

## Možnosti obrambe proti raku

**POVZETEK.** Sprva so kancerologi imeli vtis, da v organizmu ni imunskega odgovora na maligne celice. Takšen vtis je nastal zaradi mehanizmov, s katerimi se tumorske celice maskirajo in se tako izognejo detekciji imunskega sistema. Poleg tega so pri nekaterih vrstah raka antigeni lahko prestabi, da bi izzvali močan imunski odgovor. Kasneje pa so imunologi spoznali, kakor je rak zmožen zmanjšati imunski odgovor, da so ga določeni mikrobi prav tako sposobni spodbujati. Glede na možnosti obrambe proti raku obstajajo nespecifični imunološki dejavniki, ki stimulirajo imunski sistem, to so: BCG vakcina, nekatere bakterije in glivice. Za imunoterapijo raka v sedanjem času raziskujejo tudi številne specifične metode, kot na primer zdravljenje z vakcino iz levkemičnih celic.

**DEFENSE POSSIBILITIES AGAINST CANCER.** The cancerologists first denied the possibility of the immune response to malignant cells. Such an impression was due to the mechanisms by which the tumour cells manage to mask themselves in order to evade their being detected by the immune system. In addition, the antigens of some cancers may be too weak to provoke a vigorous immune response. Recently, the immunologists have found out that just as the cancer can depress the immune response, so the microbial agents have the ability to boost it. Such non-specific immunological agents stimulating the immune system are BCG vaccine, some bacteria and yeasts. Currently, a number of specific methods of cancer immunotherapy are being investigated, e.g. treatment using a vaccine made of leukemia cells.

Imunologija je področje biologije, ki se ukvarja s proučevanjem obrambe organizmov. Najvažnejši del tega obrambnega ali imunskega sistema so limfociti, ki jih štejemo med bele krvničke. Pri različnih vnetjih, posebno kroničnih in specifičnih, se njihovo število lahko zelo poveča, pri nekaterih, zlasti pri virozah, pa zmanjša. Normalno jih je v 1 mm<sup>3</sup> krvi 1500—3000, v diferencialni krvni sliki odraslega človeka pa jih najdemo 25—33 %. V telesu krožijo po limfnem in po krvnem sistemu. Nakopičijo se največ v vranici, v timusu (priželjcu) in v bezgavkah. Od njih in njihovega delovanja je močno odvisna imunska obramba organizma.

Na področju imunologije, ki se je pri infektivnih boleznih povzpela že visoko in že mnogo pripomogla tudi k praktičnim uspehom, smo v boju proti raku pravzaprav šele na začetkih. Vzrok temu dejstvu je v tem, da so sprva mislili, da človekov imunski sistem pri raku ne reagira. V resnici pa imunski sistem reagira tudi pri raku, vendar se tumorske celice znajo izmuzniti človekovi obrambi proti njim s tem, da se tako rekoč maskirajo pred imunskim sistemom.

Večina raziskovalcev, ki se trudijo, da bi našli uspešno sredstvo za boj proti rakavemu tkivu, soglaša, da bo verjetno ta boj najuspešnejši na področju imunologije. To velja seveda za bodočnost. Za zdaj se na tem področju veliko raziskuje in preskuša, žal pa so praktični uspehi še majhni.

V prejšnjih desetletjih je v boju proti raku prevladovalo iskanje in preskušanje novih citostatikov, v tekočem desetletju pa so v ospredju raziskovanja poskusi, kako bi v boju in obrambi proti raku izkoristili imunost napadenega organizma in to imunost zvišali na umeten način.

Zanimivo je zasledovati potek oziroma zaporedje opazovanj in odkritij, ki so sama po sebi manj pomembna, vendar pa so skupno privedla do znanja, ki ga imamo na tem področju danes in bo raziskovalce verjetno vodilo do drugih odločilnejših odkritij, za katera upamo, da bodo dala tudi praktične uspehe na področju obrambe proti raku in pa pri zdravljenju raka.

