

Kemija imunoloških reakcija na tumore

Plečko, Ines

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:660578>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju
Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Ines Plečko

KEMIJA IMUNOLOŠKIH REAKCIJA NA TUMORE

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Osijek, 2024.

Naziv sveučilišta: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju

Naziv studija: Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Znanstvena grana: Biokemija i medicinska kemija

KEMIJA IMUNOLOŠKIH REAKCIJA NA TUMORE INES PLEČKO

Rad je izrađen na: Sveučilište u Osijeku – Odjel za kemiju

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Sažetak: U ovom radu istražuju se biokemijski procesi koje se odvijaju u organizmu prije te tijekom nastanka tumora. Opisuje se imunologija organizma te preduvjeti koji su potrebni za nastanak tumora. Istražene su molekule koje su uključene u biokemijske procese nastanka tumora, patogeneza te kancerogeneza. Imunološki sustav može prepoznati maligno transformirane stanice zahvaljujući antigenima koji razlikuju tumorsku stanicu od normalne. Upala u mikrookruženju tumora uzrokuje nakupljanje imunoloških stanica na tom mjestu, stoga tumor ima neke mehanizme imunološke supresije u mikrookruženju kako bi izbjegao imunološki nadzor. Zaključno tome ukoliko je prisutan stanični stres, mutacije, genetske predispozicije te razni čimbenici povezani sa samim kemijskim molekulama to će rezultirati pojavom procesa koji čine razliku između tumora i normalnih stanica. Fosfatidilserin (PS) je fosfolipid koji se u normalnim stanicama nalazi na unutarnjoj strani membrane, ali tijekom apoptoze prelazi na vanjsku stranu, signalizirajući fagocitima za uklanjanje stanice. PS također igra ulogu u imunosupresiji, što tumorske stanice iskorištavaju za izbjegavanje imunološkog odgovora. NK stanice su ključne za imunološku obranu, prepoznaju i ubijaju tumorske i zaražene stanice. B7–H6 protein, prisutan na tumorskim stanicama, aktivira NK stanice putem NKp30 receptora, potičući njihovu citotoksičnost.

Ključne riječi: *imunost, tumor, citokini, NK stanice, receptori, fosfatidilserin, B7-H6 proteini.*

Jezik izvornika: hrvatski jezik

Završni rad obuhvaća: 42 stranice, 13 slika, 81 literaturni navod i 1 prilog

Rad prihvaćen: 17. 9. 2024.

Stručno povjerenstvo za ocjenu rada:

1. Doc.dr.sc. Olivera Galović, predsjednica
2. Doc.dr.sc. Ana Amić, mentorica i članica
3. Doc.dr.sc. Anamarija Stanković, članica
4. Izv.prof.dr.sc. Martina Šrajer Gajdošik, zamjena člana

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, 31000 Osijek

Repozitorij Odjela za kemiju, Osijek

University Name: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek – Department of Chemistry**

Name of study programme: **University Undergraduate study programme in Chemistry**

Scientific area: Natural sciences

Scientific field: Chemistry

Scientific branch: Biochemistry and medicinal chemistry

CHEMISTRY OF IMMUNOLOGICAL REACTIONS TO TUMORS

INES PLEĆKO

The paper was created on: Department of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Ana Amić, PhD

Abstract: This thesis investigates the biochemical processes occurring in the body before and during tumor development. It describes the body's immunology and the prerequisites necessary for tumor formation. Molecules involved in the biochemical processes of tumorigenesis, pathogenesis, and carcinogenesis are explored. The immune system can recognize malignantly transformed cells thanks to antigens that distinguish tumor cells from normal ones. Inflammation in the tumor microenvironment causes immune cells to accumulate at that site, prompting tumors to develop mechanisms of immune suppression in the microenvironment to evade immune surveillance. Consequently, if cellular stress, mutations, genetic predispositions, and various factors related to chemical molecules are present, they will result in processes that differentiate tumors from normal cells. Phosphatidylserine (PS) is a phospholipid that, in normal cells, is found on the inner side of the membrane but during apoptosis moves to the outer side, signaling phagocytes to remove the cell. PS also plays a role in immunosuppression, which tumor cells exploit to evade the immune response. NK cells are crucial for immune defense, recognizing and killing tumor and infected cells. The B7–H6 protein, present on tumor cells, activates NK cells via the NKp30 receptor, promoting their cytotoxicity.

Keywords: *immunity, tumor, cytokines, NK cells, receptors, phosphatidylserin, B7–H6 proteins*

Original language: Croatian language

Thesis includes: 42 pages, 15 figures, 81 references and 1 attachment

Thesis accepted: 17. 9. 2024.

Reviewers:

1. Assist. Prof. Olivera Galović, PhD, chair
2. Assist. Prof. Ana Amić, PhD, mentor and member
3. Assist. Prof. Anamarija Stanković, PhD, member
4. Assoc. Prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD, substitute member

Thesis deposited in: Library of the Department of Chemistry, Ulica Franje Kuhača 20, Osijek

Repository of the Department of Chemistry, Osijek

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Imunost i imunološki sustav čovjeka	3
2.1.1. Urođeni imunološki sustav	4
2.2. Tumori	8
2.3. Imunologija tumora	10
2.3.1. Mehanizmi imunološkog prepoznavanja tumora	11
2.3.1.1. Fosfatidilserini	11
2.3.1.2. Kalretikulin	13
2.3.1.3. Proteini toplinskog šoka	15
2.3.1.4. B7–H6 i stanice prirodne ubojice	17
2.3.1.5. Glavni kompleks histokompatibilnosti i stanice prirodne ubojice	19
2.4. Tumorsko mikrookruženje i mehanizam imunosupresije	22
2.5. Imunoeditiranje i spontani antitumorski imunitet	23
2.6. Citokini	26
2.7. Signalne molekule	28
2.7.1. Tirozin kinaze	29
2.7.2. GTPaze	30
2.7.3. Nuklearni receptori	31
3. ZAKLJUČAK	32
4. POPIS LITERATURE	33
5. PRILOG	40
5.1. Popis kratica	40

1. UVOD

Imunost je način na koji organizam štiti sebe od patogena koji uzrokuju infekcije [1], a organi i tkiva važni za pravilan rad imunološkog sustava uključuju timus, koštanu srž, limfne čvorove, slezenu i dr. Imunološki odgovor na tumor najbolje je promatrati kao specijalizirani slučaj u kojem ključnu ulogu imaju imunološke stanice koje sprječavaju nastanak malignih tumora. Imunost uključuje dva imunološka sustava, a to su urođeni i adaptivni [2].

Protutijela su heterogena skupina glikoproteinskih molekula koja putuje organizmom, a stvara ih imunološki sustav za borbu protiv stranih tvari. Imunološke stanice protiv tumora mogu djelovati na različite načine, poput apsorbiranja te prezentiranja tumorskih antigena, otpuštajući citokine koji aktiviraju i regrutiraju druge imunološke stanice ili izravno ubijaju tumor [3]. Naime, molekule poput fosfatidilserina (PS (engl. *phosphatidylserine*)), kalretikulina (CRT (engl. *calreticulin*)), proteina toplinskog šoka (Hsp (engl. *heat shock proteins*)), B7–H6 (engl. *B7 homologue 6*) i stanice prirodne ubojice, NK stanice (engl. *Natural Killer*), sudjeluju u primanju određenih signala te aktiviraju svoje funkcije kako bi inhibirali stvaranje tumora. Tumorsko mikrokruženje složena je mreža različitih vrsta stanica koje mogu inhibirati ili pospješiti rast tumora. Ovo mikrokruženje uključuje stromalne stanice, endotelne stanice i razne imunološke stanice. Osim infiltracije regulatornih imunoloških stanica, tumorske stanice često izlučuju imunosupresivne citokine [4].

