

Vloga specifičnih in nespecifičnih imunskih mehanizmov pri obrambi pred tumorji

The role of specific and non-specific immune mechanisms in defence against tumors

Alojz Ihan*

Deskriptorji
novotvorbe-immunologija
limfociti B
limfociti T

Descriptors
neoplasms-immunology
B-cells
T-cells

Izvleček. V članku so opisani nekateri ključni mehanizmi, ki omogočajo imunskemu sistemu razločevanje med tumorskimi in zdravimi celicami. Rezultati mnogih raziskav kažejo, da limfociti T prepoznajo tumorske celice, vendar temu ne sledi ubijanje tumorskih celic. Opisane hipoteze skušajo pojasniti mehanizme tumorske tolerance. Tudi naravne celice ubijalke in makrofagi so zmožni razločevati med tumorskimi in zdravimi celicami. Način, kako prepoznajo tumorske celice, je zaenkrat še neznan. Naravne celice ubijalke so verjetno ključne celice, ki v organizmu omogočajo obrambo pred tumorji. Vloga makrofagov v imunobiologiji tumorjev je manj razjasnjena. Po eni strani so zmožni ubijati tumorske celice, po drugi strani pa tudi pospešujejo razmnoževanje le-teh in prispevajo k razraščanju tumorja.

Abstract. In the article are described some key mechanisms, used by an immune system to distinguish a tumor cell from a normal, healthy cell. According to bulk of the literature in the past decades, T lymphocytes are able to specifically recognise tumor cells, but the specific recognition of tumor cells does not result in rejection of a tumor tissue. Some proposed mechanisms, that would make an immune system tolerant to a tumor, are described. Accordingly to them, there is a possibility of some new therapeutic approaches, that would mobilise an immune system for an anti-tumor defence. Also natural killer cells and macrophages are able to distinguish tumor cells from normal, healthy cells and are also able to directly kill tumor cells. The nature of immune recognition by natural killer cells and macrophages is not known yet, because these cells do not express receptors for specific antigen recognition. Natural killer cells seem to be of a particular importance for a defence of an organism against tumors. The role of macrophages is less defined, because they are able to recognise and kill tumor cells, but on the other hand they are also able to promote tumor cells proliferation and the expansion of the tumor.

Tumor in imunski sistem

Tumorske celice nastajajo iz normalnih celic. V telesu se tekom življenja razdeli ogromno število celic (blizu 10^{16}). V življenju celic in ob njihovih delitvah prihaja tudi do sprememb – mutacij – v genetskem materialu. Nekatere od mutacij lahko prizadenejo gene, ki so vpleteni v regulacijo celičnega ciklusa. Iz podrobne razlage mehanizmov onkogeneze lahko povzamemo, da iz zdrave celice nastane tumorska v primeru, če ji mutacije omogočajo prednost rasti pred normalnimi celicami v sicer zelo kompetitivnem okolju – tkivu (1). Najpogostejše mutacije, ki tumorski celici omogočijo razrast, so mutaci-

*Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 61000 Ljubljana.

je genov, ki določajo ekspresijo proteinov, regulatorjev celičnega ciklusa – jedrnih proteinov, rastnih faktorjev in njihovih receptorjev, proteinov, ki prevajajo receptorske signale v celico (2). Ker delovanje celic omogočajo številni, med seboj odvisni uravnavni mehanizmi, za nastanek uspešne tumorske celice (take, ki pozneje zraste v tumor) ni dovolj ena sama mutacija, ampak ustrezna kombinacija mutacij, ki se dogodijo v isti celični liniji. To omogoči maligni celici razmnoževanje, neodvisno od zunanjih rastnih signalov, ki so jim podvržene zdrave celice. Avtonomna rast je poglobljena lastnost malignega obolenja (tabela 1).

