

UDC 616 (082)

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

R A D O V I

KNJIGA LXXXVI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 24

Redakcioni odbor

Seid Huković, Aleksandar Nikulin i Džemal Rezaković



Urednik

Džemal Rezaković,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1990.

TUMORSKA IMUNOLOGIJA

VLATKO SILOBRČIĆ

Imunološki zavod, Zagreb

UDC 612.017 + 615.37 : 616—006

Apstrakt. U članku se opisuju osnovne spoznaje tumorske imunologije: njezina definicija, neoantigeni malignih stanica, imunoreakcija nosioca tumora na antigene, te mogućnosti imunoterapije tumora. Prikazuju se bitna svojstva tumorskospetsifičnih (TSA) i tumorskoasociiranih (TAA) antigena te poseban utjecaj uzročnih agensa na ekspresiju tih antigena. Nakon toga, posebno se opisuje uloga T-limfocita, B-limfocita, NK-stanica i makrofaga pri protumorskoj imunosti. U jednom se odlomku, nadalje, raspravlja o mogućoj ulozi imunološkoga nadzora pri pojavi tumora i o mogućnostima malih stanica da taj nadzor izbjegnu. Na kraju je i odlomak o imunoterapiji tumora — najzanimljivijoj praktičnoj mogućnosti primjene spoznaja o postojanju protutumorske imunosti u nosilaca tumora. U tome se odlomku govori o imuniziranju tumorskim stanicama, o adoptivnoj staničnoj imunoterapiji, monoklonskim antitijelima i o nespecifičnoj aktivnoj imunostimulaciji. Zaključuje se da su teorijske mogućnosti imunoterapije tumora veće od njezinih dosadašnjih dosaga, što upućuje na to da su nužna dalja sistematska znanstvena istraživanja radi djelotvornije primjene spoznaje tumorske imunologije u ljudi.

Ključne riječi: maligna bolest, tumorspecifični i tumorasociirani antigeni, T-limfociti, B-limfociti, imunoterapija.

1.0. UVOD

Tumorska bi se imunologija mogla definirati kao ono potpodručje imunologije koje se bavi proučavanjem antigenskih svojstava malignih stanica, imunoreakcije jedinke na te antigene, posljedica imunoloških odnosa između malignih stanica i nosioca tumora, te mogućnosti moduliranja imunosistema nosioca tumora tako da djelotvornije protutumorski djeluje. Maligne stanice, budući da zadržavaju mnoge osobine nemalignih stanica, imunosistem znatno teže uočava (prepoznaje kao nevlastito!) od, primjerice, kojega mikroorganizma. To može odlučno utjecati na protutumorsku djelotvornost imunosistema.

Pojavu malignog tumora obilježava stvaranje klona malignih stanica koje se umnožavaju neovisno o kontrolnim mehanizmima i faktorima, što inače uspješno nadziru umnožavanje nemalignih stanica. Neobuzdano umnažanje, prodiranje u normalno tkivo i metastaziranje glavne su osobine malignih tumora. Maligna je preobrazba posljedica genskih promjena, spontanijh ili izazvanih kemijskim, fizičkim sredstvima i virusima. *Kemijski karcinogeni* obično su policiklički ugljikovodci, aromatski amini, nitrati, konzervansi za hranu, azbest i vinilni klorid. Među *fizičkim* su ionizirajuće zračenje i ultraljubičasto zračenje. Od *virusa* su to onkogeni virusi DNA i RNA (retrovirusi). Valja ovdje spomenuti i *stanične onkogene*, koji su slični mnogim virusnim onkogenima, a u povoljnim uvjetima mogu prouzročiti malignu preobrazbu stanica. Bez obzira na to kako maligna stanica nastaje, promjene pri preobrazbi mogu značiti pojavu novih antigena (neoantigena).