Citokini su vrlo raznolika skupina topljivih glikoproteina i peptida niske molekularne mase. Oni izravno sudjeluju u međudjelovanju između stanica, čime reguliraju funkcije stanica i tkiva. Citokini igraju važnu ulogu u koordinaciji embrionalnog razvoja, rasta i sazrijevanja stanica, popravka i zacjeljivanja rana, imunološkog odgovora uključujući reakcije akutne faze i septičkog šoka te stvaranju novih krvnih žila (angiogeneza) [5]. Onkogene mutacije mogu uzrokovati prekomjernu ekspresiju zahvaćenih gena ili proizvesti mutirane proteine čija je aktivnost neregulirana (npr. točkaste mutacije, skraćivanje ili spajanje gena i dr.). Primjeri uključuju proteine uključene u signalne puteve koji se obično aktiviraju u mnogim fiziološkim odgovorima, kao što su tirozin kinaze receptora faktora rasta, male GTPaze, serin/treonin kinaze, citoplazmatske tirozin kinaze, lipidne kinaze kao i nuklearni receptori [6].

Cilj ovog rada je istražiti i opisati biokemijske procese uključene u nastanak tumora, s posebnim naglaskom na ulogu imunološkog sustava u prepoznavanju i inhibiciji malignih

stanica. Također, rad ima za cilj proučiti ključne molekule i signale, poput fosfatidilserina, kalretikulina i proteina toplinskog šoka, koje sudjeluju u imunološkom odgovoru na tumor, te objasniti ulogu tumorskog mikrookruženja u poticanju ili inhibiciji rasta tumora.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Imunost i imunološki sustav čovjeka

Imunost je način na koji organizam, odnosno imunološki sustav štiti tijelo od zaraznih bolesti [1]. Potpuno funkcionalan imunološki sustav može razlikovati zdravo tkivo od neželjenih tvari. Ako otkrije neželjenu tvar, pokrenut će imunološki odgovor – složeni napad za zaštitu tijela od napadača, poput bakterija, virusa i parazita. Antigen je svaka tvar koja može izazvati imunološki odgovor, a također prepoznaje i uklanja mrtve i neispravne stanice [6]. Organi i tkiva važni za pravilan rad imunološkog sustava uključuju: timus, koštanu srž, limfne čvorove, žile, slezenu i kožu [7].

Sve stanice imunološkog sustava stvaraju se u koštanoj srži od zajedničkog tipa početnih stanica koje se nazivaju matične stanice. Matične stanice s vremenom se razvijaju u specifične vrste stanica, uključujući eritrocite, trombocite i leukocite [8]. Generiranje stanica i proces diferencijacije događa se bez prekida. Kao rezultat toga, na isti način na koji se obnavljaju eritrociti nakon ozljede ili davanja krvi, stalno se obnavljaju i stanice imunološkog sustava. Neke od matičnih stanica postat će limfociti, posebna vrsta stanica imunološkog sustava. Dvije vrste limfocita čine adaptivni imunološki sustav: B stanice i T stanice [9].

Limfni čvorovi su tkiva puna imunoloških stanica strateški smještena po cijelom tijelu (krajnici, adenoidi na vratu, Peyerove mrlje, odnosno limfni čvorovi koji oblažu crijeva). Limfni čvorovi najčešće su prisutni u područjima blizu tjelesnih otvora, kao što su probavni trakt i genitalna regija, odnosno na mjestima gdje patogeni najčešće ulaze u tijelo. Nakon što se otkrije patogen, obližnji limfni čvorovi počinju intenzivnije raditi, dolazi do aktivacije stanica, kemijske signalizacije i povećanja broja stanica imunološkog sustava. Rezultat je da se čvorovi povećavaju, a okolna područja mogu postati osjetljiva jer povećani čvorovi zauzimaju više prostora nego inače [10].

Dva sustava krvnih žila imaju ključnu ulogu u imunološkoj funkciji limfnih čvorova. Žile sudjeluju i u transferu limfe, tekućine bogate stanicama imunološkog sustava i signalnim kemijskim spojevima. Limfna tekućina skuplja patogene i ostatke u tkivima, zatim ulazi u drenažne limfne čvorove gdje se filtrira. Ako se otkriju patogeni, komponente imunološkog sustava se aktiviraju. Kada je filtracija završena, limfne žile nose ovu tekućinu prema srcu.

Ovisno o tome odakle dolazi filtrirana limfa, ona ulazi ili u torakalni kanal na lijevoj strani srca ili u sličan, ali manji kanal na desnoj strani srca. Torakalni kanal prikuplja limfu iz cijelog tijela osim desne strane prsa i glave. Limfa iz ovih područja otječe u manji kanal. Potom se limfa i njezine imunološke stanice vraćaju u krvotok [10].

Slezena je najveći unutarnji organ imunološkog sustava i kao takva sadrži veliki broj stanica imunološkog sustava. Oko 25 % krvi koja dolazi iz srca teče kroz slezenu pri svakom otkucaju. Dok krv cirkulira kroz slezenu, ona se filtrira kako bi se otkrili patogeni. Ako se patogeni otkriju, stanice imunološkog sustava se aktiviraju i povećava se njihov broj kako bi uništile patogene. Osim slezene, za imunološki sustav važna je i koža. Koža je najveći organ ljudskog organizma te je ujedno i najveći organ imunološkog sustava. Služi kao fizička barijera od mnogih uzročnika bolesti s kojima svakodnevno dolazimo u kontakt. [11].

Razlikujemo dvije vrste imunološkog sustava: urođeni (opći) i adaptivni (specijalizirani) imunološki sustav. Oni međusobno surađuju te preuzimaju različite zadatke u svrhu eliminacije infekcije [2].

2.1.1. Urođeni imunološki sustav

Urođeni imunološki sustav prva je linija obrane organizma od stranog tijela. Reagira na isti način na sve, neovisno o vrsti stranog tijela, zbog čega se često naziva i nespecifični imunološki sustav. Urođeni imunološki sustav uključuje barijere kao što su koža i sluznice. Djeluje vrlo brzo, kada mikroorganizam uđe kroz barijeru u organizam, dolazi do brzog opažanja te uništavanja u roku od nekoliko sati. Međutim, urođeni imunološki sustav ponekad ne može sam uništiti strano tijelo, zbog čega je važna suradnja s adaptivnim odnosno specifičnim imunološkim sustavom [12].

Proteini igraju ključnu ulogu u urođenom imunološkom sustavu. Ukupno devet različitih enzima međusobno se aktiviraju u svojevrsnoj lančanoj reakciji. U prvoj fazi imamo enzim koji aktivira enzime u drugoj fazi, koji potom aktiviraju preostale enzime u trećoj fazi. Upravo zbog ove enzimske lančane reakcije dobivamo tako brz imunološki odgovor organizma na strano tijelo. Zadaci ovih enzima su označavanje stranog tijela kako bi ih fagociti razorili i privlačenje drugih stanica imunološkog sustava iz krvotoka. Enzimi također sudjeluju u razaranju staničnih

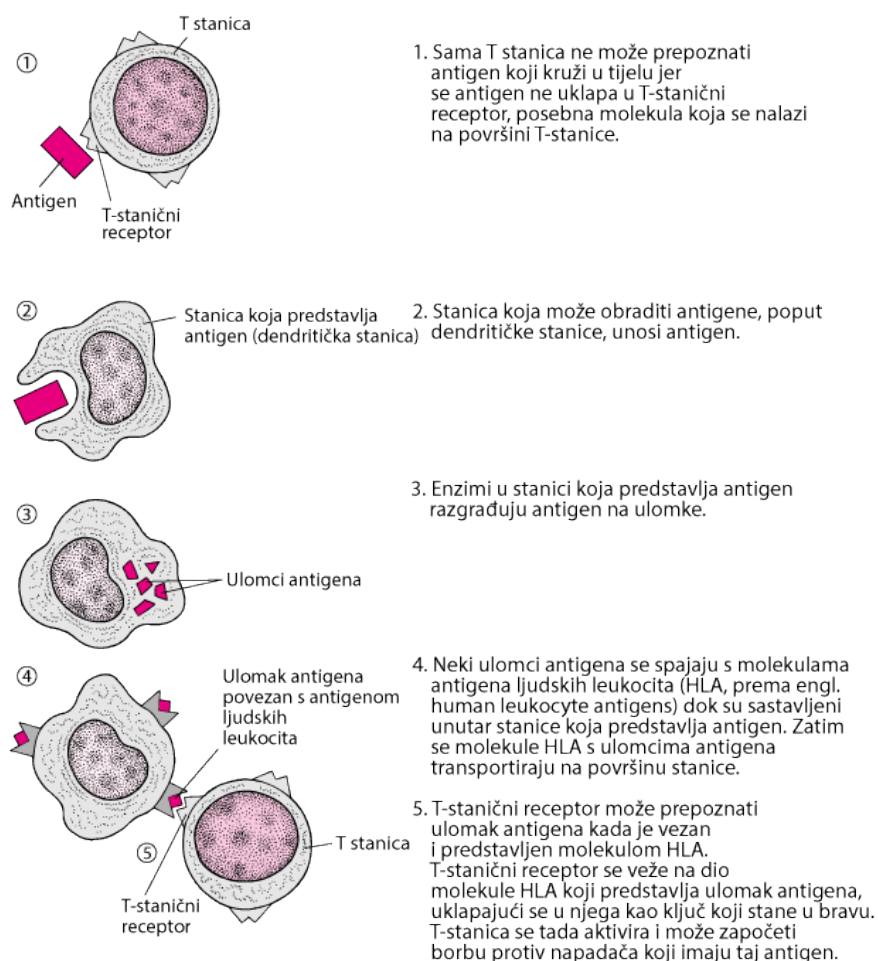
stijenki bakterija kako bi se sprječilo njihovo štetno djelovanje na organizam te također u borbi protiv virusa [13].