Leta 1935 je glavni zdravnik bolnišnice za tuberkuloze v Stockholmu, dr. Israel Holmgren, poročal, da pri rakavih bolnikih često ni dobil takega imunskega odgovora na tuberkulinski kožni test kot pri drugih bolnikih. Tuberkulinski test obstoji v naslednjem: če osebi, ki je v svojem življenju kdaj prišla v stik z bacili tuberkuloze, v kožo ali pod njo vbrizgamo neznatno količino izvlečka teh bacilov, bo na mestu injekcije nastalo vnetje. Pri osebi pa, ki še ni bila v stiku z bacili tbc in zato še ni imela niti krakotrajnega tuberkuloznega vnetja, bo nastalo takšno kožno vnetje šele pri naslednjih vbrizgavanjih, ne pa pri prvem. Zgolj to opazovanje samo pa ne bi veliko koristilo pri razvoju misli, da izvleček bacila tuberkuloze lahko morda preprečuje razvoj raka, če ne bi isti zdravnik opazoval, da je na splošno manj rakavih obolenj pri tuberkulotikih. Začel je celo zdraviti rakave bolnike s tem izvlečkom, ki ga imenujemo tuberkulin. Zdelo se mu je, da je vsaj pri nekaterih dosegel počasnejši razvoj raka-vega tkiva. Ker uspeha ni bilo veliko, so poskuse opustili. Šele kasneje so ugotovili, da je takrat dr. Holmgren opazoval pravzaprav to, kar vemo danes, da namreč rak ohromi imunski mehanizem telesa in da ga tuberkulin restimulira.

Šele čez četrto stoletje je tuberkulin ponovno zbudil veliko zanimanje imunologov, ki so se ukvarjali z odpornostjo telesa proti raku. Upali so, da bodo z njim odporno moč človeka proti raku lahko umetno povečali. To zanimanje za tuberkulin je zrastle posebno spričo dejstva, ker so pravkar spoznali, da razkroj presajenih tumorjev ni nastal zaradi vakcinacije z izvlečki tumorskih celic, ampak zavoljo istih mehanizmov, ki zavirajo, da bi se transplantati »prijeli«<sup>»</sup> drugih telesnih tkiv in organov. Razočaranje pri eni metodi razumljivo vodi do povečanega navdušenja za drugo. V prid drugi metodi boja proti tumorjem pa je govorila tudi ugotovitev, da je telo sposobno spoznati tumorske celice in jih tudi napasti, vsaj pri živalih. Spoznanje tumorskih celic je domneva za obrambo pred njimi. Zato so se raziskovalci zelo trudili, da bi ugotovili razpoznavne lastnosti tumorskih celic, to je njihove antigene, kar jim je uspelo med leti 1950 in 1960. Po drugi strani pa je spoznanje o splošnih imunskih možnostih organizma medtem zelo napredovalo. Nazorno lahko rečemo, da ima naš obrambni sistem dvoje rok: eno pomeni humoralna obramba, to so protitelesa, ki krožijo po krvni plazmi in se vežejo na antigene, drugo pa celična obramba, ki jo nudijo limfociti in makrofagi.

Makrofagi so velike celice. Te napadejo in prebavijo vse snovi, ki jih imajo za tuje. Limfociti pa navadno napadajo le specifične antigene, za katere so postali senzibilizirani. Ta druga roka, to je celična obramba, pa je glavno orožje proti tumorjem. Obramba proti tumorjem torej obstoji. Kot že omenjeno, imajo tumorske celice sposobnost, da se borijo proti obrambi organizma ali pa se tej obrambi kot maskirane izmuznejo, izognejo. Nekatere izmed njih imajo namreč preslabotne antigene, da bi zbudile dovolj močan imunski obrambni odgovor. Poleg tega pa nekatere vrste raka še poslabšajo že tako slaboten imunski odgovor organizma.

Logična posledica tega spoznanja so bili poskusi, kako bi imunski odgovor telesa povečali z nespecifičnimi dražljaji. Že Holmgren, ki je imel nekaj uspehov s tuberkulini, je spoznal, da lahko enako delujejo oslabljeni bacili goveje tuberkuloze. Kasneje se je s tem mnogo pečal dr. Georges Mathé iz inštituta za onkologijo in imunogenetiko v Villejuifu v Franciji. Glede na uspehe z že omenjenimi oslabljenimi bacili tbc, to je s cepivom BCG, ki jih je opazoval pri levkemičnih miškah, je pričel zdraviti tudi bolnike z limfatično levkemijo. S tem načinom zdravljenja je primerjal tudi uporabo

posebnega cepiva iz tumorskih celic. Obe ti dve vrsti zdravljenja pa je nadalje primerjal z zdravljenjem s samimi citostatiki, to je z zdravili, ki zavirajo razvoj tumorskih celic. Rezultati teh primerjav so bili tako prepričljivi, da so pri zdravljenju nadaljnjih bolnikov kontrolno skupino opustili. Žal pa drugi raziskovalci s tega področja niso poročali o takih uspehih, medtem ko so nekateri sploh menili, da je bolje zdraviti brez BCG. Razlago teh različnih mnenj je najbolje iskati v dejstvu, da poznamo najmanj pet različnih preparatov BCG in da vsakega od teh lahko dajemo na sedem različnih načinov in še to v najrazličnejših stadijih obolenja in različno glede na druge vrste terapij (kirurške, obsevalne, citostatične). Glede na vse to so izračunali, da obstoji 520 različnih poskusov z BCG, ki jih seveda ne smemo enako evalvirati, in to niti pozitivno niti negativno.