2.0. ANTIGENI MALIGNIH STANICA

Tumorska se imunologija osniva na činjenici da maligne stanice mogu biti »obilježene« posebnim molekulama (*neoantigenima*) i da se po tim antigenima mogu razlučiti od nemalignih stanica. Prvi je tu mogućnost nedvojbeno ustanovio L. Gross (1943), a njegovo je opažanje potvrdio E. J. Foley (1953). U oba su slučaja fibrosarkomi izazvani metilcholantrenom u miševa jednoga visokosrođenog soja prouzročili imunoreakciju na implantate tumorskoga tkiva u drugih miševa istoga soja. Kako su tkivni antigeni pripadnika visokosrođenih sojeva miševa međusobno identični, imunoreakciju na tumorsko tkivo nisu mogli izazvati antigeni nemalignih stanica u tumoru, već onih malignih, što znači da maligne stanice imaju antigene svojstvene samo njima, tj. specifične za tumorsko tkivo. Ti se posebni antigeni u tumoru svrstavaju u dvije grupe: *tumorsko specifične* (TSA) i *tumorskoasocirane antigene* (TAA). TSA su doista specifični za maligne stanice, dok TAA ima i na nemaligim stanicama, ali postoje kvantitativne i kvalitativne razlike između malignih i nemalignih stanica. U imunološkome su pogledu, dakako, TSA znatno zanimljiviji jer omogućuju selektivnu imunoreakciju na maligne stanice, tj. prepoznavanje i selektivno ubijanje malignih stanica.

Do danas je opisano mnoštvo antigena »spontanijh« i izazvanih eksperimentalnih tumora. Oni nastaju kao posljedica genskih promjena u malignoj stanici, na temelju jednoga od sljedećih molekularskih mehanizama: a) biosinteze novih molekula, b) promjena građe »normalne« molekule, c) pojava molekula koje su inače prikrivene, d) pogrešno spajanje sastojaka višedjelnih antigena, te e) nenormalna ekspresija fetalnih ili diferencijacijskih antigena.

Maligne stanice koje je transformirao virus imaju neoantigene građa kojih izravno ovisi o uzročnome virusu. Zbog toga tumori što ih prouzrokuje isti virus, bez obzira na to u kojem tkivu i u kojoj vrsti nastaju, imaju iste neoantigene. Oni su imunološki unakrsnoreaktivni; imuniziranje jednim takvim tumorom uspostavlja imunost na druge tumore koje je izazvao isti virus. Nasuprot tomu, tumori izazvani kemijskim karcinogenima imaju svaki svoj poseban neoantigen. To se najbolje vidi ako

se istim kemijskim karcinogenom izazivaju tumori na nekoliko mjesta u istoj životinji; svaki će od tumora imati različit antigen. S fizičkim je karcinogenima slično kao s kemijskim.

2.1. TUMORSKOSPECIFIČNI ANTIGENI (TSA)

Da ponovim, ti se antigeni nalaze samo na malignim stanicama, a nema ih na nemaligim. Najbolje su istraženi u miševa, i to TSA tumora izazvanih onkogenim virusima ili kemijskim karcinogenima. To je zato što ima visokosrođenih sojeva miševa, što je bitan preduvjet da se može eksperimentirati s tumorskim transplantatima i na temelju rezultata zaključivati o tome ima li pojedini tumor TSA ili nema. Danas se, međutim, takvo stanje mijenja jer se postupcima molekulske tehnologije mogu prepoznati, npr., virusni proteini i neoantigeni što o njima ovise. Još je jedna tehnološka inovacija uvela nove mogućnosti za istraživanje TSA. Sada se mogu umnažati *in vitro* klonovi imunokompetentnih limfocita koji u nosiocima tumora imunoreagiraju na TSA, te se tako indirektno može zaključiti da stanovit tumor ima takve neoantigene. Tim se postupkom, primjerice, našlo specifične T- i B-limfocite u područnim limfonodima bolesnika s karcinomom dojke ili s melanomom, što posredno upućuje na to da ti tumori imaju TSA. Ostaje, dakako, potreba da se takvi neoantigeni ljudskih tumora i izravno ustanove.

2.2. TUMORSKOASOCIRANI ANTIGENI (TAA)

Mnogi tumori, premda nemaju TSA, imaju antigene po kojima ih se može razlikovati od nemalighnih tkiva. Nekada iste antigene nose i nemaligne stanice u pojedinoj fazi svoga razvoja, ali ih tada najčešće ima manje ili su drugačije udruženi s diferencijacijskim antigenima.

Najbolje opisani TAA jesu *onkofetalni antigeni*. Nađe ih se u stanim stadijima embriogeneze, a kasnije nestanu ili ih ima veoma malo. Prmjer je *karcinoembrionski antigen* (CEA) — glikoprotein u fetalnome crijevu i stanicama karcinoma kolona. Ima ga i u serumu, ali i pri kolitisu, pankreatitisu itd. Prava vrijednost određivanja serumskih razina CEA dolazi do izražaja pri ponovljenome praćenju istoga bolesnika, kad porast ili pad prate razvoj bolesti.