Većina mikroorganizama izaziva upalne reakcije čime dolazi do aktiviranja urođenog imuniteta. Mikroorganizmi poput bakterija nakon što prodru kroz površinu tijela odmah se susreću sa stanicama i molekulama koje mogu pokrenuti urođeni imunološki odgovor. Fagocitni makrofagi provode obranu od bakterija pomoću površinskih receptora koji mogu prepoznati i vezati uobičajene sastojke mnogih bakterijskih površina. Bakterijske molekule koje se vežu na te receptore potiču makrofage da progutaju bakteriju i također induciraju izlučivanje biološki aktivnih molekula. Aktivirani makrofagi izlučuju citokine, koji se definiraju kao proteini koje oslobađaju stanice i koji utječu na ponašanje drugih stanica koje nose receptore za njih (znači, ovi proteini posreduju u djelovanju jedne stanice na drugu). Oni također oslobađaju proteine kemokine koji privlače stanice s receptorima za kemokine, kao što su neutrofili i monociti [13].

Citokini i kemokini koje otpuštaju makrofagi kao odgovor na bakterijske komponente pokreću proces poznat kao upala. Lokalna upala i fagocitoza invazivnih bakterija također se mogu pokrenuti kao rezultat aktivacije komplementa na površini bakterijske stanice. Komplement je sustav proteina plazme koji aktivira niz proteolitičkih reakcija na mikrobim površinama, ali ne i na stanicama domaćina, oblažući te površine fragmentima koje prepoznaju i vežu fagocitni receptori na makrofage. Niz reakcija također oslobađa male peptide koji doprinose upali [13].

Citokini i fragmenti komplementa također imaju važne učinke na adhezivna svojstva endotela, uzrokujući da se cirkulirajući leukociti lijepe za endotelne stanice stijenke krvnih žila i migriraju između njih do mjesta infekcije, na koje ih privlače kemokini. Migracija stanica u tkivo i njihovo lokalno djelovanje uzrokuju bol. Glavni tipovi stanica koji sudjeluju u upalnom odgovoru u njegovim početnim fazama su neutrofili, koji se u velikom broju regrutiraju u upaljeno, zaraženo tkivo. Poput makrofaga, imaju površinske receptore za uobičajene bakterijske komponente i komplemente te su glavne stanice koje uništavaju mikroorganizme. Nakon priljeva neutrofila vrlo brzo nastupa priljev monocita, koji se brzo diferenciraju u makrofage. Makrofagi i neutrofili su također poznati kao upalne stanice. Upalni odgovor u kasnijim stadijima infekcije uključuje i limfocite, koje je u međuvremenu aktivirao antigen dopremljen s mjesta infekcije putem aferentnih limfnih tokova [14].

Urođeni imunološki odgovor daje ključni doprinos aktivaciji adaptivnog imuniteta. Upalni odgovor povećava protok limfe koja sadrži antigen i stanice koje nose antigen u limfoidno tkivo, dok fragmenti komplementa na mikrobnim površinama i inducirane promjene u stanicama koje su preuzele mikroorganizme daju signale. Signali sinergiziraju aktivaciju limfocita čiji se receptori vežu na specifične mikrobnne antigene i makrofage koji su fagocitirali bakterije te oni mogu dovesti do aktivacije T limfocita [14]. Stanice koje su specijalizirane za predstavljanje antigena T limfocitima i pokretanje adaptivne imunosti su dendritične stanice, DC (engl. *dendritic cell*). DC su heterogene monocitne loze specijalizirane za prezentaciju antigena, određivanje imunološke aktivacije ili anergije (nesposobnost rada imunološkog sustava zbog manjka protutijela). Posrednici su između urođenog i adaptivnog imuniteta [15]. **Slika 1.** prikazuje prepoznavanje antigena uz pomoć DC-a i korake aktivacije T stanica.



Slika 1. Prepoznavanje antigena [16]

2.1.2. Adaptivni imunološki sustav

Adaptivni imunološki sustav je sustav koji ciljano napada strano infektivno tijelo i preuzima ulogu kada urođeni imunološki sustav ne može eliminirati infekciju, odnosno dovesti do uništenja stranog tijela [17]. Ovaj imunološki sustav reagira sporije ali specifičnije te je samim time učinkovitiji u odnosu na urođeni imunološki sustav. Ovaj sustav ima veliku prednost – prvi put kada se susretne sa stranim tijelom, zapamti ga, zbog čega će pri idućem susretu s istim stranim tijelom reakcija biti puno brža. Upravo ovo pamćenje je razlog zašto postoje bolesti koje se mogu dogoditi samo jednom u životu organizma [18].

Indukcija adaptivnog imunološkog odgovora počinje kada patogen proguta nezrela DC u zaraženom tkivu. Ove specijalizirane fagocitne stanice nalaze se u većini tkiva i relativno su dugog vijeka te se sporo mijenjaju. Potječu iz istog prekursora koštane srži kao i makrofagi, a migriraju iz koštane srži u tkiva. Njihova uloga je da traže patogene u lokalnom okolišu. Na kraju, sve DC koje se nalaze u tkivu migriraju limfom do regionalnih limfnih čvorova gdje stupaju u interakciju s recirkulirajućim limfocitima. Ako se DC ne uspiju aktivirati, one induciraju toleranciju na vlastite antigene koje nose [19].

Nezrela DC nosi receptore na svojoj površini koji prepoznaju zajedničke karakteristike mnogih patogena. Kao i kod makrofaga i neutrofila, vezanje bakterije na receptore stimulira DC da proguta patogen i razgradi ga unutar stanice [19]. Nezrele DC također kontinuirano preuzimaju izvanstanični materijal, uključujući sve virusne čestice ili bakterije, mehanizmom makropinocitoze neovisne o receptorima. Makropinocitoza je vrsta endocitoze koja ima važnu ulogu u proliferaciji, staničnom preživljavanju, neurotransmisiji, embriogenezi, kao i određivanju stanične sudbine. Funkcija DC, međutim, nije prvenstveno uništavanje patogena, već prijenos antigena patogena do perifernih limfoidnih organa gdje ih prezentira T limfocitima. Kada DC preuzme patogen, ona se aktivira i putuje do obližnjeg limfnog čvora [20].

Nakon aktivacije, DC sazrijeva u visoko učinkovitu stanicu koja predstavlja antigen i prolazi kroz promjene koje joj omogućuju aktiviranje limfocita specifičnih za patogene koje susreće u limfnom čvoru [20]. Aktivirane DC izlučuju citokine koji utječu i na urođene i na adaptivne imunološke odgovore, čineći te stanice ključnim čuvarima koji određuju hoće li i kako imunološki sustav reagirati na prisutnost uzročnika infekcije [21].

