Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 6, 2024 Traditional Medicine

МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ибрагим Рахманович Аскаров
Андижанский государственный университет, профессор кафедры химии, доктор химических наук, Заслуженный изобретатель Узбекистана, председатель Академии ТАБОБАТ Узбекистана
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Ирода Юсуповна Маматова
Андижанский государственный медицинский институт, Заведующий кафедрой биологической химии, доктор химическиех наук, профессор
https://orcid.org/0009-0003-0675-994X

Гавхарой Эркинжоновна Фозилова
Андижанский государственный медицинский институт, Ассистент кафедры биологической химии
https://orcid.org/0009-0005-4103-480X
E-mail: gavharoyfozilova87@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.474

Ключевые слова:
макрофаги, опухоль, иммунная микросреда, опухолевые заболевания, иммунный ответ

Аннотация

Макрофаги играют важную роль в иммунном ответе организма, включая защиту от инфекций и поддержание гомеостаза. Однако в контексте онкологических заболеваний макрофаги могут иметь как анти-онкогенные, так и пролиферативные свойства, способствующие росту опухоли. Морфология макрофагов, а также их функции в опухолевой микросреде, являются ключевыми аспектами для понимания механизмов, приводящих к прогрессированию опухолей. Изучение макрофагов в контексте онкологии открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию их активности с целью подавления опухолевого роста. Данная работа рассматривает ключевые изменения в морфологии и функции макрофагов в опухолевых тканях, а также их роль в прогрессировании опухолей и возможных подходах к терапии.

Как цитировать

Аскаров , И. Р., Маматова, И. Ю., & Фозилова, Г. Э. МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Журнал химии товаров и народной медицины, 3(6). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.474

Введение. Онкологические заболевания остаются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В их развитии и течении важную роль играет иммунная система. Сложное взаимодействие между иммунными клетками и опухолевыми клетками может как способствовать росту опухоли, так и ограничивать его. Макрофаги, как один из основных компонентов иммунной системы, имеют особое значение в опухолевой микросреде. Они выполняют двойную роль при онкологических заболеваниях: с одной стороны, способствуют росту опухоли, с другой — могут тормозить её развитие. Настоящая статья

посвящена морфологии и функциям макрофагов при онкологических заболеваниях и содержит анализ существующей литературы по этой теме.

Происхождение, дифференцировка и фенотипы макрофагов. Происхождение и дифференцировка. Макрофаги происходят из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, которые переходят в кровь и превращаются в моноциты. Моноциты, циркулируя по крови, проникают в различные ткани, где под воздействием местной микросреды дифференцируются в макрофаги. В этом процессе участвуют хемокины, такие как CCL5, CCL7 и CCL20. Кроме того, в некоторых органах — легких, печени, мозге, коже и кишечнике — макрофаги могут происходить от эмбриональных предшественников. Жизненный цикл и обновление тканевых резидентных макрофагов обладают органоспецифическими особенностями. Дифференцировка макрофагов регулируется цитокинами и факторами роста, включая фактор, стимулирующий колонии макрофагов (M-CSF). Разнообразие путей происхождения и дифференцировки макрофагов может объяснять гетерогенность макрофагов в опухолевой микросреде (TAM). Резидентные и костномозговые макрофаги могут по-разному реагировать на опухолевые сигналы.

Фенотипы: поляризация M1 и M2. Макрофаги обладают функциональной пластичностью и могут поляризоваться в различные фенотипы в ответ на сигналы микросреды. Этот процесс непрерывный и может изменяться под воздействием различных стимулов.

M1-макрофаги активируются классически под действием провоспалительных стимулов, таких как IFN-γ и LPS. Они вырабатывают провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23), а также активные формы кислорода (ROS) и оксид азота (NO). M1-макрофаги проявляют противоопухолевую активность путем фагоцитоза и цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам и активируют другие иммунные клетки [1]. Морфологически — это крупные округлые клетки [2]. Экспрессирующие маркеры CD80, CD86, iNOS и MHC II [3].