Alfafetoprotein je sličan antigen, a ima ga u stanicama fetalne jetre i žumančane vreće. I taj se onkofetalni antigen može naći u serumu, a količina mu raste ili pada ovisno o stanju bolesti. Na malignim se stanicama mogu naći i diferencijacijski antigeni i antigeni specifični za stanim staničnu lozu. Tako, npr., B-stance pri kroničnoj limfocitnoj leukemiji mogu imati biljege svojstvene T-limfocitima.

Monoklonska antitijela otvaraju posve nove mogućnosti za otkrivanje i proučavanje TAA. Može se razmišljati i o njihovoj primjeni za liječenje (vidi dalje).

3.0. IMUNOREAKCIJA NA TUMORE

Maligne su stanice sa svojim neantigenima strane nosiocu tumora. Zato, kao i u drugim takvim prilikama, jedinka reagira na njih raspoloživim nespecifičnim (urođenim) i specifičnim (stečenim) imunomehaniz-

mima. Samo je po sebi jasno da će uloga specifične imunosti biti veća pri uništavanju imunogeničnijih tumora, dok je za neantigenične tumore na raspolaganju urođena (nespecifična) obrana. U protutumorsku se imunost uključuju sve stanice i svi činioci koji i inače sudjeluju u imunoreakcijama. Opisat ću ih redom (tablica 1).

TABLICA 1. ČINIOCI OTPORNOSTI JEDINKE NA TUMORE
(PREMA JAMES, 1983)

Stanice: ¹	T-limfociti (T_i , T_s , T_{kp} , T_c , T_{ks})
	B-limfociti
	makrofazi
	polimorfonuklearni leukociti
	NK-, K-stanice
Topljivi faktori:	antitijela
	antigeni
	antigen-antitijelo kompleksi
	komplement
	limfokini

T_i = induktorski T-limfociti, T_s = supresorski T-limfociti, T_{kp} T-limfociti kasne preosjetljivosti, T_c = citotoksični T-limfociti, T_{ks} = kontrasupresorski T-limfociti, NK = urođene ubilačke stanice, K = ubilačke stanice.

3.1. T-STANICE

T-stanice su nedvojbeno najvažniji dio specifične imunoreakcije na čvrste tumore. Budu li u protutumorsku reakciju uključeni pomoćnički T-limfociti (T_p), oni će izlučivati limfokine¹ i tako uplesti u imunoreakciju i druge stanice: citotoksične T-limfocite (interleukin 2), makrofage (MAF), NK-stanice (IFN-gama) i B-stanice (BCGF). Pojedini limfokini i sami mogu biti citotoksični za tumorske stanice (limfotoksin). Citotoksički će T-limfociti, bez obzira kako se aktiviraju, biti citotoksični za maligne stanice zbog neoantigena na njima.

Uloga T-limfocita u protutumorskoj imunosti *in vivo* najbolje se može ustanoviti u eksperimentalnim modelima u kojima su nosioci tumora imunodeficientni miševi, a njima se injiciraju klonovi pomoćničkih (T_p) ili citotoksičnih (T_c) T-limfocita. Sami T_p uspijevaju uništiti tumor, što je najvjerojatnije posljedica uključivanja drugih stanica u protutumorsku imunost. Manje su djelotvorni klonovi T_c , ali se njihov učinak može pojačati dodavanjem interleukina 2 (IL-2).

¹ MAF = faktor aktiviranja makrofaga; IFN = gamainterferon; BCGF = faktor rasta B-stanica.

3.2. B-STANICE

Uloga antitijela u protutumorskoj imunosti nije još posve jasna. Ona je nesporna, primjerice, pri sprečavanju stanovitih onkogenih virusa da prouzrokuju tumor, ali se nije moglo dokazati da antitijela mogu uništiti i već izrasao čvrsti tumor. I teorijski je vjerovatnije da bi antitijela mogla igrati bitniju ulogu pri sprečavanju metastaziranja tumora.

Učinak antitijela mogao bi se inače ostvarivati aktiviranjem komplementa, ali je pitanje koliko je taj učinak važan *in vivo*. Od komplementa je djelotvornije *in vitro*, a vjerovatno i *in vivo*, sudjelovanje antitijela u celularnoj citotoksičnosti ovisnoj o antitijelima (ADCC), pri kojoj sudjeluju sve vrste stanica koje mogu djelovati kao K-stanice (npr., makrofagi, granulociti). Ne treba, na kraju, zaboraviti ni modućnost da antitijela štite tumorske stanice (facilitacija).