Sve adaptivne imunološke reakcije uvjetovane su limfocitima. Limfociti su klasa leukocita koja nosi varijabilne receptore za antigen na površini stanice. Postoje dvije glavne klase limfocita: B limfociti (B stanice) i T limfociti (T stanice). Pri prepoznavanju antigena, stanica se povećava i formira limfoblast, a zatim proliferira i diferencira u antigen – specifičnu efektorsku stanicu [21].

T stanice nastaju u koštanoj srži. One koriste kemijske glasnike za aktiviranje drugih stanica imunološkog sustava, otkrivaju tumorske stanice ili stanice koje su zaražene virusima i uništavaju ih. Sadrže specifične značajke (receptore) na svojoj površini na koje se mikroorganizmi mogu pričvrstiti po mehanizmu ključ – brava [22].

B stanice aktiviraju T pomoćne stanice, Th (engl. *T helper cells*): Th stanice šalju signale B stanicama koje odgovaraju istim mikroorganizmima kao i one, što potiče B stanice da same sebe kopiraju i pretvore u plazma stanice. Plazma stanice brzo stvaraju vrlo velike količine protutijela i oslobađaju ih u krv. Različite stanice adaptivnog imunološkog sustava komuniciraju izravno ili preko topljivih kemijskih glasnika, kao što su citokini (obično proteini), koje stvaraju različite stanice u tijelu [23].

Protutijela ili antitijela (proteini s vezanim skupinama šećera) putuju krvotokom [23], a stvara ih imunološki sustav za borbu protiv stranih tvari. Antitijela mogu brzo prepoznati mikroorganizme i druge potencijalno štetne tvari, a zatim se vezati za njih. To čini „uljeze“ bezopasnima i privlači druge stanice imunološkog sustava da pomognu. Mikroorganizmi i tvari koje mogu potaknuti stvaranje protutijela nazivaju se „antigeni“. Antitijelo se veže za antigen samo ako se točno podudaraju. Na taj način antitijela prepoznaju podudarne mikroorganizme i pokreću brzi odgovor adaptivnog imunološkog sustava [24].

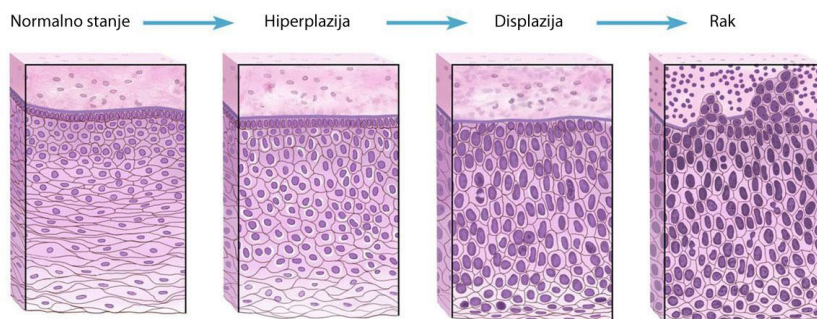
2.2. Tumori

Tumori se klasificiraju kao patološki poremećaj rasta stanica, što se očituje prekomjernom proliferacijom stanica. Najčešće kod tumora susrećemo izrasilne odnosno tkiva koja mogu biti čvrsta ili ispunjena tekućinom. Tumor se može razviti u svakom dijelu ljudskog organizma, a razvoj tumora uključuje uzastopne genetske i epigenetske promjene koje omogućuju stanicama da izbjegnu homeostatske kontrole koje obično onemogućuju neodgovarajuću proliferaciju i inhibiraju preživljavanje nenormalno proliferirajućih stanica izvan njihovih normalnih okruženja

[25]. Većina karcinoma nastaje u epitelnim stanicama, manifestirajući se kao karcinomi u organima kao što su pluća, koža, dojka, jetra i gušterača. Sarkomi, nasuprot tome, nastaju iz mezenhimalnih tkiva, pojavljuju se u fibroblastima, miocitima, adipocitima i osteoblastima. Neepitelni tumori također se mogu razviti u stanicama živčanog sustava (npr. gliomi, neuroblastomi i meduloblastomi) i hematopoetskim tkivima (leukemija i limfomi). Tijelo ima sustav provjere u svakom organu koji je u savršenoj ravnoteži, ali kada se on poremeti može se razviti rast stanica koji tijelo ne kontrolira. Kod tumora, ove promjene tipično potiču napredovanje od relativno benigne skupine proliferirajućih stanica (hiperplazija) do mase stanica abnormalne morfologije i stanične organizacije [26].

Nakon što se tumor proširi, jezgra tumora gubi pristup kisiku i hranjivim tvarima, što često dovodi do angiogeneze. Osim toga, tumorske stanice mogu razviti sposobnost invazije tkiva izvan svojih normalnih granica, ući u cirkulaciju i stvoriti nove tumore na drugim mjestima (metastaze), što je značajka koja definira malignost [26].

Svakodnevno milijuni stanica prolaze kroz životni ciklus, kako stare one se obnavljaju i razmnožavaju obično bez ikakvih poteškoća. Problemi dolaze kada se stare stanice ili stanice koje su pretrpjele oštećenja DNA ne eliminiraju, počinju se ubrzano dijeliti i stvarati abnormalne kopije [27]. **Slika 2.** prikazuje izgled stanice tijekom nastanka tumora od normalnog preko hiperplazije i displazije do malignog stanja.



Slika 2. Pojednostavljeni prikaz nastanka malignog tumora [28]

Progresija raka, međutim, povezana je sa složenom međuigrom između tumorskih stanica i okolnih neneoplastičnih stanica i izvanstaničnog matriksa. Štoviše, tumorske stanice razvijaju nekoliko dobro definiranih karakteristika. Osim povećane stanične proliferacije, to uključuje

otpornost na apoptozu i druge oblike stanične smrti, metaboličke promjene, genetsku nestabilnost, indukciju angiogeneze i povećanu migracijsku sposobnost [26].

Tumori se mogu klasificirati na 4 načina, a to su: klinička, morfološka, histološka i etiološka klasifikacija. Kliničkom klasifikacijom tumori se dijele na benigne (dobročudne) i maligne (zloćudne) tumore. [27].

Benigne tumore karakteriziraju značajke koje upućuju na nedostatak agresivnosti. Najvažnija karakteristika benignih tumora je odsutnost lokalne invazivnosti. Dakle, dok ovi tumori rastu i šire se, oni ne napadaju lokalno niti se šire na sekundarna tkiva (ostaju lokalizirani). Također, benigni tumori sporo rastu te imaju jasne granice što olakšava dijagnostiku. Problemi povezani s benignim novotvorinama ovise o veličini tumora, lokaciji i sekundarnim posljedicama povezanim s prisutnošću novotvorine. Mnogi benigni tumori postižu veliki obujam i masu, zadiru u važne strukture (kao što su živci ili krvne žile), što dovodi do raznih vrsta lokalnih učinaka. Budući da benigni tumori ostaju lokalizirani, mogu se ukloniti nakon čega se vrlo rijetko pojavljuju na istom mjestu [29].

Maligni tumor, odnosno karcinom (rak), znači da je tumor izgrađen od stanica koje su progresivne, što znači da ova vrsta tumora zahvaća obližnja tkiva [30]. Stanice raka mogu prijeći u krvotok ili limfne čvorove, gdje se mogu proširiti na druga tkiva unutar tijela, odnosno mogu metastazirati. Rak se može pojaviti bilo gdje u tijelu, uključujući dojke, pluća, crijeva, reproduktivne organe, krv ili kožu. Na primjer, rak dojke počinje u tkivu dojke i može se proširiti na limfne čvorove ispod pazuha ako se ne otkrije dovoljno rano i ne liječi. Nakon što se rak dojke proširi na limfne čvorove, stanice raka mogu putovati u druga područja tijela, poput kostiju ili jetre. Stanice raka dojke tada mogu formirati tumore na drugim mjestima, a oni se nazivaju sekundarnim (ili metastatskim) tumorima. Rijetko se benigni tumori transformiraju u maligne tumore, ali tumori poput adenomatoznih polipa (adenoma) u debelom crijevu imaju veći rizik od transformacije u maligni tumor [31].