M2-макрофаги активируются альтернативно под действием анти-воспалительных стимулов (IL-4, IL-13, IL-10, TGF-β). Они способствуют восстановлению тканей, ангиогенезу и развитию опухоли, подавляя противоопухолевый иммунный ответ [1]. Морфологически они имеют удлиненную форму [2]. Экспрессируют маркеры CD163, CD206, аргиназу-1 и рецепторы поглощения [3].

Макрофаги в опухолевой микросреде (TAM) чаще всего напоминают M2-макрофагов [1]. Хотя парадигма M1/M2 является полезной, в условиях in vivo макрофаги существуют в широком спектре состояний активации. Точный функциональный профиль опухолеассоциированных макрофагов (TAM) формируется под влиянием локальной опухолевой микросреды.

Таблица 1. Сравнение фенотипов M1 и M2 приведено в таблице.

Характеристика	**M1 Макрофаги**	**M2 Макрофаги**
Стимулы активации	IFN-γ, LPS	IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β
Основные цитокины	TNF -α , IL- 1β , IL-6, IL-12, IL-23	IL-10, TGF-β
Маркеры	CD80, CD86, iNOS, MHC II	CD163, CD206, аргиназа-1

Основные функции	Противоопухолевая активность, очищение от патогенов, презентация антигена	Развитие опухоли, ангиогенез, иммуносупрессия, восстановление тканей

Роль макрофагов в опухолевой микросреде. Ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) являются основным клеточным компонентом опухолевой микросреды и часто составляют значительную часть опухолевой массы. TAM проявляют высокую пластичность, адаптируя свой фенотип и функции в ответ на разнообразные сигналы от опухолевых клеток, стромальных клеток и других иммунных клеток.

Взаимодействие TAM с компонентами микросреды:

С опухолевыми клетками: Опухолевые клетки выделяют цитокины, хемокины и экзосомы, которые привлекают макрофагов и влияют на их поляризацию [1]. Например, CSF1, продуцируемый опухолью, способствует выживанию и активации TAM. Также возможен прямой контакт с опухолевыми клетками через взаимодействие рецепторов и лигандов [4]. IL-6 и сигнальные пути S1PR могут усиливать экспрессию MARCO в TAM под влиянием опухоли [5].

Со стромальными клетками (например, CAF, эндотелиальные клетки): CAF (раковые ассоциированные фибробласты) играют важную роль в привлечении моноцитов и стимулируют M2-поляризацию через факторы, такие как M-CSF и CCL2 [6]. TAM взаимодействуют с эндотелиальными клетками сосудов, способствуя ангиогенезу и лимфангиогенезу за счёт выделения VEGF-A и VEGF-C [7].

С другими иммунными клетками (Т-клетки, NK-клетки, нейтрофилы): TAM могут подавлять активность Т- и NK-клеток через экспрессию PD-L1/PD-1, Fas/FasL и секрецию ингибиторных цитокинов [1]. Также возможно взаимодействие с нейтрофилами, что дополнительно способствует опухолевому росту [6].

Баланс между M1 и M2 макрофагами в микросреде опухоли играет решающую роль в формировании общего иммунного ответа на опухоль [1].

Опухолевая микросреда динамически регулирует поведение макрофагов. Сложные взаимодействия между TAM и другими компонентами микросреды создают потенциал для новых терапевтических стратегий, воздействующих сразу на несколько элементов.

Функции макрофагов при онкологических заболеваниях. Стимулирование роста опухоли: TAM, особенно M2-подобные, выделяют факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию опухолевых клеток . Они также подавляют противоопухолевый иммунитет, что позволяет опухолевым клеткам бесконтрольно размножаться [1]. Кроме того, TAM способствуют хроническому воспалению, которое может стимулировать опухолеобразование [8].

Стимулирование ангиогенеза: TAM, особенно M2-фенотипа, выделяют проангиогенные факторы, такие как VEGF, способствующие формированию новых кровеносных сосудов, питающих опухоль [1]. Этот процесс имеет ключевое значение для роста и метастазирования опухоли [7]. Молекулы, такие как аденозин, также могут модулировать ангиогенез [9].

