismele suprafeței epiteliale. Ajunși la nivelul celulei bazale, virusii se atașează la receptorii putativi de suprafață (alfa integrina și laminina) și intră în celulă prin endocitoză clatrin- sau caveolin mediată. Genomul viral se stabilește în nucleul celulei gazdă, prin mecanism încă necunoscut, sub formă de elemente extracromosomale. După mitoză o celulă fiică rămâne în stratul bazal, devenind rezervor de ADN viral, iar alta îl părăsește, inițiind astfel programul de diferențiere prin racolarea enzimelor celulei în replicarea propriului genom. Acest fapt duce la amplificarea ADN-ului viral, expresia proteinelor capsidice și în final la formarea de noi virusi. Rezultatul major al acestei diferențieri este blocarea ieșirii din ciclul celular. Celulele HPV infectate din stratul suprabazal stagnează în faza S, multiplicând genocopiile virusului. La tipurile HPV de risc major, blocarea ciclului celular în faza S, este mediată de către proteinele E6 și E7 (oncogenele celulei gazdă) (Ruesch & Laimins, 1998). Ambele proteine au capacitatea de a se asocia cu reglatorii ciclului celular. Asocierea proteinei E7 cu pRb este bine cunoscută. pRb este reglator negativ al ciclului celular, care în normă previne intrarea celulei în faza S prin legarea cu E2F, proteină din familia factorilor de transcripție. Unirea E7 la pRb înlătură E2F și duce la expresia proteinelor necesare replicării de ADN. E7 se poate asocia și la alte proteine implicate în proliferarea celulară, cum ar fi histon-deacetilaza, componentă a complexului transcripțional AP-1 și inhibitorii kinazici ciclin-dependenți p21 și p27. Disjunția complexului pRb/E2F de către E7 duce la expresia ciclului E, proteină indispensabilă pentru intrarea și menținerea celulei în faza S. Proteina virală E6 previne inducția apoptozei ca răspuns al intrării neplanificate a celulei în faza S, mediată de E7. E6-AP (proteină a celulei gazdă cu activitate de ubiquitin ligază) este activată de către E6 viral. Complexul E6/E6-AP activat se unește la p53 și condiționează degradarea proteosomală a acestuia. E6 se mai poate atașa (și respectiv inhiba) și la alte proteine pro-apoptotice, cum ar fi Bak și Bax. Drept consecință, prezența E6 este considerată un factor predictiv major în dezvoltarea carcinoamelor HPV-asociate, grație acumulării erorilor structurale în molecula ADN-ului, ce nu pot fi controlate. La tipurile HPV de risc înalt (16; 18; 31) E6 poate stimula proliferarea celulară independent de E7. Se consideră că acest lucru se face prin atașarea E6 cu capătul său C-terminal la domeniul PDZ. Domeniul PDZ este un domeniu structural comun, format din 80-90 aminoacizi, care ajută la ancorarea proteinelor transmembranare la citoschelet. Unirea E6 la PDZ este suficientă pentru a induce proliferarea celulelor suprabazale și poate contribui la dezvoltarea tumorilor metastatice prin degradarea joncțiunilor intercelulare de adeziune.[9]

Urmatoarele etape de dezvoltare a cancerului, din cele descrise pe larg de carcetatori, sunt promovarea și progresia tumorală. Cancerogeneza implică producerea continuă de citokine proinflamatorii, factori de creștere, eicosanoide și enzime proteolitice ce joacă un rol important în inițierea, promovarea și progresia tumorii. Astfel, cheia determinării rezultatului clinic o

reprezinta activitatea combinata a celulelor tumorale si stromale, si a celor care, la inflamatia cronica, produc incontinuu acei mediatori enumerati mai sus. In mare parte, acesti mediatori sunt eliberati de TAM(Tumor Associated Macrophages).

