



Ћелија имунитета (жута) напада ћелију рака (црвена)

Плави ромбоид је вирус који уништава ћелије рака (доле), што доводи до презентације

## Вишак ткива усмрћује

Постоје три главна приступа у лечењу људи оболелих од рака: радијација, хируршко одстрањивање и хемотерапија. Скоро је на Куби обелодањена вакцина за канцер плућа код оболелих у одмаклом стадијуму болести, и то је веома охрабрујућа вест. Да ли сте знали да је први хемотерапеутик био азотни иперит, бојни отров који је усмртио много људи



ДР ВЛАДИМИР БЕЉАНСКИ

Као што је својевремено рекао Карл Сеган: „Негде нешто невероватно чека да буде откривено”. Зато истраживачи који проучавају рак стално ишчитавају литературу с једним главним циљем – доћи до идеја за осмишљавање (дизајн) и тестирање следеће генерације терапеутика.

Скоро је објављено да је на Куби направљена вакцина за рак плућа код оболелих у одмаклом стадијуму болести. За комерцијалну употребу такве вакцине и дистрибуцију потребно је утврдити њену ефикасност у већем броју истраживачких центара на више континената, а то се може постићи у релативно кратком времену. У сваком случају, вест је веома охрабрујућа, поготово за пацијенте који ће је користити.

Шта је то рак?

То је једно име за већи број болести којима су заједнички генетска нестабилност (велики број промена у молекулу носиоцу генетског материјала, дезоксирибонуклеинске киселине или ДНК) и абнормална регулација ћелијског размножавања. Све ћелије организма, од настанка до самоуништења (апоптоза), обављају функције у једном комплексном окружењу.

Бомбардоване разним сигнаlima и споља и изнутра, оне успешно обавља-

ју своје задатке у организму захваљујући изузетно сложеној регулацији тих сигнала. У току нормалног процеса старења, оне мутирају – мења се структура и распоред база у молекулу ДНК. Пошто је структура и функција протеина директно условљена распоредом база у молекулу ДНК, мутације често доводе до акумулације абнормалних протеина, који се разликују од нормалних протеина не само по структури већ и по способности да обављају свој задатак.

### Везују се за ДНК

Понекад такве мутације обухватају гене који садрже информације о протеинима који учествују у ћелијском размножавању или у започињању програмираног самоуништења. Када се такви абнормални протеини акумулирају у ћелији, они почињу правити грешке које могу довести до такозване ћелијске

трансформације. Нормална ћелија постаје пуна абнормалних протеина што доводи до дерегулације сигналних мрежа, започињања неконтролисаног размножавања и онемогућавања апоптозе. Зато је главни проблем с којим се суочавају људи оболели од рака вишак ткива који мора бити одстрањен.

С развојем медицине развијали су се третмани којима су лечени пацијенти са канцерогеним обољењима. Постоје три главна приступа у лечењу људи оболелих од рака: радијација, хируршко одстрањивање и хемотерапија. Радијацијом се уништава ДНК ћелија рака, а хируршком интервенцијом се одстрањује маса ћелија настала абнормалним размножавањем. Хемотерапија је најновији метод лечења чији је развој почео за време и после Другог светског рата.

Занимљиво је поменути како је открити први ефикасни хемотерапеут, азотни иперит. У Првом светском рату код војника који су били изложени бојном отрову ипериту, примећена је појава леукопеније – драстично смањење броја белих крвних зрнаца. Требало је да прође још двадесетак година да би због једног инцидента у италијанској луци Бари (када је група савезничких војника такође била изложена сумпорном ипериту) започело озбиљно клиничко испитивање ипертиних једињења за лечење леукемије – врсте рака чија је главна карактеристика повећан број белих крвних зрнаца.

Први лекови за лечење рака развијани у фармацеутској индустрији били су молекули који се везују за ДНК (као што је претходно поменути азотни иперит) и лекови који онемогућују синтезу ДНК, такозвани антимаболити. Њихова ефикасност се заснива на чињеници да се ћелије рака размножавају брже, а ћелије које се брзо размножавају брзо започну процес апоптозе када је функција молекула ДНК онемогућена.

### Обећавајући лек

Крајем седамдесетих и почетком осамдесетих година прошлог века почиње испитивање лекова који се везују за тубулин. То је протеин који учествује у ћелијској деоби. Када је његова функција онемогућена, ћелије престају да се размножавају. Ови лекови, познатији као цитотоксици, поседују ефикасност и омогућавају продужетак живота великог броја пацијената. Нажалост, то се често постиже на уштрб квалитета живота. Пошто не постоји начин да цитотоксици само уништавају ћелије рака, они изазивају озбиљне нежељене ефекте јер уништавају и део нормалних ћелија у организму (зато људима којима се дају цитотоксици често опада коса, пате од мучнине, опада им имунитет и губе тежину). Обичним жаргоном

кажемо да се оваквим терапијама дужина живота продужава на рачун квалитета.

И поред озбиљних нежељених ефеката, ови терапеутици се данас најчешће користе за лечење канцера. Разлог је једноставан: с обзиром на то да се ове терапије примењују више деценија, постоји акумулирано знање и искуство лекара како да се повећа терапеутски ефекат и да се минимизира њихова токсичност.

У последњих двадесетак година, с развојем веома софистицираних аналитичких метода у биологији, научници су направили велики корак ка разумевању начина на који функционишу сигналне мреже у ћелијама и откривању многобројних фактора који утичу на њихово функционисање. Таква изучавања су открила велики број ензима и других протеина чија је основна функција да током интеракције са другим протеинима у ћелијама хемијски модификују своје „партнере“.