2.3. Imunologija tumora

Tumorska imunologija je interdisciplinarno područje koje uključuje razumijevanje promjena u imunološkom sustavu tijekom razvoja i progresije tumora. Opisuje interakcije između imunoloških stanica i tumorskih stanica, a razumijevanje tih interakcija važno je za

razvoj novih terapija [32]. Diobu i proliferaciju stanica strogo kontrolira niz čimbenika uključujući i same gene. Kada normalne stanice više ne trebaju rasti, dobivaju uputu da prestanu rasti, međutim, stanice karcinoma s različitim mutacijskim defektima ignoriraju signale zaustavljanja i postaju nekontrolirane stanice. Ovo naglašava važnost imunološkog sustava koji je sposoban eliminirati stanice tumora putem nadzora imunoloških stanica te je odgovoran za sprječavanje razvoja tumora i održavanje stanične homeostaze. Nažalost, ovaj proces nije uvijek uspješan, a stanice tumora (malignog) ponekad „pobjegnu“ imunološkom sustavu i migriraju u druge organe [33]. U posljednja dva desetljeća s napretkom u imunološkoj modulaciji, imunoterapija karcinoma i biološki tretmani postigli su impresivan napredak. Međutim, dinamična priroda imunološkog odgovora često komplicira procjenu terapijskih ishoda [34].

2.3.1. Mehanizmi imunološkog prepoznavanja tumora

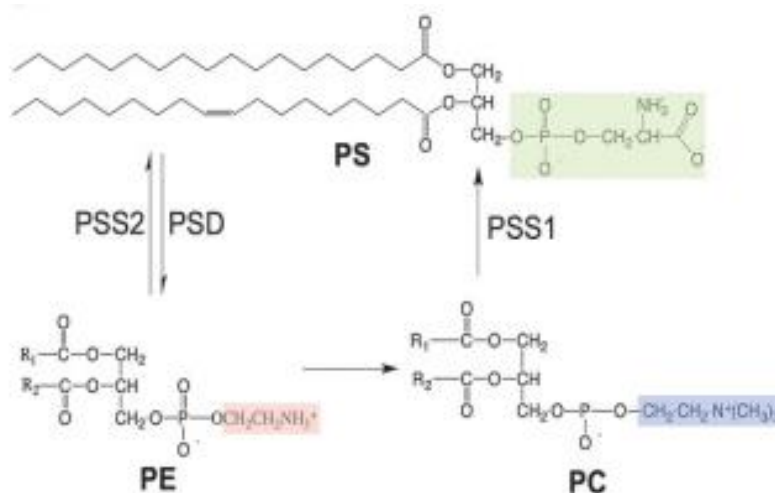
Imunološke stanice mogu djelovati na različite načine protiv tumora, poput apsorpiranja te prezentiranja tumorskih antigena, otpuštajući citokine koji aktiviraju i regrutiraju druge imunološke stanice ili izravno ubijaju tumor [34]. Neki mehanizmi imunološkog prepoznavanja tumora, kao što je fagocitoza, uključuju prepoznavanje i eliminaciju apoptotskih i stresiranih stanica. Mnoge vrste stanica imaju posebnu funkciju eferocitoze, tj. eliminacije apoptotičkih stanica, što se odnosi i na profesionalne (makrofage i nezrele DC) i neprofesionalne fagocite (fibroblasti i epitelne stanice) [34,35].

2.3.1.1. Fosfatidilserini

Mnogi kritični biokemijski putevi zahtijevaju prisutnost specifične klase fosfolipida u unutaršnjem i vanjskom dijelu plazma membrana. Gotovo sve eukariotske stanice imaju asimetričnu raspodjelu fosfolipida unutar dvosloja membrana, gdje se fosfolipidi koji sadrže kolin, fosfatidilkolin, PC (engl. *phosphatidylcholine*), pretežno nalaze na vanjskoj strani membrane, a amino-fosfolipidi, fosfatidilserin (PS) i fosfatidil-etanolamin, PE (engl. *phosphatidyl-ethanolamine*), pretežno su lokalizirani na unutaršnjoj strani membrane [36]. Ova asimetrija fosfolipida se održava reguliranom aktivnošću ATP–ovisnih lipidnih transportera. Međutim, asimetrija membrane nastupa pri raznim fiziološkim i patološkim utjecajima, što

rezultira promjenama u biokemijskim svojstvima. Na primjer, preraspodjelom PS-a na vanjsku stranu plazma membrane, dolazi do prepozavanja stanice, fagocitoze, što na kraju rezultira potpunom razgradnjom stanice uz pomoć fagocita [37]. Štoviše, interakcija između stanice koja ekspimiraja PS i imunološke stanice izaziva duboke imunološke posljedice pokretanjem imunosupresivnih puteva koji sprječavaju lokalna i sistavna imunološka aktiviranja. Iako te puteve koriste apoptotske stanice za eliminiranje potencijalnih imunoloških posljedica protiv „sebe“, te iste puteve koriste patogeni organizmi za induciranje rasta stanica u tumore [37].

PS je najzastupljeniji negativno nabijeni glicerofosfolipid u eukariotskim membranama. Sastoji se od glicerola s okosnicom esterificiranom na SN1 (engl. *stereospicifically numbered*) i SN2 ugljicima, glicerolski dio s dva masna acilna lanca (dvije masne kiseline) promjenjive duljine, te fosfatnu vezu na SN3 položaju (uz to, serin je preko fosfodieterske veze vezan na treći ugljik glicerola) [38,39]. **Slika 3.** daje prikaz struktura srodnih fosfolipida gdje je jasno naznačena razlika kovaletno vezanih skupina.



Slika 3. Strukture PE, PC i PS, konverzija jedne u drugu i pripadni enzimi [38]

Na **Slici 3.**, PSS2 (engl. *phosphatidylserine synthase 2*) je enzim koji katalizira sintezu PS-a iz PE. Ovaj enzim igra ključnu ulogu u regulaciji nivoa PS-a u stanicama organizma. PSD (engl. *phosphatidylserine decarboxylase*) je enzim koji je odgovoran za prevođenje PS-a u PE. Ovaj proces zahtjeva dekarboksilaciju PS-a koja je važna za održavanje ravnoteže između različitih fosfolipida u stanicama organizma. PSS1 (engl. *phosphatidylserine synthase 1*) je još

jedan enzim koji je uključen u proces biosinteze fosfolipida, a on specifično katalizira reakciju u kojoj se PS sintetizira iz PC-a [38].

U usporedbi sa srodnim fosfolipidima (prethodno spomenuti PC i PE), razlikovna značajka PS-a je kovalentna vezanost serina na fosfat, dajući PS-u neto negativni naboj na čelnoj skupini. Kao i drugi glicerofosfolipidi, PS se sintetizira u endoplazmatskom retikulumu, konkretno u dijelovima endoplazmatkog retikuluma nazvanima membranama asociranim s mitohondrijem (MAM). Na tim dijelovima, gdje je endoplazmatski retikulum usko povezan s mitohondrijem, nalaze se enzimi uključeni u signalizaciju kalcijem i urođenu imunološku signalizaciju te biosintezu fosfolipida [39].

U apoptotskim stanicama, PS izlazi na površinu stanice. Kao rezultat, fagociti primaju signal za apsorpciju apoptotske stanice [39].

Ghosh i sur. (2020) ispitali su kako fosfatidilkolin–stearilamin, PC–SA (engl. *phosphatidylcholine–stearylamine*), specifično cilja stanice raka. PC–SA inducira apoptozu i pokazuje snažne antikancerogene učinke protiv većine staničnih linija raka. Dodatno, u kombinaciji s antimitotičkim i citotoksičnim lijekom doksorubicinom rezultira potpunom remisijom B16F10 melanoma u C57BL/6 miševa bez znakova toksičnosti. Također pokazuje imunomodulatornu aktivnost podizanjem razine citokina u mikrookruženju tumora, čime olakšava liječenje plućnih metastaza [40].