Astfel, o tumoare nu e o simpla masa de celule transformate, ci mai curind o unitate complexa compusa de celule tumorale, celule epiteliale, fibroblasti stromali, celule vasculare, celule endoteliale, celule musculare netede si infiltrate celule imune (macrofagi, neutrofile, celule dendritice, limfocite, mastocite) ce creaza o microambienta tumorală. Progresia tumorii implica incrucisarea extensiva intre diferitele tipuri de celule in microambienta si in tesutul inconjurator sau stroma. Aceasta rezulta in supresarea raspunsului adaptiv anti-imun si eliberarea citokinelor si factorilor de crestere ce incurajeaza tumorigeneza. Asa celulele canceroase altereaza functionarea macrofagilor si celulelor stromale astfel incit ele sustin ambianta necesara p-u prograsia tumorii. Aceasta implica remodelarea locala extracelulara, stimularea proliferarii celulelor canceroase si supravietuirea, promovarea, sustinerea motilitatii si invazivitatii celulelor canceroase si inductia angiogenezei. [10]

Macrofagele asociate tumorilor

Macrofagele reprezinta un component major in microambienta tumorală. Initial ele sunt recrutate pentru a distruge tumoarea, insa activitatea lor citotoxica este curind modificata de celulele tumorale, care le “re-educa” pentru a deveni pro-tumorigene si pentru a elibera mediatori stimulatori ai proliferarii celulelor tumorale, a promova angiogeneza si limfangiogeneza, a facilita invazia vasculara a tumorii, metastazarea si supresia imunitatii anti-tumorale. [11]

Când spunem TAM, subintelegem aceleasi macrofage, insa specifice tesutului tumoral. Rolul TAM in progresia tumorală este sustinut de studiile experimentale si clinice. Astfel, in numeroase cancere umane, densitatea mare de TAM si expresia genelor sau proteinelor asociate cu infiltratia macrofagelor (CD68) sau diferentierea (colonie de factori stimulatori -1 [CSF-1]) coreleaza cu o prognostic sumbru pentru pacient. Studiile genetice de-asemena demonstreaza ca rata cresterii tumorii si metastazarii sunt direct legate de continutul TAM in aria tumorii. Spre exemplu, la animalele transgenice, care sunt cu depletie macrofagala din cauza deletiei tintite a genei pentru CSF-1, progresia leziunii premaligne in leziune maligna este semnificativ mai mica, iar angiogeneza tumorală si metastazarea sunt puternic inhibitate. Similar, in celulele xenogrefe ale cancerului de san, supresiunea CSF-1 folosind siRNA, care reduce numarul de TAM, este acompaniat de o reducere considerabila in cresterea tumorii si angiogeneza. [12]

TAM-urile sunt recrutate in microambienta tumorală de mediatorii inflamatori eliberate din celulele tumorale. Cele mai remarcabile sunt chemokinele C-C, incluzind CCL2, de-asemena cunoscute ca proteinele chemotactice macrofageale (MCP)-1, la fel CCL3, CCL4, CCL5 si CCL8. Mediatori aditionali, derivati-tumoral ce contribuie la recrutarea TAM include factorii stimulatori ai coloniilor macrofagiale (M-CSF)(Macrophage-Colony Stimulating Factors) sau CSF-1, factorul de crestere a celulelor endoteliale vasculare (VEGF), factori de crestere derivati din trombocite (PDGF) si TGFb. Probe recente sugereaza ca TAMs poate fi de-asemena recrutat in tumori de catre HMGB1 eliberat din celulele tumorale necrotice/necrotizate. In plus la activitatea de chemoattractanti pentru monocite/ macrofage, CSF-1 si TGFb promoveaza supravietuirea si polarizarea macrofagilor infiltrativi intr-un fenotip pro-tumorigenic. Faptul ca aceste celule polarizate elibereaza la nivel inalt IL-10 si la un nivel scazut IL-12 a condus la descrierea lor ca macrofagi M2. Producerea crescuta de IL-10 de TAMs este descrisa in numeroase modele experimentale de cancer, si in pacientii cu cancer, expresia IL-10 este legata de supresia imuna. Una din principalele consecinte a producerii IL-10 este supresia autocrina a NF-kB, un important factor transcriptional, regulator al eliberarii citokinelor proinflamatorii si a cresterii celulare. Aceasta duce la producerea scazuta de IL-12 si imunitate specifica anti-tumorale scazuta. TAM sunt de-asemena o sursa a altor molecule potente imunopresoare, incluzind PGE2 si TGFb care contribuie la evaziunea imuna tumorală. [13]