Tabela 1. *Značilnosti tumorskih celic.*

Avtonomna rast, ki ne zahteva zunanjih rastnih signalov
Neodzivnost na rastne signale za normalno rast in celjenje tkiva
Invazivna rast preko normalnih tkivnih meja
Zasevanje prek krvi, limfe in metastatska rast v oddaljenih organih
Vse celice določenega tumorja izvirajo iz ene same prekuzorske celice
Spremenjeno izražanje membranskih proteinov v primerjavi z netumorskimi celicami istega tkivnega izvora

Imunski sistem je kompleksen receptor, ki prepozna molekule. Molekule, ki jih imunski sistem prepozna, imenujemo antigeni. Ob prepoznavi antigenov se lahko sproži zavrnitvena imunska reakcija (navadno gre za virusne, bakterijske, parazitske; v patoloških primerih tudi lastne molekule). V drugih okoliščinah se sproži tolerančna reakcija (navadno gre za lastne molekule, molekule hrane v prebavilih, vdihane molekule).

Normalne celice pridobijo lastnosti tumorskih zaradi delovanja mutiranih genov, virusnih genov ali normalnih genov, katerih izražanje je napačno uravnavaano. Nenormalni geni se prepisujejo v nenormalne proteine. Ker takih proteinov zdrave celice nimajo, jih imunski sistem lahko prepozna kot tuje molekule – tumorske antigene. Številna klinična in eksperimentalna opažanja dokazujejo, da tumorski antigeni lahko vzbudijo protitumorsko imunsko reakcijo (3).

Številni tumorji (maligni melanom, timom, seminom, medularni karcinom dojke) vsebujejo velike količine infiltriranih limfocitov T, naravnih celic ubijalk in makrofagov. Taki infiltrati niso povezani z običajnimi vnetnimi procesi, in verjetno nastanejo zaradi imunske reakcije proti tumorskim celicam. V bezgavkah, ki drenirajo področja tumorske rasti, pogosto zasledimo proliferacijo limfocitov. V tumorjih je mogoče izmeriti povečane koncentracije limfokinov, ki omogočajo aktivacijo imunskih celic. Klinične raziskave kažejo, da je prisotnost limfocitnega infiltrata v nekaterih tumorjih (medularni karcinom dojke, maligni melanom) povezana z boljšo prognozo v primerjavi s podobnimi tumorji brez infiltrata. Ljudje s pomanjkljivo imunostjo so tudi bolj izpostavljeni obolenju za določenimi tumorji (4).

Mehanizmi specifičnega prepoznavanja in ubijanja tumorskih celic

Nastanek tumorske celice omogoči ustrezna, za rast tumorja uspešna kombinacija mutiranih genov, ki se prepisujejo v mutirane proteine, zato lahko imunski sistem s prepoznavo spremenjenih proteinov razloči tumorske celice od normalnih. In kako imunski sistem prepozna mutirane proteine? Sleherne celice del svojih novo sintetiziranih proteinov encimsko razgradi na peptidne fragmente (5). Peptidni fragmenti (8–9 aminokislin) se z lahkimi in težkimi verigami molekul MHC I povežejo v komplekse, ki potujejo do celičnih membran. Na ta način celice na površinah predstavljajo imunskim celicam (citotoksičnim limfocitom T) vzorce izdelkov svoje proteinske sinteze. Na predstavljene peptide naletijo citotoksični limfociti T, ko preiskujejo celične površine. V primeru, da je proteinska sinteza celic tumorsko spremenjena (celice sintetizirajo nenormalne, mutirane proteine, t.j. tumorske antigene), citotoksični limfociti T prepoznajo spremenjene peptide, in s svojimi ubijalskimi mehanizmi povzročijo smrt tumorskih celic.

Vendar ne zadostuje, da specifični citotoksični limfociti T z antigenskimi receptorji prepoznajo peptide tumorskih celic. Poleg prepoznavne tumorskih antigenov potrebujejo še dodatne signale – limfokine. Limfokine izločajo celice T pomagalko, ko s svojimi antigenskimi receptorji prepoznajo tumorske antigene, predstavljene v membranah makrofagov. Makrofagi v fagolizosomih razgradijo tumorske proteine na fragmente, ki jih nato kot tumorske antigene vklopijo v molekularne komplekse MHC II. Ob prepoznavi tumorskih antigenov celice T pomagalko izločajo limfokine (6).

Za uspešno specifično protitumorsko reakcijo je torej potrebno, da po eni strani makrofagi uspešno predstavijo tumorske antigene celicam T pomagalkam, tumorske celice pa morajo uspešno predstaviti svoje antigene citotoksičnim limfocitom T. Na ta način citotoksični limfociti T prepoznajo tumorske celice, in jih ob prisotnosti ustreznih limfokinov ubijejo.