Стимулирование метастазирования: TAM выделяют матриксные металлопротеиназы (MMP), разрушающие внеклеточный матрикс и облегчая инвазию и миграцию опухолевых клеток [1]. Они могут стимулировать эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), повышая метастатический потенциал опухоли [7]. В местах метастазов макрофаги подготавливают ткани к инвазии, способствуя экстравазации и росту опухоли [10].

Специальные популяции, такие как Tie2+ периваскулярные макрофаги, способствуют распространению опухолевых клеток[11].

Иммуносупрессия: M2-подобные TAM выделяют иммуносупрессивные цитокины (например, IL-10, TGF-β), подавляющие активность противоопухолевых T- и NK-клеток. Они также экспрессируют иммунные контрольные молекулы, такие как PD-L1, усиливая торможение Т-клеточного ответа [1]. Кроме того, они привлекают регуляторные Т-клетки (Treg), усиливающие иммунное подавление [10]. Путь аденозина, часто активный в опухолевой микросреде, играет ключевую роль в иммуноподавлении, опосредованном TAM [12].

Противоопухолевая активность: Макрофаги типа M1 могут напрямую уничтожать опухолевые клетки с помощью фагоцитоза и выработки цитотоксических молекул, таких как оксид азота (NO) и активные формы кислорода (ROS). Они также могут представлять опухолевые антигены Т-клеткам, инициируя тем самым адаптивный иммунный ответ. Кроме того, макрофаги M1 секретируют провоспалительные цитокины, подавляющие рост опухоли [1].

Морфологические изменения макрофагов при различных опухолях: Морфология макрофагов связана с их состоянием активации. Макрофаги M1 обычно имеют крупную и округлую форму, тогда как макрофаги M2 чаще вытянуты и имеют веретенообразную форму [2].

При колоректальных метастазах в печень крупные опухолеассоциированные макрофаги (L-TAMs) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, тогда как мелкие TAMs (S-TAMs) демонстрируют экспрессию генов, связанных с воспалением. L-TAMs имеют пенистый вид и экспрессируют гены, участвующие в липидном обмене [13].

При аденокарциноме лёгких морфологические изменения опухоли связаны с количеством макрофагов M2-фенотипа, формирующих комплексы TAM-M2-раковых клеток (TAM-M2-CCs), что может влиять на дифференцировку опухоли [14]. При меланоме макрофаги демонстрируют высокую подвижность и формируют динамические проекции между опухолевыми клетками, что происходит до начала инвазии опухоли [15]. При немелкоклеточном раке лёгких (НМРЛ) лечение синабуфагином вызывает морфологическую трансформацию макрофагов, сопровождающуюся изменением их размера, формы и адгезивных свойств, а также снижением их поляризации в сторону M2-фенотипа [16].

Морфология макрофагов является динамическим маркером их фенотипа и изменяется под воздействием различных факторов, таких как методы поляризации [17].

Морфологический анализ макрофагов в опухолевых тканях может предоставить ценную информацию о их функциональном состоянии и прогностическом значении при различных видах рака.

Механизмы поляризации макрофагов в опухолевой микросреде. Поляризация макрофагов в опухолевой микросреде возникает в результате сложного взаимодействия экзогенных (внешних) и эндогенных (внутренних) факторов.

Сигнализация цитокинов: Цитокины, выделяемые T_h1-клетками (например, IFN-γ и IL-12), способствуют поляризации макрофагов в фенотип M1. В то же время IL-4, IL-13, IL-10, продуцируемые T_h2-клетками, а также TGF-β способствуют поляризации в M2-фенотип [18].

Гипоксия: Гипоксическая среда, характерная для твёрдых опухолей, служит мощным стимулом для привлечения макрофагов и их поляризации в M2 [19]. Гипоксия может индуцировать экспрессию HIF-1α, который связан с поляризацией в M2 и секрецией таких проангиогенных факторов, как VEGF [18].