3.3. NK-STANICE

Urođenoubilačke stanice (NK-stanice) mogu *in vitro* lizirati stano-vite maligne stanice. Korelacija između rasta transplantabilnih tumora i NK-aktivnosti upućuje i na moguće djelovanje NK-stanica *in vivo*. Čini se da je ono posebno izraženo protiv metastaza, a može se pojačati s IL-2 i interferonom (IFN). Takvo se pojačavanje vjerovatno redovito događa pri imunoreakcijama celularne imunosti.

U širem pojmu urođenocitotoksičnih stanica, osim NK-stanica, ima i onih koje spontano ubijaju drugi spektar malignih stanica. Jedna takva populacija stanica, LAK-stanice (Lymphokine Activated Killer Cells), postaje znatno djelotvornija uz dodatak velikih količina IL-2 i lizira širi spektar malignih stanica od NK-stanica. Nije još posve razjašnjena fiziološka uloga LAK-stanica niti njihov odnos spram NK-stanica.

3.4. MAKROFAGI

Kao i pri drugim imunoreakcijama, makrofagi mogu igrati dvostruku ulogu: stanica koje prezentiraju antigen i efektorskih stanica. Posebno je izražena njihova efektorska uloga kad su aktivirani. IFN γ njihov je osobito djelotvoran aktivator. Faktore aktiviranja makrofaga inače izlučuju obje subpopulacije T-limfocita.

Za citoličko djelovanje makrofaga nužan je izravan dodir sa ciljnom stanicom. Budući da makrofagi nemaju mogućnost specifičnoga prepoznavanja neoantigena na malignim stanicama, njihovo protutumorsko djelovanje može biti posebno važno za ubijanje neimunogeničnih varijanata malignih stanica. Valja imati pred očima i imunomodulatornu ulogu makrofaga, što može smanjivati protutumorsko djelovanje specifične imunosti.

4.0. NAČIN IZBJEGAVANJA IMUNOLOŠKOG NADZORA

U tumorskoj je imunologiji i dalje središnje pitanje ima li imunosistem stanovitu nadzornu ulogu nad pojavom tumora, te, ako ima, što se događa kad se tumori javljaju. Činjenica da su tumori učestaliji pri urođenim ili stečenim imunodeficijencijama uzimala se kao glavni dokaz da

imunostim doista ima nadzornu ulogu. Saznanje da se povećanje učestalosti odnosi samo na limforetkiularne tumore zahtijevalo je promjenu izvorne hipoteze o ulozi imunostima, ali ne i njezino potpuno nijekanje, posebno ako se kao dio imunosti uzmu i urođeni mehanizmi (npr., NK-stanice). Sve je više podataka o tome da u jednome razdoblju tumorskoga rasta nosilac tumora imunoregira na maligne stanice, ali da ta reakcija vremenom prestaje, premda tumor dalje raste.

Od središnjega pitanja u prethodnom odlomku ostaje, dakle, njegov dio: zašto je, ako se tumor pojavi, imunostim bio nedjelotvoran? Postoji više mogućnosti da se to objasni. One jedna drugu ne isključuju, pa se može dogoditi da za potpuno tumačenje treba uzeti u obzir nekoliko njih istodobno:

a) Poznato je da su stanice u jednome tumoru međusobno po nekim svojstvima različite, premda svaki tumor nastaje umnožavanjem klona stanica poteklog iz jedne transformirane stanice. Ako se pri umnažanju klona razvijaju i stanice sa *smanjenom antigenošću*, imat će prednost pred imunogeničnim klonovima koje nosilac tumora imunoreakcijom može uništiti.

b) Sama imunoreakcija može prouzročiti odabir i pretežni rast neantigeničnih malignih stanica. Pri tom bi antitijela mogla proizvesti takvu *antigensku modulaciju*.

c) Popazalo se da u serumu bolesnika s tumorom ima faktora koji sprečavaju imunoreakciju. Govori se o *blokirajućim faktorima*, kojih ima različitih vrsta. Mogu to biti necitotoksična antitijela, imunokompleksi ili supresijski faktori iz supresorskih stanica.

d) Ustanovilo se da se iz tumora oslobađaju faktori što uzrokuju *opću imunosupresiju*. Tako makrofagi u tumoru svojim prostaglandinima mogu oslabiti imunoreakciju.

e) Ima istraživača koji vjeruju da pojava *supresivskih stanica* može biti glavni razlog nereaktivnosti nosilaca tumora. Pokazalo se da takve stanice nastaju u nosilaca tumora koji su u početnoj fazi tumorskoga rasta reagirali na neoantigene očito imunogeničnih tumora. Dobro se to vidi u eksperimentalnim modelima u kojima se očituje tzv. konkomitantna imunost. Riječ je o tome da, dok prvi implantirani tumor raste, drugi po redu isti tumor biva odbačen. Odgodi li se implantiranje drugoga tumora, i on će nastaviti rasti jer je prvi tumor nakon nekoga vremena uvjetovao pojavu supresorskih T-limfocita koji će potisnuti protutumorsku imunost.