2.3.1.2. Kalretikulin

Drugi profagocitni signal je ekspresija kalretikulina (CRT) na površini stanice. Normalno se CRT nalazi u endoplazmatskom retikulumu, u staničnoj jezgri, a dijelom i na površinskoj membrani [41]. CRT je lokalizirani lektinski šaperon koji pomaže u savijanju glikoproteinskih supstrata i u održavanju stanične homeostaze kalcija izdvajanjem kalcijevih iona preko C atoma kiselih domena CRT-a [42]. *Slika 4.* prikazuje strukturu molekule kalretikulina.



Slika 4. Struktura CRT molekule [43]

Uloga CRT-a u staničnoj fiziologiji nije samo ograničena na sprječavanje agregacije proteina, održavanje stanične homeostaze i osiguranje kontrole kvalitete. To je multifunkcionalni protein koji regulira staničnu adheziju, migraciju stanica i fagocitozu apoptotskih stanica. Također, regulira važne biološke funkcije, uključujući ekspresiju gena i stabilnost RNA. CRT daje veliki doprinos održavanju stanične homeostaze kada se nesmotani proteini akumuliraju unutar endoplazmatskog retikuluma [44]. CRT mehanički pridonosi pokretanju adaptivnog imuniteta u kontekstu imunogene stanične smrti, ICD (engl. *immunogenic cell death*), funkcionalne varijante regulirane stanične smrti, RCD (engl. *regulated cell death*), koji je dovoljan za izazivanje antigen-specifičnog imunološkog odgovora u imunokompetentni odgovor [45].

Važna uloga CRT-a izloženog na površini stanice, koja je relevantna za uništavanje stanica raka, je indukcija imunološkog odgovora. Clarke i Smyth (2007) pokazali su da antraciklini uzrokuju izlaganje tumorskih stanica površinskom profagocitnom proteinu CRT-u, koji inducira ICD. Dodatno, supresija CRT-a pomoću siRNA inhibirala je fagocitozu DC-a izazvanu antraciklinima i uništila njihovu imunogenost u miševa. Površinsko izlaganje CRT-u potrebno je za fagocitozu na umirućim stanicama tumora [46].

CRT izražen na površini stanice smatra se signalom „pojedi me“ za višestruke vrste raka kod ljudi, a ovu profagocitnu funkciju CRT-a remeti antifagocitni signal CD47 (engl. *cluster of differentiation 47*) [47]. Raghavan i sur (2013) utvrdili su da se antifagocitni signal CD47 povećava s velikim količinama CRT na površini stanica raka, kako bi se izbjegla fagocitoza od strane imunološkog sustava. Stoga bi prekid sposobnosti CD47 anti-CD47 protutijelima mogao imati terapijski učinak na povećanje fagocitoze stanica raka. Ovi rezultati pokazuju da bi

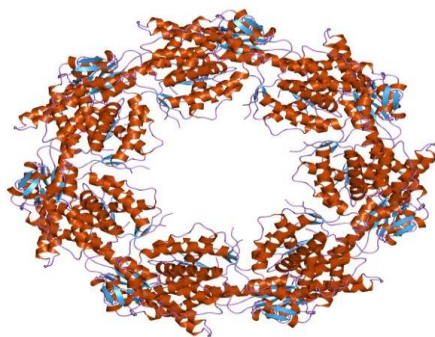
imunološki mehanizmi posredovani CRT-om mogli biti važna strategija za razvoj nove terapije protiv raka [48].

Stanični stres također izaziva površinsku ekspresiju CRT-a. Raghavan i sur (2013) pokazali su da CRT djeluje vazanjem profagocitnog signala na CD91 (engl. *cluster of differentiation 91*) receptor na fagocitima, što dovodi do apsorpcije ciljane stanice. Normalne stanice s niskom razinom površinskog CRT-a se ne uništavaju, one šalju antifagocitne signale. Određene vrste karcinoma predstavljaju superekspresiju površinskog CRT-a, ali većina normalnih stanica ima niske razine CRT-a [48].

CRT ima sposobnost umiriti stanice pod stresom tako da daju kostimulatorne (umjesto koinhibitornih) signale imunološkim stanicama [48]. Ova funkcija ne potječe od fizioloških CRT-ova i njihovih skupova unutar endoplazmatkog retikuluma, već od proširenog skupa CRT molekula. Molekule CRT-a su izložene na membrani stanica koje prolaze kroz takozvani integrirani odgovor na stres. Stres djeluje diljem stanice na reakcije specifičnih poremećaja izvanstaničnog ili unutarstaničnog mikrookoliša koji uzrokuje (u većini slučajeva) gubitak endoplazmatske homeostaze [47].

2.3.1.3. Proteini toplinskog šoka

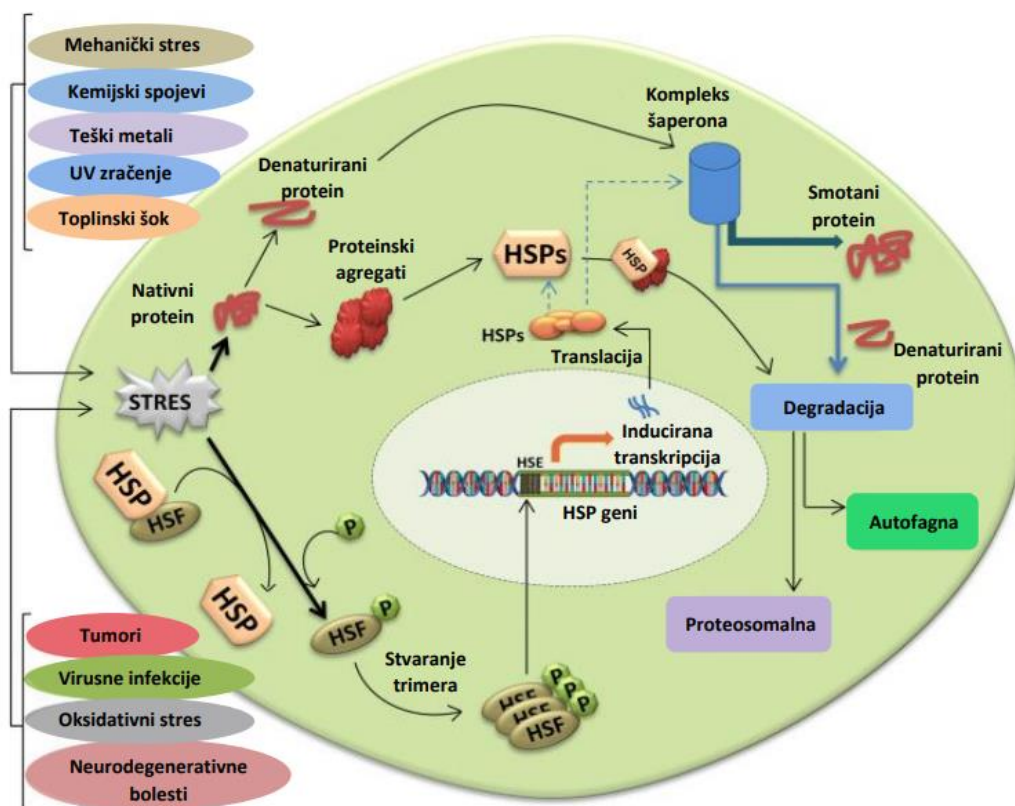
Za razliku od normalnih stanica, tumorske stanice imaju povećanu ekspresiju proteina toplinskog šoka, Hsp. (*Slika 5.*). Ovi proteini imaju drugačiju ulogu u unutarstaničnim ili izvanstaničnim procesima. U unutarstaničnim procesima, Hsp brane tumorske stanice od stresnog utjecaja okruženja, što predstavlja problem za antitumorsku terapiju [49].



Slika 5. Struktura Hsp molekule [50]

Specifično za Hsp-a je da na sebe može vezati unutarstanične antigenske peptide. Kada dođe do stvaranja kompleksa peptida, on se može izlučiti na površini stanice kao rezultat stanične lize. Na površini stanice nalaze se proteini s površinskim receptorima kojima prepoznaju kompleks i razaraju ga [49]. **Slika 6.** prikazuje utjecaj raznih okolišnih čimbenika na funkciju Hsp-a (Hsf – engl. *heat shock factors*).