TAM elibereaza multi alti mediatori care contribuie la progresia si metastazarea tumorală. Aceasta include factori de crestere care stimuleaza proliferarea celulară, ca factorul epidermal de crestere (EGF), factorul de crestere a hepatocitelor (HGF), PDGF, si membri ai familiei factorilor cresterii fibroblastilor (FGF), la fel IL-6, TNF α si chemochine, cum sunt CXCL8 (IL-8) si CXCL12. TAM de-asemena contribuie la progresia tumorii prin producerea factorilor stimulatori ai angiogenezei (VEGF), ai degradatiei si remodelarii matricei interstițiale (metaloproteinasa matricială [MMP]-9, TGF β). Alt mediator pro-tumorigenic eliberat de TAM este arginaza-1 care stimuleaza producerea poliaminelor, importanti mediatori ai proliferarii celulare, reduce producerea oxidului nitric si consecutiv citotoxicitatea tumorală, si supreseaza activitatea celulelor-T anti-tumorale. TAM de-asemena induce expresia moleculelor de adeziune celulară, VCAM-1 pe celulele stromale, pas ce se considera a fi cheia diseminarii celulelor tumorale. [14]

Probe noi sugereaza ca TAM de-asemena joaca un rol important in identificarea pozitiilor "fertile" pentru cresterea productivă metastatică a tumorii. Asa, TAM se localizeaza pe locuri pre-metastatică, atrase de chemochine, receptori VEGF-1 si prezenta celulelor endoteliale capabile de expresia la nivel înalt de MMP-9. Prin eliberarea de VEGF, TGF β si TNF α , TAMs marcheaza aceste pozitii premetastatică. Aceasta implica reglarea proteinei S100 ce actioneaza ca chemoatractanti pentru celulele tumorale. MMP-9 derivat din TAMs de-asemena este implicat in remodelarea necesară pentru supravietuirea celulelor tumorale in aceste locuri. [15]

Angiogeneza tumorală

Cresterea si supravietuirea tumorilor solide si progresia la un fenotip invaziv depinde de angiogeneza; formarea vaselor noi sangvine din cele preexistente. Angiogeneza promoveaza nu numai cresterea tumorală, dar si progresia celulelor tumorale de la un fenotip premalign la unul malign invaziv. Deasemena angiogeneza faciliteaza emigrarea celulelor sistemului imunitar in microambianta tumorală. Initierea angiogenezei in tumorile in curs de dezvoltare este determinată de o balanta între statutul genetic al tumorii, semnalele de la celulele stromei si TAM-ului in microambianta tumorală, si aparitia hipoxiei.[16]