Na splošno lahko za zdaj rečemo, da je BCG uspešnejši pri solidnih tumorjih kakor pri krvnem raku, in od teh najbolj pri melanomih, kjer celo metastaze po injkciji BCG lahko izginejo. Nekateri BCG injicirajo neposredno v metastaze. V Filadelfiji so injicirali BCG v 84 melanomskih metastaz na koži. Izginili niso le injicirani tumorji, ampak tudi tiste melanomske metastaze, ki jih niso injicirali.

BCG je živo cepivo; čeprav oslABLJENO, lahko še vedno deluje škodljivo zlasti na oslABLjen organizem in lahko zaradi toksičnega vpliva povzroča številne komplikacije. Zato se raziskovalci trudijo, da bi iz oslABLjenih bacilov izločili le tiste komponente, ki bi delovale koristno, ne pa škodljivo. V Izraelu so v ta namen pripravili izvleček le iz celičnih sten teh bacilov. Za zdaj poročajo o dobrih rezultatih ne le zoper raka, ampak tudi proti boleznim, bakterijskim in virusnim, ki so doslej v večji meri ogrožale osebe, zdravljene s citostatično terapijo, kakor pa drugo prebivalstvo.

Poleg oslABLjenih bacilov goveje tuberkuloze, ki naj bi rakavega bolnika nespecifično imunizirali proti njegovemu lastnemu tumorju, uporabljajo za bakterijske antigene tudi nekatere druge bakterije, kot na primer korinske bakterije. Lahko pa domnevamo, da imajo nekatere izmed bakterij, ki jih v tem smislu še niso preizkusili, morda še boljše in močnejše antigene kot pa že preskušene. Tako se včasih zdi, da morda bakterije, ki jih operirani rakavi bolnik slučajno dobi — morda celo kot tako imenovano hospitalno okužbo zato, ker je njegova odpornost proti mikroorganizmom zmanjšana zaradi operacije, citostatikov ali imunosupresivnih snovi — delujejo kot nespecifična imunoterapija.

Naj omenimo, da smo pred leti pri nas delali poskuse z vplivanjem kvasnic na rast oziroma velikost tumorjev pri belih miših. Tem poskusnim živalim smo implantirali na hrbet novotvorbo in jo, ko je zrasla do določene velikosti, obravnavali z emulzijo kvasovk s tem, da smo kvasovke vbrizgali ob robu tumorja. Naslednje dni in tedne smo merili in tudi drugače zasledovali nadaljnjo rast oziroma zmanjševanje in propadanje tako obravnavanih tumorjev. Pri končni obdelavi rezultatov smo ugotovili pomembno zmanjšanje tumorjev, ki so bili obravnavani s kvasnicami.

Tedaj si mehanizma delovanja kvasnic na rast tumorjev še nismo znali razlagati. Danes pa že vemo, da je kemična snov, ki v kvasnicah deluje na rast tumorja, glukozan, to je polisaharid, ki ga proizvajajo kvasovke. Ker je skoraj povsem netoksičen na eni strani, na drugi strani pa je močan stimulator makrofagne aktivnosti zoper tumorske celice, je v boju proti raku zelo uporaben. Pri bolnikih so ga uporabljali predvsem zoper metastaze melanoma ter proti raku dojke in pljuč. Zlasti dr. Peter Mansell iz Montreala poroča o dobrih uspehih pri svojih bolnikih. Pri majhnih metastazah je po zdravljenju s to snovjo na mestu tumorja našel le sterilen žep z množico makrofagov, to je celic, ki se bore proti raku in drugim telesu nezaželenim snovem, ter z nekaj mrtvimi malignimi celicami. Seveda pri večjih tumorjih rezultat ni bil tako popoln. Zdelo se je, da je odvisen od doze glukozana. Kljub temu pa je bilo zelo pozitivno to zbiranje makrofagov v tumorju, pa čeprav tumorja niso mogli sami popolnoma razgra-

diti. Tumorji, ki kažejo več makrofagov, namreč metastazirajo manj. Metastaziranje pa je tisto ponašanje oziroma delovanje raka in drugih malignomov, ki najčesteje ubije bolnika. Primarni tumor sam sicer lahko z operacijo ali/in obsevanjem obvladamo.