Hsp prekomjerno su izraženi u širokom rasponu humanih karcinoma i uključeni su u proliferaciju tumorskih stanica, diferencijaciju, invaziju, metastaze, smrt i prepoznavanje od strane imunološkog sustava. Iako razine Hsp-a nisu informativne na dijagnostičkoj razini, one su korisni biomarkeri za karcinogenezu u nekim tkivima te signaliziraju stupanj diferencijacije i agresivnosti nekih vrsta karcinoma. Osim toga, cirkulirajuće razine Hsp-a i anti-Hsp protutijela u pacijenata oboljelih od karcinoma mogu biti korisne u dijagnozi [50].



Slika 6. Utjecaj okruženja na Hsp i sama funkcija proteina (preuzeto i prilagođeno iz: [51])

Nekoliko Hsp-a je uključeno u prognozu specifičnih karcinoma, ponajprije Hsp27, čija je ekspresija povezana s lošom prognozom kod karcinoma želuca, jetre i prostate te osteosarkoma. Osim toga, Hsp70 je u korelaciji s lošom prognozom karcinoma dojke, endometrija, grlića maternice i mokraćnog mjehura [52].

Povećana ekspresija Hsp također može predvidjeti odgovor na neke tretmane protiv raka. Na primjer Hsp27 i Hsp70 uključeni su u otpornost na kemoterapiju kod raka dojke, Hsp27 predviđa slab odgovor na kemoterapiju kod pacijenata s leukemijom, dok ekspresija Hsp70 predviđa bolji odgovor na kemoterapiju kod osteosarkoma. Implikacija Hsp-a u progresiji tumora i odgovoru na terapiju dovela je do njegovog uspješnog ciljanja u terapiji pomoću dvije glavne strategije: 1.) farmakološka modifikacija ekspresije Hsp-a ili aktivnosti molekularnog pratioca i 2.) upotreba Hsp-a u cjepivima protiv raka, iskorištavajući sposobnost Hsp-a da djeluju kao imunološki kemijski dodatak [53].

Površinski Hsp70 također sadrže NK stanice. NK stanice aktivirane citokinima prepoznaju i liziraju tumorske stanice površinskim Hsp70 [53].

Ekspresija Hsp-a je prilagođena za indukciju odgovorom na stres, a proksimalni signal za indukciju Hsp-a je očito nakupljanje denaturiranih proteina. Još nije u potpunosti razjašnjeno povećanje ekspresije Hsp-a kod raka. Jedna hipoteza je da fiziopatološke značajke mikrookruženja tumora (niska razina glukoze, pH i kisika) teže indukciji Hsp-a [52]. Međutim, studija Tang i sur. (2005) pokazuje da kada se stanice prenose iz kulture tkiva u rast kao ksenografti *in vivo*, ekspresija Hsp-a značajno raste. Budući da su povišene razine Hsp-a povezane sa zloćudnom bolešću one imaju tendenciju postojati kada se stanice uzgajaju u kulturi tkiva te mogu biti povezane s genetskim promjenama povezanim s progresijom tumora [51].

2.3.1.4. B7–H6 i stanice prirodne ubojice

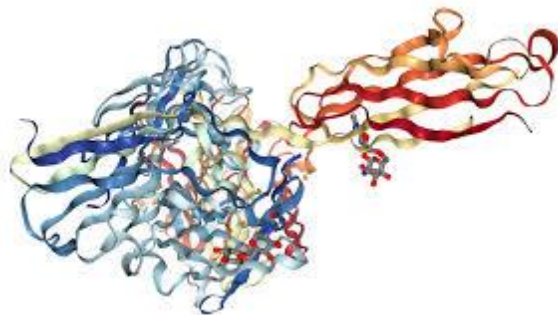
Stanice prirodne ubojice (NK stanice) pridonose obrani domaćina izravnim ubijanjem zaraženih i transformiranih stanica i otpuštanjem citokina koji se koriste za aktiviranje drugih imunoloških podskupova. Osim svoje citotoksične uloge, NK stanice proizvode veliki broj citokina, uglavnom interferon- γ , IFN- γ (engl. *interferon-gamma*), za modulaciju adaptivnih imunoloških odgovora i sudjeluju u drugim povezanim putevima [55].

NK stanice mogu razlikovati abnormalne stanice od zdravih, što dovodi do specifičnijih antitumorskih citotoksičnosti i smanjenja komplikacija. NK stanice izražavaju različite aktivacijske i inhibitorne receptore, a ravnoteža između signala posredovanih tim receptorima određuje ishod aktivacije NK stanica [55].

Kao glavni efektorski tip stanice u urođenom imunitetu, NK stanice su sposobne ubijati stanice tumora i virusom zaražene stanice u vrlo ranoj fazi. Zbog nedostatka proizvodnje receptora za razlikovanje antigena u tijelu, oni se oslanjaju na druge načine za identificiranje ciljnih stanica održavanjem precizne ravnoteže između aktiviranja kostimulacijskih i inhibitornih signala (uglavnom funkcionalni receptori). Ti međusobno povezani signali konačno odlučuju aktivaciju i funkcionalni status NK stanica. Aktivirajući signali uključuju receptore koji vežu citokine, integrine i receptore za ubijanje (npr. CD16 (engl. *cluster of differentiation 16*), NKp46 (engl. *natural cytotoxicity triggering receptor 1*), NKp30 (engl. *natural cytotoxicity triggering receptor 3*) i NKp44 (engl. *natural cytotoxicity triggering receptor 2*)) [56].

Članovi obitelji B7 su ligandi proteina na površini stanice koji se eksprimiraju na stanicama koje prezentiraju antigen. Oni se vežu na svoje odgovarajuće receptore na T limfocitima i daju pozitivne ili negativne signale za promicanje ili smanjenje odgovora T stanica. B7–H6 je član obitelji B7 za koju se pokazalo da je funkcionalni ligand za receptor koji aktivira NK stanice [56].

B7–H6 ligand je tumorske stanice za aktivaciju NKp30 receptora za NK stanice. Interakcija između B7–H6 i NKp30 inducira citotoksične funkcije NK. Uloga opisana za B7–H6/NKp30 interakciju je aktivacija NK stanica. Na razini proteina, utvrđeno je da je B7–H6 selektivano izražen u raznim malignim tumorima, kao što su limfom, leukemija, karcinom želuca, astroцитom, karcinom vrata maternice. Također je izražen u upalnim i stresnim uvjetima, ali nije uočen u zdravim stanicama i u tkivu u normalnim uvjetima [56]. *Slika 7.* prikazuje strukturu molekule B7–H6.



Slika 7. Struktura liganda B7–H6 [27]

Na temelju strukture, smatra se da intracitoplazmatska domena B7–H6 sadrži različite signale motive, kao što je imunoreceptor ITIM (engl. *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*) te domene SH2 (engl. *Src homology 2*) i SH3 (engl. *Src homology 3*). Ove značajke sugeriraju da bi nakon angažmana, B7–H6 mogao inducirati odgovor u B7–H6+ tumorskoj stanici [56].

Kako bi se B7–H6 procijenio kao potencijalna meta za antitumorsku terapiju ključno je dubinsko razumijevanje njegove uloge u proliferaciji tumora, migraciji i apoptozi. Banu i sur. (2020) ispitali su hipotezu da B7–H6 može imati inhibicijski učinak na različite biološke procese u tumorskim stanicama. U istraživanju su se stimulirale tumorske stanice vezane B7–H6 ligandom korištenjem topljivog oblika njegovog aktivirajućeg NKp30 receptora. Istraživala se uloga B7–H6 u stanicama raka grlića maternice linije HeLa i SiHa. Rezultati su pokazali da je B7–H6 eksprimiran u HeLa i SiHa stanicama. Kada je stimuliran rekombinantnim tipovima NKp30 proteina, B7–H6 smanjio je proliferaciju i migraciju te nije imao utjecaj na apoptozu. Rezultati sugeriraju da B7–H6 ima širu ulogu u biologija tumora [57].