Истраживања молекуларних биолога и биохемичара довела су до открића биолошких функција и значење тих хемијских модификација, а фармаколози су се бацили на посао да открију молекуле које би блокирале такве интеракције. Тако је рођена друга генерација лекова против рака, такозваних цитостатика, познатијих као „циљни терапеутици“.

Њихов задатак није да излече рак тако што би елиминисали ћелије које се брзо размножавају, већ радије да доведу

.....

Вакцине против рака су још једна област од које се много очекује у блиској будућности

.....

до блокаде сигнала који активирају ненормалну ћелијску деобу. Пошто су такви сигнали погрешно регулисани у ћелијама рака (зато их треба блокирати), цитостатици у принципу не утичу на функцију нормалних ћелија и зато су нежељени ефекти углавном благи.

Школски пример ове врсте лекова је „гливак“. Он се користи у лечењу једне врсте рака белих крвних зрнаца, такозване хроничне мијелоидне леукемије. Код ове врсте леукемије болест потиче од абнормалне структуре једног ензима који више није регулисан у сигналним мрежама већ таква абнормална структура доводи до перманентног слања сигнала за ћелијску деобу белих крвних зрнаца. Иако је то један атипични пример (рак најчешће произилази од већег броја ненормалних сигналних протеина), код људи који пате од ове болести „гливак“ је довео до деценијског продужења живота. Постао

је познат и по томе што је добио најбржу дозволу за употребу у клиникама у САД (захваљујући одсуству озбиљних споредних ефеката као и великој терапеутској ефикасности).

У последњој деценији је започео развој терапеутика на бази биомолекула (као што су антитела или рибонуклеинска киселина, РНК) и терапија која користи једноставне организме као што су вируси. Поред већ поменутих сазнања из молекуларне биологије и биохемије, истраживања о болестима која су проузрокована нефункционалним или делимично функционалним имунитетом су открила и како ћелије рака успевају да „преваре“ имунитет.

Наиме, задатак имунитета је да штити организам од страних патогена (бактерија, вируса...) и да контролише да ли ћелије организма праве нормалне или ненормалне протеине. Све ћелије организма треба да презентују делове синтетисаних протеина на својој површини, тај процес се зове „презентација антигена“. Ћелије имуно система проверавају такве делове протеина на знаке абнормалности. Ако се деси да открију абнормалне делове протеина, такву ћелију ће елиминисати.

### Вакцине долазе

Један од разлога зашто се ћелије рака развијају у организму јесте њихова способност да избегну елиминацију путем имунитета. Код ћелија рака презентација антигена је делимично или потпуно онемогућена. Последица је „заслепљени“ имунитет који не може да препозна и ефикасно уклони такве ћелије. Један од начина да се помогне имунитету да уништи ћелије рака јесте да се оне изложе такозваним онколитичким вирусима. Ови организми су веома ефикасни „убице“ ћелија рака, и насупрот очекивању, прилично безбедни.

Нормалне ћелије се бране од вируса лучењем протеина по имену интерферон. Ћелије рака у највећем броју луче недовољне количине интерферона и зато се не могу ефикасно одбранити од смртоносног дејства вируса. Када нападну ћелију рака, вируси изазивају њену апоптозу, с једне, а виралне инфекције повећавају презентацију антигена и на тај начин повећавају могућност уништења абнормалних ћелија путем имунитета, с друге стране. Вируси се тренутно испитују и као „носачи“ гена чији је задатак да униште одређене ћелије.

Вакцине против рака су још једна област од које се много очекује у блиској будућности. Успех вакцине против вируса папиломе (изазива рак грлића материце), доказ је да вакцине могу деловати превентивно. Далеко је теже развити вакцине за лечење постојеће болести, али се тренутно испитују начини (укључујући

▶ вакцине) на који се имунитет може навести да препозна и уништи ћелије рака.

Терапеутици на бази протеина, такође, увелико обећавају. Најчешће су у питању протеини који сачињавају део природног имунитета, такозвана антитела. Она су ефикасна и веома специфична, мада су нежељени ефекти код оваквих терапија нешто озбиљнији него код циљаних терапија. Лимит оваквих терапеутика је условљен величином протеина, који у највећем броју не могу слободно да уђу у ћелију, већ су дизајнирани да се везују за протеине на површини ћелија рака. Висока специфичност за циљани протеин их, и поред поменутих недостатака, чини веома атрактивним за будућа истраживања.

Недавно је започела производња антитела која имају високу специфичност за одређени протеин који се, пре свега, може наћи на ћелијама рака плућа или рака дебелог црева, а тренутно се примењује клинички код одговарајућих пацијената.

Важно је поменути један алтернативни приступ лечењу рака, а то је спречавање стварања нових крвних судова, такозвана ангиогенеза. Наиме, да би ћелије рака могле да расту и да се размножавају, потребно је константно стварање крвних судова. То значи да се контролисањем процеса ангиогенезе може контролисати и стварање нежељених ткива.

Иако је код једног броја пацијената којима су даване овакве терапије примећено побољшање, испоставило се да ћелијама рака нови крвни судови нису апсолутно неопходни јер имају способност да се одржавају и без сталног приступа храњивим материјама и кисеонику из крви. Тренутно се овакви те-

## Терапеутици на бази протеина, такође, увелико обећавају

рапеутици испитују у комбинацији с другим лековима. Подаци о овим испитивањима су за сада веома охрабрујући.

Изазови с којима се суочавају истраживачи у овој области су, највероватније, међу најкомплекснијима у фармакологији. Научници покушавају да контролишу помоћу лекова раст ћелија чија се структура, биологија и генетски састав стално мењају и еволуирају у ћелије које брзо постају резистентне (отпорне) на постојеће лекове и где следећи терапеутски третман треба да буде примењен на пацијента већ ослабљеног претходним терапијама.

(Аутор је истраживач у Институту за откривање вакцина и генетских терапија, Флорида)