5.0. IMUNOTERAPIJA TUMORA

Bez dvojbe, najvažnija posljedica moguće protutumorske imunosti jeste njezina moguća primjena za imunoterapiju tumora. Imunoterapiju bismo mogli definirati kao manipuliranje imunoreakcije radi uništavanja tumora. Na raspolaganju nam je nekoliko mogućih pristupa.

5.1. IMUNIZIRANJE TUMORSKIM STANICAMA ILI NEOANTIGENIMA

Iz odlomka o supresorskim T-stanicama u nosilaca većih tumora bit će jasno da će kad se jednom takve stanice razvijaju, teško biti potaknuti djelotvornu imunoreakciju. Bit će, dakle, potrebno najprije smanjiti

tumor i ostaviti vremena da se izgube supresorske stanice. Tada se tumorsko tkivo za imuniziranje može učiniti *imunogeničnijim*, ili tako da se u njemu encimima (neuraminidaza) pokušaju otkriti prikriveni neoantigeni, ili vezivanjem haptena na njih ili inficiranjem stanica virusom (vakcinija). Nove antigenične molekule mogu, primjerice, povećati broj Tp-stanica specifičnih za takav antigenski kompleks, što može značiti pojačavanu protutumorsku imunoreakciju.

5.2. ADOPTIVNA CELULARNA IMUNOTERAPIJA

U eksperimentalnim se modelima mogu adoptivno prenositi singenske imunokompetentne stanice specifične za tumor. I opet će biti potrebno ukloniti supresorske T-limfocite, što se može pokušati ciklofosamidom ili antisupresorskim monoklonskim antitijelima. U takvim su se eksperimentalnim modelima pokazale uspješnim obje subpopulacije T-limfocita.

U klinici dolazi u obzir upotreba IL-2 radi umnožavanja citotoksičnih stanica (LAK-stanice). Na žalost takvo liječenje ima mnogo neugodnih popratnih pojava.

5.3. MONOKLONSKA ANTITIJELA

Nakon pojave monoklonskih antitijela otvorila se posve nova mogućnost seroterapije tumora. Treba ipak odmah upozoriti da i u najpovoljnijim uvjetima ta antitijela mogu uništiti samo manje tumore. Pri tom je, čini se, ADCC važnija od aktiviranja komplementa, što sam već istaknuo (vidi prije).

Dodatne mogućnosti predstavlja vezivanje na monoklonska antitijela citotoksičnih lijekova, toksina ili radioizotopa. U tome kompleksu antitijelo služi za »usmjeravanje« toksina i njihovo pretežno koncentriranje u tumoru.

5.4. NESPECIFIČNA AKTIVNA IMUNOSTIMULACIJA

Bezbroj je sredstava kojima se organizam može imunostimulirati: od cijelih bakterija do veoma dobro definiranih njihovih sastojaka. Ta se sredstva u novije vrijeme svrstavaju u skupinu biomodulatora bioreakcija (Biological Response Modifiers, BRM). Moglo bi se, dakle, govoriti o bioterapiji malignih tumora. Zajedničko je svim BRM to da na jednoj ili drugoj ravni pojačavaju opću imunoreaktivnost, što može stvoriti temelje i za djelotvorniju protutumorsku imunoreakciju. Popis mogućih BRM naveo sam u tablici 2.

Na kraju ovoga prikaza o imunoterapiji tumora želim reći da su teorijske mogućnosti što ih otvara protutumorska imunoreakcija znatno veće od dosadašnjih njezinih dostignuća. Taj je raskorak, po mome sudu, najvećma posljedica još uvijek nedovoljnoga poznavanja nekih temeljnih procesa pri protutumorskoj imunosti. Čvrsto vjerujem, međutim, da upravo zbog teorijskih mogućnosti, s jedne strane, i težine problema što ga predstavljaju maligni tumori, s druge strane, valja i dalje uporno istraživati na području tumorske imunologije.