Vasele asociate tumorii promoveaza cresterea tumorală si asigura cu oxigen si nutrienti, astfel favorizeaza metastaza tumorală facilitând intrarea celulelor tumorale in circulatie. Un grup divers de mediatori inflamatori generati in mare parte de TAM, este implicat in angiogeneza. Aceasta include VEGF, FGF, IL-1, CCL8, TNF α , COX-2, si oxid nitric, la fel ca si diferite chemokine si MMP. [17] Aceste molecule sint expresate într-o ordine coordonată spațial si temporal, induc proliferarea si migratia celulelor endoteliale, remodelarea matricei si eventuala formare a vaselor. Este acum bine stabilit ca TAM, recrutate in microambianta tumorală, joaca un rol pivotal in declansarea angiogenezei tumorale. [18] TAM isi intensifica numărul in 'punctele fierbinti' in ariile hipoxice tumorale, in apropierea debrisului necrotic. [19] Hipoxia sau citokinele generate ca raspuns la hipoxie, cum este VEGF, se considera ca actioneaza ca chemoatractanti pentru macrofage. [20] Hipoxia determina de-asemena activarea factorilor de transcriptie ca HIF-1 α si HIF-2 α in macrofage, la fel ca si in celulele tumorale, declansând un program proangiogenic ce duce la expresia VEGF, un mediator-cheie in angiogeneza. VEGF este la fel reglat in macrofage de către CSF-1 derivat din celulele tumorale si distrus in rezultatele modelelor experimentale in caz de expresie redusă a VEGF si angiogeneza defectă. [21] Adicional hipoxiei, VEGF este puternic indus de un număr de macrofage si un mediator derivat din celulele tumorale (ex. EGF, HGF, IL-1 β , IL-6, CCL8, PDGF, TGF β , si TNF α), si de diferite oncogene (ex. ras si erbB-2/Her2, receptori activati EGF si bcr-abl). Mediatori proangiogenici aditionali generati de TAM in raspuns la conditii locale hipoxice includ TNF α , FGF, MMPs, si CXCL8, care actioneaza împreună cu mediatorii derivati din celulele tumorale si stromale, pentru stimularea proliferarii celulelor endoteliale si promovarea incrucisarii între celulele tumorale si celulele endoteliale.[22]

Observam, deci, si in acest proces implicarea macrofagelor, fapt sustinut de dovezi clinice întemeiate. In numeroase tumori a fost descrisă corelatia între densitatea locală a

macrofagelor și expresia VEGF și PDGF, precum și a zonelor de angiogeneză intensivă, marcată de prezența microvaselor.

Faptul că TAM sunt recrutate în leziuni premaligne chiar înainte de malignizare și epuizarea macrofagelor, duce la o scădere de 50% a densității vasculare și faptul că este asociată cu necroza crescută, asigură un suport a acestei idei [23]

Am văzut, deci, cum tumorigeneza evoluează, incluzând etapele de inițiere, promovție și progresie. În timpul fazei de inițiere, mutațiile AND-ului, activarea oncogenelor sau inactivarea genelor supresoare de tumori, determină schimbări în celule, astfel încât ele devin capabile să formeze tumori. Aceasta este urmată de faza de promovție, în care celulele proliferază, formând o masă premalignă. Consecutiv, în timpul fazei de progresie a tumorii, aceste celule se transformă în celule maligne ce proliferază și eventual metastazează. Angiogeneza acompaniază acest proces, prin formarea a noi vase sangvine care asigură transportul nutrienților potriviți tumorilor. Prin eliberarea mediatorilor inflamației, macrofagele activate cronic participă în fiecare din aceste etape.[24]