Метаболические факторы: Продукты изменённого глюкозного метаболизма опухоли, такие как молочная кислота и опухолевый ацидоз, способствуют поляризации в M2. M1-

макрофаги преимущественно используют гликолиз, M2 — окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование [20]. Это демонстрирует связь между метаболизмом и поляризацией [18]. Ферменты, участвующие в обмене аминокислот (например, аргиназа, IDO1), также способствуют иммуносупрессивному M2-фенотипу [21]. Регуляция липидного обмена через PPAR также влияет на активацию макрофагов и их поляризацию [18].

Внутриклеточные сигнальные пути: Ряд сигнальных путей, таких как PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, JNK, Notch и AMPK, играют важную роль в поляризации макрофагов в ответ на сигналы опухолевой микросреды [18]. Путь NF-κB может участвовать как в M1-, так и в M2-поляризации в зависимости от контекста.

Таким образом, цитокины, гипоксия, метаболические сигналы и сигнальные пути формируют сложную регуляторную сеть, определяющую поляризацию макрофагов и влияющую на прогрессирование опухоли.

Использование макрофагов как мишеней терапии рака. Ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) признаны перспективной терапевтической мишенью в онкологии из-за их ключевой роли в развитии опухоли и подавлении иммунитета [1].

Терапевтические стратегии: Уменьшение количества TAM: Включает нацеливание на сигнальный путь CSF-1/CSF-1R, необходимый для выживания макрофагов и их привлечения к опухоли [22]. Ингибиторы CSF-1R и моноклональные антитела проходят клинические испытания [23].

Перепрограммирование TAM: Направлено на трансформацию протуморогенных M2-макрофагов в противоопухолевые M1 [1]. Используются различные агенты, такие как синобуфагин (например, при немелкоклеточном раке лёгкого) [16]]. А также ингибиторы HDAC класса IIa [24].

Усиление иммунитета: Стратегии, повышающие способность макрофагов к фагоцитозу опухолевых клеток. Например, блокада сигнала CD47-SIRPα, известного как «не ешь меня», способствует уничтожению опухоли [10].

Комбинированная терапия: Совмещение макрофаг-таргетных подходов с химиотерапией, лучевой терапией и ингибиторами контрольных точек иммунного ответа показывает перспективные результаты [1].

Нацеливание на путь аденозина: Модуляция уровня аденозина для усиления противоопухолевого иммунитета. Включает ингибирование ферментов, продуцирующих аденозин (CD39, CD73), или блокаду его рецепторов (A2A, A2B). Также перспективно ингибирование ферментов NTPDase, таких как CD39, с целью предотвращения накопления иммунносупрессивного аденозина [12].

Таблица 2. Терапевтические стратегии, нацеленные на макрофагов при раке

Стратегия	**Механизм действия**	**Примеры**
Удаление TAM	Ингибирование выживания макрофагов	Ингибиторы CSF-1R
Перепрограммирование TAM (с M2 на M1)	Изменение поляризации M1 - M2	Синобуфагин, HDAC ингибиторы
Усиление иммунитета	Повишение фагоцитоза	Блокада CD47

Комбинированная терапия	Совмещения с другими методами	С ингибиторами контрольных точек
Блокада аденозинового пути	Модуляция аденозинового сигнала	A2A/A2B антагонисты, ингибиторы CD39/CD73
Ингибирование NTPDase ферментов	Контроль гидролиза нуклеотидов	Серитиниб (ингибитор CD39)

Ингибирование ферментов NTPDase, таких как CD39, с целью предотвращения образования иммуносупрессивного аденозина в микросреде опухоли и сохранения уровня противовоспалительного АТФ представляет собой эффективную стратегию.

Кроме того, таргетинг макрофагов рассматривается как перспективный и инновационный подход в разработке новых методов терапии рака.

Таблица 3. Морфологические изменения макрофагов при различных типах рака.