**TABLICA 2. POPIS VAŽNIJIH BIOLOŠKIH MODIFIKATORA BIOLOŠKIH
REAKCIJA (PREMA OLDHAM, 1984)**

IMUNOMODULARI I/ILI IMUNOSTIMULATORI

alkil-lizofosfolipidi (ALP)	lentinan
azimekson	levan
BCG	muramil-dipeptid (MDP)
bestatin	divin lni eter maličnog anhidrida (MVE—2)
BRUCELLA ABORTUS SORYNEBACTERIUM PARVUM	miješane bakterijske vakcine
cimetidin	N—137
natrijev dietiltiokarbamat (DTC)	stijenka Nocardia rubra (CWS)
endotoksin	Picibanil (OK—432)
glukan	inhibitori prostaglandina (aspirin, indometacin)
»imuna RNA«	tiobendazol
terafektin	tiloroni
krestin	tuftsin

INTERFERONI I INDUKTORI INTERFERONA

interferon (alfa, beta, gama)
poli IC—LC

BRUCELLA ABORTUS
virusi

TIMOZINI

timozin-alfa-1
timozin-frakcija 5
drugi timusni faktori

LIMFOKINI I CITOKINI

antiproliferativni faktori
haloni
faktor stimulacije kolonija
faktori rasta
faktor aktivacije limfocita (interleukin 1, IL—1)
limfotoksin
faktor aktivacije makrofaga
faktor kemotaksije makrofaga
faktor inhibicije migracije leukocita
faktori sazrijevanja
faktor rasta T-stanica (interleukin 2, IL—2)
interleukin 3 (IL—3)
faktor nadomještanja T-stanica
timocitni mitogeni faktor
transfer-faktor
faktor rasta B-stanica
faktor tumorske nekroze (FTN)



MONOKLONSKA ANTITIJELA

na faktore poticanja rasta
anti T-stanična
anti T-supresorska
antitumorska antitijela (uključujući fragmente antitijela i/ili spojeva s lijekovima, toksinima)

ANTI GENI

tumorskoasocirani antigeni (TAA)
vaccine

EFEKTORSKE STANICE

makrofazi
NK-stanice
klonovi T-stanice
induktorske T-stanice

KOMBINIRANI PRISTUP

alogenska imunizacija
transplantacija koštane moždine i rekonstitucija
plazmofereza i postupak EX VIVO (aktivacijske kolone i imunoapsorbenti)
virusom inficirane stanice (onkolizati)

TUMOR IMMUNOLOGY

S u m m a r y

The article contains basic facts on tumor immunology: its definition and description of neoantigens on malignant cells, of immune reaction in tumor hosts and potentials of tumor immunotherapy. Main characteristics of tumor-specific (TSA) and tumor-associated (TAA) antigens and the influence of causative agents on their expression are explained. A description of the role of T and B lymphocytes, NK-cells and macrophages in anti-tumor immunity follows. Under a separate title, the hypothesis of »immunological surveillance« over tumor appearance and possibilities of malignant cells to escape it are discussed. Finally, immunotherapy of tumors — the most significant practical potential of the anti-tumor immunity — is depicted. This includes principles of: immunization with tumor antigens, adoptive cellular immunotherapy, monoclonal antibodies and active nonspecific immunostimulation. It is concluded that the theoretical potential of tumor immunotherapy exceeds that of its actual results in clinics. Obviously, further systematic studies are required for more effective application of tumor immunotherapy in men.

L I T E R A T U R A

- Allegretti, N. i suradnici, 1987, *Imunologija* (2. izdanje), Školska knjiga, Zagreb.
James, K., 1983, *An Introduction to Tumor Immunology*. Arch Immunol Ther Exp 31 : 581.
Oldham, R.K., 1984, *Biologicals and Biological Response Modifiers: Fourth Modality of Cancer Treatment*. Cancer Treat Rep 68 : 221.
Oldham, R.K. (urednik), 1987, *Principles of Cancer Biotherapy*. Raven Press, New York.

- Rakočević, S., 1986, *Model imunoterapije tumora temeljen na praćenju specifične imunoreakcije i fagocitoze u miševa*. (disertacija), Veterinarski fakultet Sveučilišta, Zagreb.
- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., 1985, *Immunology*. Gower Medical Publishing London.
- Stites, D.P., Stobo, J.D., Wells, J. V. (urednici), 1987, *Basic and Clinical Immunology*. Appleton and Lange, Norwalk, U.S.A. (Prijevod na hrvatskosrpski, Savremena administracija, Beograd, u tisku).