Bibliografie

1. Aharinejad S, Abraham D, Paulus P, et al. Colony-stimulating factor-1 antisense treatment suppresses growth of human tumor xenografts in mice. *Cancer Res.* 2002;62:5317-5324. [21]
2. Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66:1-9.[17], [22]
3. Ariztia EV, Lee CJ, Gogoi R, Fishman DA. The tumor microenvironment: key to early detection. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2006;43:393-425 [22]
4. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357: 539–545, 2001. [2]
5. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:401-410. [16]
6. Dana Iuliana Ples, teza de doctorat "Studii anatomico-clinice, morfologice și indicatorii tisulari de prognostic în cancerul de col uterin". Constanta. 2008 [4], [5], [6], [7], [8]
7. Davidson B, Goldberg I, Gotlieb WH, et al. Macrophage infiltration and angiogenesis in cervical squamous cell carcinoma—clinicopathologic correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:240–4.[CrossRef][Medline] [11]
8. Folkman J, Hanahan D. Switch to the angiogenic phenotype during tumorigenesis. *Princess Takamatsu Symp.* 1991;22:339-347. [16]
9. Franco EL. Epidemiology of uterine cancers. In: Meisels A, Morin C, editors. *Cytopathology of the uterus*. 2nd ed. Chicago: American Society of Clinical Pathologists; 1997. p. 301-24. [4]
10. Mantovani A, Sica A, Sozzani S *et al.* : The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* (2004) 25 (12): 677 -686. [18]
11. Mazuru V., Rolul pivotal al macrofagelor în progresia tumorală [3], [8], [9], [13], [14], [15]
12. Munger K, Basile JR, Duensing S, Eichten A, Gonzalez SL, Grace M, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001;20:7888–98. [9]
13. Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood.* 2004;104:2224-2234. [20]
14. Laskin L. Debra, PhD, Laskin D. Jeffrey, PhD. Inflammation and Cancer [1], [2], [10], [12], [16], [24]
15. Leek RD, Harris AL. Tumor-associated macrophages in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002;7:177-189. [19], [23]

16. Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, et al. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:4625-4629. [19]
17. Longworth MS, Laimins LA. The binding of histone deacetylases and the integrity of zinc finger-like motifs of the E7 protein are essential for the life cycle of human papillomavirus type 31. *J Virol*, 2004;78:3533-41. [4]
18. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME et al.:Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet*,2002, 360, 228-229 [4]
19. Lorusso G, Rugg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. *Histochem Cell Biol.* 2008;130:1091-1103.[17]
20. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606 [3]
21. Pollard JW. Tumor educated macrophages promote tumor progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:71-8.[CrossRef][Medline]. [11]
22. Rugg C. Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. *J Leukoc Biol.* 2006;80:682-684. [18]
23. Shojaei F, Zhong C, Wu X, et al. Role of myeloid cells in tumor angiogenesis and growth. *Trends Cell Biol.* 2008;18:372-378. [18]

VARIABILITATEA ARTEREI AXILARE ȘI RAMURILOR SALE

Eugenia Lopotencu

Catedra Anatomia Omului USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Variability of the axillary artery and its branches

For the main vessel of the upper limb or the subclavioaxilohumeral trunk is characteristic persistence of arterial variants preponderantly located at the level of the middle segment of the axillary artery. More commonly were established common trunks for the subscapular and posterior circumflex humeral artery, for the anterior and posterior circumflex humeral arteries and for the subscapular and lateral thoracic arteries.

The most unusual variant concerns doubled magisterial artery of the upper limb with formation of the superficial and deep brachial arteries by means of bifurcation of the magisterial artery at the level of the median nerve loop. In such a way occurs a double bifurcation of the magisterial artery of the upper limb:

1 – at the level of the median nerve loop, being located in front of it; 2 – in the cubital fossa, where it divides into the radial and ulnar arteries.

Rezumat

Artera magistrală a membrului superior sau trunchiul subclavioaxilohumeral se caracterizează prin persistența variantelor preponderent la nivelul segmentului său mediu sau cel al arterei axilare, ce se manifestă prin formarea trunchiurilor comune al arterelor subscapulară și circumflexe humerale posterioare, celor circumflexe humerale anterioare și posterioare și a arterelor subscapulară și toracală laterală.

Cea mai interesantă din punctul nostru de vedere este dublicarea arterei majistrale a membrului superior cu formarea arterei brachiale superficiale și profunde prin bifurcarea ei la nivelul ansei nervului median. Astfel are loc bifurcarea dublă a arterei majistrale a membrului superior: 1 – la nivelul ansei nervului median, deplasându-se anterior de el; 2 – la nivelul fosei cubitale, unde se divide în arterele radială și cea ulnară.