Kaže, da tumorsko toleranco lahko povzroči pomanjkljivo predstavljanje tumorskih antigenov citotoksičnim limfocitom T (s strani tumorskih celic) ali celicam T pomagalkam (s strani makrofagov). Čeprav molekule MHC I izražajo vse telesne celice, imajo mnoge tumorske celice zavrtlo sintezo teh molekul. Take celice ne predstavljajo citotoksičnim limfocitom T svojih antigenov. Po drugi strani je možen vzrok za toleranco tudi pomanjkljiva zmožnost makrofagov, da fagocitirajo in predstavijo dovolj tumorskih antigenov celicam T pomagalkam (7, 8).

Tumorski antigeni

Specifični tumorski antigeni in tumorju pridruženi antigeni

Že vse od najzgodnejših začetkov razvoja seroloških tehnik, zlasti pa z razvojem tehnologije monoklonskih protiteles, številni raziskovalci skušajo opredeliti molekule na tumorskih celicah, ki bi bile značilne samo zanje. Take molekule imenujemo tumorski antigeni. Monoklonska protitelesa, s katerimi dokazujemo tumorske antigene, pridobivamo tako, da imuniziramo miši s celicami človeških tumorjev. Po ustrezni selekciji pridobimo protitelesa, ki v idealnem primeru reagirajo s tumorskimi, ne reagirajo pa z netu-

morskimi celicami istega tkivnega porekla. Taka protitelesa so zato primerna za histološko razlikovanje tumorskih in netumorskih celic v določenem tkivu. Upoštevati pa moramo, da gre pri tvorbi takih protiteles za reakcijo imunskega sistema miši proti človeškim celicam. Zato so antigeni, ki jih protitelesa prepoznavajo, v glavnem normalni človeški proteini. Zaradi motenj diferenciacije, tumorske celice pogosto izražajo proteine, ki jih netumorske celice istega tkiva ne. Navadno pa enake proteine izražajo normalne celice drugih tkiv. S stališča imunskega sistema rakavega bolnika taki proteini niso antigeni ampak molekule lastnega organizma, ki jih imunski sistem dopušča. »Pravi« antigeni so lahko samo nenormalni, spremenjeni proteini tumorskih celic, ki so v procesu tumorske pretvorbe nastali zaradi sprememb celičnega genoma. Nanje imunski sistem lahko reagira kot na tuje. Zato se v novejših terminologijah pojem tumorskih antigenov deli na dve kategoriji:

- Izraza tumorski antigeni (TA – tumor antigens) in specifični tumorski antigeni (TSA – tumor specific antigens) se uporabljata samo za antigene, ki jih prepozna imunski sistem bolnika s tumorjem.
- Izraz »tumorju pridruženi antigeni« (TAA – tumor associated antigens) pa se uveljavlja za poimenovanje vseh ostalih antigenov, ki služijo kot uporabne molekule za opredelitev posameznih tumorjev. Med tumorju pridružene antigene štejemo zlasti onkofetalne antigene in tkivno-specifične antigene (9–11).

Onkofetalni antigeni so proteini, ki jih normalno izražajo razvijajoča se (fetalna) tkiva, pri odraslem pa vneta in v malih količinah tudi ostala tkiva. Ker gre za normalne, lastne proteine, jih imunski sistem dopušča. Med njimi sta za diagnostične namene najuporabnejša alfa-fetoprotein (AFP) in karcinoembrionalni antigen (CEA). AFP je 70 kD glikoprotein, ki ga v fetusu tvorijo jetra in rumenjakova vrečka. V fetalnem serumu doseže koncentracijo 2–3 mg/ml. Kasneje AFP v serumu izgine, nadomesti pa ga albumin. V serumu odraslega se lahko koncentracija AFP zelo poveča pri hepatocelularnem karcinomu, včasih pa tudi pri karcinomu želodca ali trebušne slinavke. CEA je 180 kD integralni membranski protein. V fetalnem obdobju je močno izražen v črevesju, trebušni slinavki in jetrih. Pri odraslem ostane v manjših količinah izražen v črevesju ter v dojkah med laktacijo. V serumu odraslega se koncentracija CEA močno poveča pri karcinomih črevesa.