Тип рака	**Наблюдаемые морфологические изменения**	**Потенциальное значение**
Метастазы колоректального рака печени	L-TAM и S-TAM, накопление липидов в L-TAM	Связано с плохим прогнозом и воспалительным профилем
Аденокарцинома лёгкого	Формирование комплексов TAM-M2-CC- раковые клетки	Может влиять на дифференцировку опухоли
Меланома	Высокая подвижность, образование проеций между клетками	Может способствовать инвазии опухоли
НМКРЛ (с лечением синобуфагином)	Изменения размера, формы и адгезии, ингибирование M2-поляризации	Связано с подавлением M2-поляризации

Заключение. В данной работе подчёркнуто морфологическое и функциональное разнообразие макрофагов при онкологических заболеваниях, а также их сложное взаимодействие с опухолевой микросредой. Рассмотрена важная роль макрофагов в прогрессии и регрессии опухоли, их динамическая поляризация и способность адаптироваться к различным сигналам. Обсуждены терапевтические возможности таргетирования макрофагов в лечении рака: снижение количества протуморогенных макрофагов, их перепрограммирование в противоопухолевый фенотип, а также модуляция их активности. В перспективе необходимо разработать точные стратегии нацеливания, глубже понять гетерогенность и пластичность макрофагов, а также создать надёжные биомаркеры для прогнозирования ответа на лечение. Результаты таких исследований могут улучшить исходы для онкологических пациентов как в Узбекистане, так и по всему миру.

Литературы

1. Zhou L, Zhao T, Zhang R, Chen C, Li J. New insights into the role of macrophages in cancer immunotherapy. Front Immunol. 2024 Mar 28;15:1381225. doi: 10.3389/fimmu.2024.1381225. Erratum in: Front Immunol. 2024 May 16;15:1427337. doi: 10.3389/fimmu.2024.1427337. PMID: 38605951; PMCID: PMC11007015.

2. Heinrich F, Lehmbecker A, Raddatz BB, Kegler K, Tipold A, Stein VM, Kalkuhl A, Deschl U, Baumgärtner W, Ulrich R, Spitzbarth I. Morphologic, phenotypic, and transcriptomic characterization of classically and alternatively activated canine blood-derived macrophages in vitro. PLoS One. 2017 Aug 17;12(8):e0183572. doi: 10.1371/journal.pone.0183572. PMID: 28817687; PMCID: PMC5560737.

3. Hao NB, Lü MH, Fan YH, Cao YL, Zhang ZR, Yang SM. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. Clin Dev Immunol. 2012;2012:948098. doi: 10.1155/2012/948098. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22778768; PMCID: PMC3385963.

4. Verona F, Di Bella S, Schirano R, Manfredi C, Angeloro F, Bozzari G, Todaro M, Giannini G, Stassi G, Veschi V. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages as mates in tumor progression: mechanisms of crosstalk and advanced bioinformatic tools to dissect their phenotypes and interaction. Front Immunol. 2025 Feb 6;16:1529847. doi: 10.3389/fimmu.2025.1529847. PMID: 39981232; PMCID: PMC11839637.

5. Gu C, Wiest M, Zhang W, Halder K, Zurawski S, Zurawski G, Joo H, Oh S. Cancer Cells Promote Immune Regulatory Function of Macrophages by Upregulating Scavenger Receptor MARCO Expression. J Immunol. 2023 Jul 1;211(1):57-70. doi: 10.4049/jimmunol.2300029. PMID: 37212598.

6. Kazakova A, Sudarskikh T, Kovalev O, Kzhyshkowska J, Larionova I. Interaction of tumor-associated macrophages with stromal and immune components in solid tumors: Research progress (Review). Int J Oncol. 2023 Feb;62(2):32. doi: 10.3892/ijo.2023.5480. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36660926; PMCID: PMC9851132.

7. Cendrowicz E, Sas Z, Bremer E, Rygiel TP. The Role of Macrophages in Cancer Development and Therapy. Cancers (Basel). 2021 Apr 18;13(8):1946. doi: 10.3390/cancers13081946. PMID: 33919517; PMCID: PMC8073377.

8. Poh AR, Ernst M. Targeting Macrophages in Cancer: From Bench to Bedside. Front Oncol. 2018 Mar 12;8:49. doi: 10.3389/fonc.2018.00049. PMID: 29594035; PMCID: PMC5858529.

9. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.

10. Xu Y, Wang X, Liu L, Wang J, Wu J, Sun C. Role of macrophages in tumor progression and therapy (Review). Int J Oncol. 2022 May;60(5):57. doi: 10.3892/ijo.2022.5347. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35362544; PMCID: PMC8997338.