Razen bakterijskih in glivičnih snovi, ki jih v poskusih in tudi že pri zdravljenju bolnikov uporabljajo v boju proti raku, pa že nekaj let uporabljajo tudi cepivo, izdelano iz tumorskih celic samih. Takšno cepivo ima nalogo, da spodbudi obrambni sistem telesa s tem, da ga navadi spoznavati antigene tumorskih celic, ki navadno niso specifični in jih telo težko razpozna. Razpoznava teh pa je osnovni pogoj za obrambo.

Izdelava takega cepiva iz tumorskih celic je delikatna. Če tumorske celice z različnimi načini (zvišana ali znižana temperatura, obsevanje, kemično) obdelujemo preveč, se njihov antigen lahko preveč spremeni, tako da potem ne izvršuje več funkcije, za katero je bil namenjen. Če jih pa obravnavamo premilo, je nevarnost, da te celice ohranijo sposobnost reprodukcije in se razvijejo v nov tumor.

V novejšem času v ta namen obravnavajo tumorske celice, iz katerih naj bi nastala vakcina proti raku, z encimom nevraminidazo, ki jo producira povzročitelj kolere. Ta encim odstrani nezaželene dele iz glikoproteinske molekule, ki so na površini tumorskih celic in jih s tem nekako demaskira. Tako se antigeni tumorja bolj razkrijejo in pri uporabi takega cepiva tudi bolje delujejo. Ko so vbrizgani bolniku, jih kmalu napadejo makrofagi, kar sproži reakcijo limfocitov, senzibiliziranih za tumorski antigen. Poleg tega pa to zdravljenje poteka tudi po humoralni poti imunskega sistema telesa, za katero v boju proti raku zaenkrat menijo, da je v ozadju boja. Podobno izdelujejo in tudi aplicirajo cepivo iz celic krvnega raka.

Vsa ta cepiva, bodisi iz bakterij ali iz tumorskih celic samih, štejemo za aktivno imunizacijo proti raku. Prva naj bi bila nespecifična, druga specifična. Pasivna imunizacija v istem boju pa bi obstajala v prenosu krvnega seruma ali belih krvničk darovalca, ki smo ga pred tem aktivno imunizirali. Tu je pa vmesnih komplikacij še več kot pri aktivni imunizaciji, predvsem gre za vprašanje kompatibilnosti med prejemnikom in tujimi celicami oziroma serumom. Zato bo ta način potisnjen še dlje v prihodnost, ker bo zanj potrebnih še več predhodnih raziskav.

Več upanja kaže prenos limfocitov oziroma njihovega tako imenovanega prenosnega faktorja in njihove imune ribonukleinske kisline, ki naj bi vsebovala potrebno informacijo za usmerjanje imunskega odgovora telesa nasproti pravemu antigenu. Prenosni faktor pa naj bi po sedaj neznanem načinu prenesel iz ozdravljenega bolnika celično imunost na novega bolnika, ki te odpornosti še nima. O praktičnih rezultatih tega načina zdravljenja, ki seveda ne obsega še zadostnega števila bolnikov, pa še poročajo. V Minnesoti so tako zdravili bolnike z osteogenim sarkomom, to je kostnim tumorjem, ki dela v velikem odstotku pljučne metastaze že v šestih mesecih, celo po kirurški odstranitvi primarnega tumorja. Poročajo tudi že o poskusih zdravljenja človeških tumorjev s transfer faktorjem, narejenim iz limfatičnega tkiva ovac, ki so jim poprej za določen čas implantirali človeške tumorje tako, da so te živali proti njim postale deloma odporne.

#### Literatura:

Mavec P.: Terapija eksperimentalnim putem unešenih tumorja kod miševa sa *Saccharomyces cerevisiae*. Referat (I. kongres kancerologa Jugoslavije. Beograd 26—28. april 1962).

Plesničar S.: O imunski reaktivnosti raka. *Proteus* 34. (1971/72), 219—224.

Smith R. D.: Defense Against Cancer. *The Sciences* 16 (Jan./Febr.), 21—26.

Tekavčič L.: Pomen limfocitov v obrambnem sistemu človeka. *Proteus* 39 (1976/77), 67—69.

Žitnik J.: Svojevrstnost kirurškega zdravljenja raka in njegove zmogljivosti. *Proteus* 34 (1971/72), 364, 370.

Žitnik J.: Zdravljenje raka z obsevanjem. *Proteus* 35 (1972/73), 109—116.