Tkivno-specifični antigeni na tumorskih celicah. Vsaka vrsta celic zaradi svoje specializirane funkcije izraža specializirane proteine, ki jih je z monoklonskimi protitelesi mogoče identificirati. Imenujemo jih tkivno-specifični antigeni. Tumorske celice kljub preobrazbi navadno še izražajo tkivno-specifične antigene celic, iz katerih so se transformirale. S histološkim pregledom tumorja je pogosto težko ugotoviti, iz kakšnih celic so se transformirale tumorske celice. Opredelitev tkivno-specifičnih antigenov na tumorskih celicah lahko razjasni izvor tumorskih celic. Tkivno-specifični antigeni so podobno kot onkofetalni antigeni normalni telesni proteini, zato nimajo vloge pri imunski obrambi organizma proti tumorju.

Specifični tumorski antigeni, ki jih prepoznajo limfociti T

Iskanje proteinov tumorskih celic, ki jih imunski sistem prepozna kot tuje (specifičnih tumorskih antigenov STA), je iz etičnih razlogov lažje izvedljivo pri živalih kot pri ljudeh, zato večina informacij o specifičnih tumorskih antigenih izhaja iz živalskih eksperimentov (9). Več vrst STA je pravzaprav posledica različnih vrst eksperimentov, s katerimi so raziskovalci iskali specifične tumorske antigene. Najbolj znane vrste STA so:

- *Tumor-specifični transplantacijski antigeni.* V liniji singenskih miši (miši, ki so genetsko identične) je mogoče v posamezni miški s kemičnim ali fizikalnim karcinogenom povzročiti nastanek tumorja. Tumor lahko nato presadimo v drugo singensko miško in opazujemo imunsko reakcijo proti tumorju, t.j. zmožnost zavračanja. Ker gre za singenske miši, zavračanje tumorja ne moremo pripisati običajni transplantacijski reakciji, ampak le imunski reakciji proti specifičnim tumorskim antigenom. Biokemijska karakterizacija antigenov je pokazala, da gre za nekatere mutirane celične proteine (npr. mutirane »Heat Shock« proteine (HSP), katerih funkcija v celici je, da omogočajo novo sintetiziranim proteinom, da se zvijejo v pravilno konformacijo, napačne pa odstranjujejo; ali mutirane proteine MHC I, ki omogočajo predstavitev celičnih proteinov imunskim celicam).
- *TSA v »in vitro« limfocitno-tumorskih kulturah.* Pri ljudeh poskus presaditve tumorja na singenskega prejemnika ni mogoč, zato je postopek iskanja specifičnih tumorskih antigenov manj direkten. Rakavemu bolniku odvzamemo nekaj krvi, iz krvi izoliramo limfocite, nato pa limfocite v »in vitro« kulturi stimuliramo z njegovimi tumorskimi celicami (avtologna mešana limfocitno-tumorska kultura). Iz take kulture pogosto pridobimo limfocite T, ki so zmožni ubijati bolnikove tumorske celice. Zato sklepamo, da tudi celice človeških tumorjev, podobno kot boljše preučeni živalskih, sintetizirajo nekatere mutirane proteine, ki jih imunske celice lahko prepoznajo kot tuje molekule.
- *TSA, ki jih kodirajo onkogeni in zaviralni tumorski geni.* Onkogeni so spremenjene (mutirane) oblike normalnih genov, ki uravnavajo proliferacijo in diferenciacijo celic. V skladu z izrazom zato normalne oblike takih genov imenujemo proto-onkogeni. Običajno pospešujejo proliferacijo celic. Proto-onkogene lahko delovanje karcinogenov ali virusov spremeni – hiperaktivira – do te mere, da pretirano pospešujejo proliferacijo celic, in vodijo v tumorsko transformacijo. Zaviralni tumorski geni (tumor-supresor genes, TSG) v nasprotju z onkogeni kodirajo proteine, ki negativno uravnavajo celično proliferacijo. Njihova inaktivacija (mutacija, delecija) povzroči prevlado proliferativnih signalov in poveča verjetnost tumorske preobrazbe. Onkogeni in TSG so torej mutirane oblike normalnih genov. Proteini, ki jih kodirajo, imajo spremenjena aminokislinska zaporedja, zato so potencialne tarče limfocitov T. Pri miših in ljudeh je bila dokazana reakcija limfocitov T proti produktom različnih onkogenov in zaviralnih tumorskih antigenov (proteini ras, p53, bcr-abl).
- *TSA, ki jih kodirajo onkogeni virusi.* Virusi, ki povzročajo tumorje, vnesejo v okuženo celico virusni genom, ki se navadno prepisuje v virusne proteine. Ti se podobno kot vsi celični proteini vklaplajo v komplekse MHC I in so potencialne tarče za limfocite T. Znano je, da osebe z imunsko pomanjkljivostjo pogosteje obolijo za limfomom, povezan z Epstein-Barr virusno infekcijo ali za kožnim rakom, povezanim z infekcijo s humanim papiloma virusom.