11. Brown JM, Recht L, Strober S. The Promise of Targeting Macrophages in Cancer Therapy. Clin Cancer Res. 2017 Jul 1;23(13):3241-3250. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3122. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28341752; PMCID: PMC5529121.

12. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.

13. Murray PJ. Cancer metastasis linked to macrophage size, shape, and metabolism. J Exp Med. 2020 Nov 2;217(11):e20201259. doi: 10.1084/jem.20201259. PMID: 32997733; PMCID: PMC7596826.

14. Xiao WH, Yao LP, Li M, Wang M, Wu L, Jiang MF, Ma HF, Li JQ, Chen GR. The Tumor-Associated Macrophage-M2-Cancer Cell Complex and the Observation of Heterogeneous Modification of the Morphological Structure of Lung Adenocarcinoma. Onco Targets Ther. 2020 Oct 30;13:11139-11149. doi: 10.2147/OTT.S267157. PMID: 33154653; PMCID: PMC7608484.

15. Ramakrishnan G, Miskolci V, Hunter M, Giese MA, Münch D, Hou Y, Eliceiri KW, Lasarev MR, White RM, Huttenlocher A. Real-time imaging reveals a role for macrophage protrusive motility

in melanoma invasion. J Cell Biol. 2025 Feb 3;224(2):e202403096. doi: 10.1083/jcb.202403096. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39570286; PMCID: PMC11586626.

16. Sun Y, Lian Y, Mei X, Xia J, Feng L, Gao J, Xu H, Zhang X, Yang H, Hao X, Feng Y. Cinobufagin inhibits M2-like tumor-associated macrophage polarization to attenuate the invasion and migration of lung cancer cells. Int J Oncol. 2024 Nov;65(5):102. doi: 10.3892/ijo.2024.5690. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39301639; PMCID: PMC11419410.

17. Selig M, Poehlman L, Lang NC, Völker M, Rolauffs B, Hart ML. Prediction of six macrophage phenotypes and their IL-10 content based on single-cell morphology using artificial intelligence. Front Immunol. 2024 Jan 4;14:1336393. doi: 10.3389/fimmu.2023.1336393. PMID: 38239351; PMCID: PMC10794337.

18. Wang S, Liu G, Li Y, Pan Y. Metabolic Reprogramming Induces Macrophage Polarization in the Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2022 Jul 7;13:840029. doi: 10.3389/fimmu.2022.840029. PMID: 35874739; PMCID: PMC9302576.

19. Boutilier AJ, Elsawa SF. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. Int J Mol Sci. 2021 Jun 29;22(13):6995. doi: 10.3390/ijms22136995. PMID: 34209703; PMCID: PMC8268869.

20. Gao J, Liang Y, Wang L. Shaping Polarization Of Tumor-Associated Macrophages In Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2022 Jun 30;13:888713. doi: 10.3389/fimmu.2022.888713. PMID: 35844605; PMCID: PMC9280632.

21. Ricketts TD, Prieto-Dominguez N, Gowda PS, Ubil E. Mechanisms of Macrophage Plasticity in the Tumor Environment: Manipulating Activation State to Improve Outcomes. Front Immunol. 2021 May 7;12:642285. doi: 10.3389/fimmu.2021.642285. PMID: 34025653; PMCID: PMC8139576.

22. Panni RZ, Linehan DC, DeNardo DG. Targeting tumor-infiltrating macrophages to combat cancer. Immunotherapy. 2013 Oct;5(10):1075-87. doi: 10.2217/imt.13.102. PMID: 24088077; PMCID: PMC3867255.

23. Cannarile MA, Ries CH, Hoves S, Rüttinger D. Targeting tumor-associated macrophages in cancer therapy and understanding their complexity. Oncoimmunology. 2014 Dec 13;3(9):e955356. doi: 10.4161/21624011.2014.955356. PMID: 25941615; PMCID: PMC4292237.

24. Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. Nat Rev Drug Discov. 2018 Dec;17(12):887-904. doi: 10.1038/nrd.2018.169. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30361552.