Efektorski mehanizmi imunskega odgovora proti tumorju

V preteklih desetletjih so raziskovalci »in vitro« in »in vivo« dokazali specifično imunsko reakcijo proti tumorskim celicam. »In vitro« so dokazali tudi številne efektorske mehanizme, s katerimi lahko imunski sistem uničuje tumorske celice. Manj je znana vloga imunosti pri spontano vzraslih človeških tumorjih. Med posameznimi vrstami imunskih efektorskih mehanizmov je preučeno zlasti delovanje citotoksičnih limfocitov T, naravnih celic ubijalk in makrofagov.

Limfociti T

Citotoksični limfociti T povzročijo zavrnitev eksperimentalnih tumorjev, presajenih v singensko žival. Vzrok zavrnitvi je reakcija citotoksičnih limfocitov T proti tumor-specifičnim transplantacijskim antigenom. Antigene, vklopljene v komplekse MHC I prepoznajo citotoksični limfociti T, in ob ustreznem sodelovanju ostalih imunskih celic (celic T pomagalk, makrofagov) uničijo tumorske celice. Citotoksični limfociti T pogosto infiltrirajo spontane človeške tumorje. V krvi bolnikov s tumorji je mogoče izolirati citotoksične limfocite T, ki so »in vitro« zmožni uničevati bolnikove lastne tumorske celice. Našeta dejstva kažejo, da obstaja specifična aktivacija limfocitov T proti tumorskim antigenom. Ostaja vprašanje, koliko je učinkovita. Živali in ljudje z okvarjeno T-celično imunostjo namreč za večino tumorjev ne zbolejajo pogosteje od tistih z normalno imunostjo (12).

Naravne celice ubijalke

Naravne celice ubijalke (celice NK) ubijajo tumorske celice podobno kot citotoksični limfociti T. Ob aktivaciji izločijo vsebino citoplazemskih zrn, ki vsebujejo različne proteaze in celične toksine. Med njimi je najbolj preučeno delovanje proteina perforina. Ta polymerizira na membranah tumorskih celic, oblikuje široke transmembranske kanale, in povzroči osmotsko uničenje napadenih celic. Citotoksični limfociti se aktivirajo, ko z receptorji za antigen specifično razpoznajo tumorske antigene. Celice NK nimajo receptorjev za antigen, kar kaže, da na potencialnih »žrtvah« ne iščejo telesu tujih molekul (antigenov), temveč preverjajo nekatere molekule, ki so normalno izražene na površinah vseh telesnih celic. Če takih molekul ne najdejo, ali pa najdejo nenormalne oblike letih, se sproži njihov ubijalski mehanizem. Pri tem gre največkrat za celice, ki jim virusna okužba preusmeri proteinsko sintezo do te mere, da to zaznajo celice NK. Podobne učinke ima lahko tumorska preobrazba. Med molekule, ki jih preverjajo celice NK, sodijo molekule MHC I, ki jih izražajo vse telesne celice. Virusi v okuženih celicah pogosto zavrejo sintezo teh molekul in naredijo okuženo celico nevidno za limfocite T. Celice NK so ustrezno protiorožje – napadejo celice z zavrto sintezo molekul MHC I in s tem preprečijo, da bi se virus na enostaven način izognil imunskemu nadzoru. Podobni mehanizmi verjetno omogočajo napad celic NK na tumorske celice (13–16).

Makrofagi

Makrofagi »in vitro« ubijajo tumorske, ne pa zdravih celic. Mehanizem ni zadovoljivo raziskan, prav tako ne pomen »in vivo«. Aktivirani makrofagi izločajo »tumor necrosis factor« (TNF), ki je toksičen za tumorske celice, zdrave celice pa so nanj odporne. Tudi iz-

ločanje interlevkina-1, kisikovih in dušikovih radikalov omogoča makrofagom, da ubijajo tumorske celice. Po drugi strani je bilo večkrat pokazano, da makrofagi v tumorju s svojimi izločki pospešujejo razmnoževanje tumorskih celic in omogočajo hitrejšo rast tumorskega žilja. Ker lahko makrofagi uničujejo tumorske celice, po drugi strani pa pripomorejo tumorju v rasti, skušajo številni raziskovalci odkriti okoliščine, ki usmerijo makrofage v pro- ali protitumorsko delovanje (17–19).

Protitelesna obramba pred tumorji

Bolnikove tumorske celice lahko pomešamo z njegovim serumom in ugotavljamo, če so se nanje vezala protitelesa. Poročila kažejo, da obstaja tak protitelesni odgovor, ugotovljen je bil pri melanomih, levkemijah, sarkomih, možganskih tumorjih, tumorjih mehurja, ledvic in jajčnikov. Vendar so koncentracije protitumorskih protiteles zelo majhne, in zaenkrat še ni jasno, proti katerim tumorskim antigenom je protitelesni odgovor usmerjen. Še manj je jasno, če imajo omenjena protitelesa kakšen učinek pri obrambi organizma pred tumorji (20).

Tumorska toleranca

Tumorji izražajo antigene, ki jih imunski sistem lahko prepozna kot tuje. Vendar imunski sistem pogosto ne prepreči nastanka malignega obolenja. Tumorska imunologija skuša razumeti mehanizme, s katerimi se tumorji izognejo imunskemu nadzoru. Imunski sistem sestavljajo imunske celice, ki v telesu razpoznavajo molekule in nanje reagirajo bodisi obrambno, bodisi tolerančno. Zelo nepopolno je še znanje o tem, kateri mehanizmi vodijo imunsko reakcijo v eno ali drugo smer (12). Vemo npr., da molekule, ki jih imunski sistem prvič razpozna že v fetalnem obdobju, povzročijo nastanek tolerance. Tudi imunski sistem odraslega organizma lahko ob prepoznavi nove molekule reagira tolerančno.

V številnih poskusih je bilo pokazano, da žival, ki ji vbrizgamo manjše količine tumorskih celic, zavrne tumor, če pa ji vbrizgamo npr. desetkrat več celic, se tumor razraste. Če limfocite živali s tumorjem vbrizgamo v drugo singensko žival, in slednji nato vbrizgamo še manjšo količino tumorskih celic, bo manjša količina tumorskih celic povzročila razrast tumorja. Rezultat poskusa kaže, da limfociti živali s tumorjem pomagajo pri razrasti tumorskih celic v drugi singenski živali, ki bi bila sicer zmožna zavrniti vbrizgane tumorske celice.

Iz takih poskusov se je oblikovala zamisel o supresorskih imunskih celicah, specifičnih za tumor. Ob prvi prepoznavi tumorskih antigenov se imunski sistem usmeri k tolerančni reakciji; aktivirajo se supresorske celice in zavrejo zavrnitev tumorja. Zakaj imunski sistem reagira tolerančno, ni znano (7). V zadnjem času je nekaterim raziskovalcem uspelo izolirati in klonirati limfocite T, ki so zmožni zavreti protitumorsko imunsko reakcijo. Taki limfociti T so posebej številni med limfociti, ki infiltrirajo človeške tumorje (TIL – tumor infiltrating lymphocytes), npr. maligni melanom. Zdi se, da limfociti v tumorju skrbijo za ohranjanje tolerance na tumorske antigene (21).

Čeprav je toleranca med najpomembnejšimi razlogi za razrast posameznega tumorja, so v skoraj stoletju obstoja tumorske imunologije raziskovalci predlagali vrsto mehanizmov, s pomočjo katerih se nastajajoč tumor izogne zavrnitvi.

- *Teorija o imunoselekciji* temelji na opazovanju, da naglo razmnožujejo se tumorske celice pogosto mutirajo svoje gene. Zato posamezne celice istega tumorja izražajo različne tumorske antigene. Na nekatere od antigenov imunski sistem reagira obrambno. Sčasoma se v tumorju selekcionirajo celice, ki izražajo samo tumorske antigene, ki jih imunski sistem tolerira.
- *Tumorska imunosupresija*. Serumi nekaterih rakavih bolnikov vsebujejo snovi, ki zavirajo imunsko obrambo proti tumorju. Nekatere od teh snovi lahko izločajo supresorski limfociti in na ta način vzdržujejo toleranco do tumorja. Druge snovi so se »naučile« izločati tumorske celice. Dokazano je že nekaj fiziološko aktivnih proteinskih mediatorjev, ki neposredno (TGF beta – »transforming growth factor beta«; P15E) zavirajo dejavnost imunskih celic pri napadu na tumor. Še več, z izločanjem ustrezne kombinacije mediatorjev lahko tumorske celice pretvorijo imunске celice iz nasprotnic v sodelavke. Znano je npr., da tumorske celice z izločanjem nekaterih mediatorjev (M-CSF, monocitni kemotaktični protein) privabijo makrofage v tumor, pospešujejo njihovo razmnoževanje v tumorju in povsem zavrejo njihovo zmožnost uničevanja tumorskih celic. Taki makrofagi s svojimi izločki celo pospešujejo rast tumorskih celic in omogočajo hitrejšo tvorbo novih krvnih žil v tumorju, s čimer pripomorejo tumorju v rasti (17).

Literatura

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Neoplasia. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL eds. *Robbins pathological basis of disease*. Philadelphia. WB Saunders, 1989: 239–305.
2. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305–9.
3. Urban JK, Schreiber H. Tumor antigens. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 617–46.
4. Browning MJ, Bodmer WF. MHC antigens and cancer: implications for T-cell surveillance. *Curr Op Immunol* 1992; 4: 613–8.
5. Bjorkman PJ. Structure, function and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Ann Rev Biochem* 1990; 59: 253–88.
6. Ferrini S, Melioli G, Moretta L. Immunotherapy and immunity to cancer. *Curr Op Immunol* 1990; 2: 683–8.
7. Muller DL. Do tolerant T cells exist? *Nature* 1989; 339: 513–4.
8. Burnet FM. Immunologic surveillance in neoplasia. *Transplant Rev* 1971; 7: 3–28.
9. Sulitzeanu D. Human cancer-associated antigens: present status and implications for immunodiagnosis. *Adv Cancer Res* 1985; 44: 1–22.
10. Srivastava PK, Old L. Individually distinct transplantation antigens of chemically induced mouse tumours. *Immunol Tod* 1988; 9: 78–84.
11. Urban JL, Schreiber H. Tumor antigens. *Ann Rev Immun* 1992; 10: 417–644.
12. Miller JF, Morahan G. Peripheral T cell tolerance. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 51.
13. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989; 47: 187.
14. Karre K. Natural killer cells and the MHC class I pathway of peptide presentation. *Sem Immunol* 1993; 5: 127–45.
15. Joag S, Zychlinsky A, Young JD. Mechanisms of lymphocyte mediated lysis. *J Cell Biochem* 1989; 39: 239–51.

16. Storkus WJ, Dawson JR. Target structures involved in natural killing: characteristics, distribution and candidate molecules. *Crit Rev Immunol* 1991; 10: 393–416.
17. Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, Kuratsu JI, Leonard EJ. Purification and amino acid analysis of two human glioma derived monocyte chemoattractants. *J Exp Med* 1989; 169: 1449–58.
18. Mantovani A. Tumor-associated macrophages. *Curr Opin Immunol* 1990; 2: 689–95.
19. Sampson-Johannes A, Carlino JA. Enhancement of human monocyte tumoricidal activity by recombinant M-CSF. *J Immunol* 1988; 141: 3680–9.
20. Wright PW, Hellstrom KE, Hellstrom IE. Serotherapy of malignant disease. *Med Clin North Am* 1976; 60: 607–13.
21. Gahring LC, Weigle WO. The induction of peripheral T cell tolerance in adult mice by monomeric human gamma globulin. *J Immunol* 1989; 143: 2094–105.

Prispelo 15.3.1994