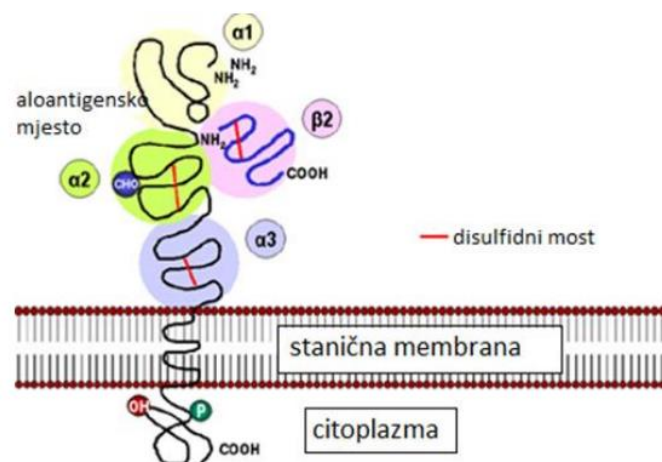
2.3.1.5. Glavni kompleks histokompatibilnosti i stanice prirodne ubojice

Mnoge studije ukazuju na homodimer NKG2D (engl. *natural killer group 2D*) kao aktivirajući receptor koji pomaže imunološkom sustavu da razlikuje tumorske od normalnih stanica. NKG2D receptor može prepoznati visoko polimorfne molekule, odnosno glikoproteine koji pripadaju skupini molekula nazvanih glavni kompleks histokompatibilnosti, MHC (engl. *major histocompatibility complex*) [58]. MHC je skup molekula koje se nalaze na površini

stanica te su određene velikim brojem gena. MHC dolaze u interakcije s leukocitima, koji su jedne od najvažnijih stanica u obrani organizma od stranih tijela odnosno infekcija. Jedna od važnih uloga MHC-a je određivanje kompatibilnosti donora za transplataciju organa [57].

Funkcija MHC molekula je vezati peptidne fragmente izvedene iz patogena i prikazati ih na površini stanice za prepoznavanje od strane odgovarajućih T stanica. Posljedice su gotovo uvijek štetne za patogene organizme, stanice zaražene virusom se ubijaju, makrofagi se aktiviraju da ubiju patogene koji žive u njihovim intracelularnim vezikulama, a B stanice se aktiviraju da proizvode antitijela koja eliminiraju ili neutraliziraju izvanstanične patogene [58].

Dva odvojena svojstva MHC-a otežavaju patogenima izbjegavanje imunoloških odgovora na ovaj način. Prvo, MHC je poligen: sadrži nekoliko različitih gena MHC klase I i MHC klase II, tako da nastane skup MHC molekula s različitom specifičnošću vezanja peptida. Drugo, MHC je visoko polimorfan, tj. postoji više varijanti svakog gena unutar populacije kao cjeline. MHC geni su zapravo najpolimorniji geni [58]. *Slika 8.* je shematski prikaz stanične membrane na kojoj se nalazi molekula MHC klase I s pripadajućim skupinama.

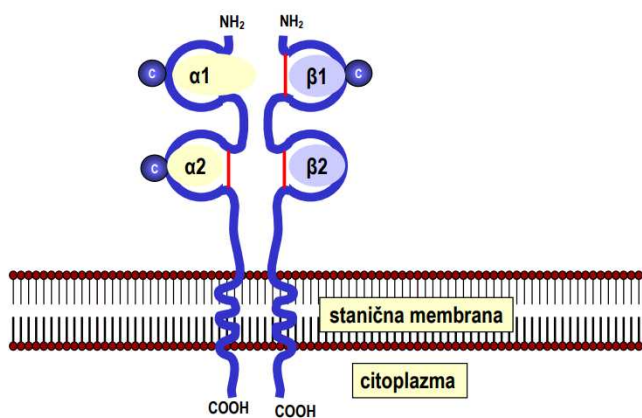


Slika 8. Shema: Građa i lokacija molekule MHC klase I
(preuzeto i prilagođeno iz: [59])

Geni koji kodiraju α lance molekula MHC klase I te α i β lance molekula MHC klase II povezani su unutar kompleksa, a geni za β 2-mikroglobulin i invarijantni lanac su na različitim kromosomima. U ljudi se ovi geni nazivaju humani leukocitni antigen, HLA (engl. *human*

leukocyte antigen), jer su prvi put otkriveni kroz antigenske razlike između leukocita ispitanika [58].

Otkrivena su tri humana gena α -lanca klase I, koji se zovu HLA–A, –B i –C. Postoje i tri para gena α - i β -lanaca MHC klase II, nazvanih HLA–DR, –DP i –DQ. Međutim, u mnogim slučajevima HLA–DR klaster sadrži dodatni gen β -lanca čiji se produkt može spariti s DR– α lancem. To znači da tri skupine gena mogu dovesti do četiri vrste molekula MHC klase II. Sve molekule MHC klase I i klase II mogu predstaviti peptide T stanicama, ali svaki protein veže drugačiji raspon peptida. Stoga, prisutnost nekoliko različitih gena svake MHC klase znači da je omogućeno predstavljanje puno šireg raspona peptida nego da je samo jedna MHC molekula svake klase eksprimirana na površini stanice [59]. *Slika 9.* je shematski prikaz stanične membrane na kojoj se nalazi molekula MHC klase II s pripadajućim skupinama.



Slika 9. Shema: Građa i lokacija molekule MHC klase II
(preuzeto i prilagođeno iz : [59])

Osim visoko polimorfnih „klasičnih“ MHC gena klase I i klase II, postoje mnogi geni koji kodiraju molekule tipa MHC klase I koji pokazuju mali polimorfizam. Povezani su s regijom klase I MHC-a i njihov točan broj uvelike varira između vrsta, pa čak i između pripadnika iste vrste. Ovi geni su nazvani MHC geni klase IB. Poput MHC gena klase I, kodiraju molekule stanične površine povezane s β 2-mikroglobulinom. Njihova ekspresija na stanicama je varijabilna, kako u količini izraženoj na površini stanice tako i u distribuciji u tkivu [60].

Neki geni klase IB, na primjer članovi obitelji gena MIC (engl. *MHC class I chain related*), pod drugačije se reguliraju od klasičnih gena MHC klase I i inducirani su kao odgovor na stanični stres (kao što je toplinski šok). Postoji pet MIC gena, ali samo dva, MICA (engl. *MHC class I chain related-proteins A*) i MICB (engl. *MHC class I chain related-proteins B*), se eksprimiraju i proizvode proteinske produkte. Eksprimiraju se u fibroblastima i epitelnim stanicama, osobito u intestinalnim epitelnim stanicama, a mogu igrati ulogu u urođenom imunitetu ili u indukciji imunoloških odgovora u okolnostima u kojima se IFN ne proizvode. Molekule MICA i MICB prepoznaju receptor koji je prisutan na NK stanicama, T stanicama i nekim CD8 (engl. *cluster of differentiation 8*) T stanicama i sposoban je aktivirati te stanice da ubiju ciljeve koji eksprimiraju MIC [60].

MIC receptor se sastoji od dva lanca. Jedan je NKG2D, aktivirajući član obitelji NKG2 (engl. *cluster of differentiation 159 (CD159)*) staničnih receptora čijoj citoplazmatskoj domeni nedostaje inhibicijski sekvencijski motiv koji se nalazi u drugim članovima ove obitelji. Drugi je protein nazvan DAP10 (engl. *DNAX-activating protein 10*), a on prenosi signal u unutrašnjost stanice interakcijom i aktiviranjem unutarstaničnih proteinskih tirozin kinaza [61].

Druge molekule MHC klase IB mogu inhibirati aktivnost NK stanica. Takva je uloga predložena za molekulu MHC klase IB HLA-G (engl. *human leukocyte antigen G*), koja se eksprimira na fetusnim stanicama posteljice koje migriraju u stijenku maternice. Ove stanice ne izražavaju klasične MHC molekule klase I i ne mogu ih prepoznati CD8 T stanice, ali za razliku od drugih stanica koje nemaju klasične MHC molekule klase I, njih ne ubijaju NK stanice [59]. Smatra se da HLA-G prepoznaje inhibicijski receptor ILT-2 (engl. *immunoglobulin-like transcript 2*) na NK stanici, koji sprječava NK stanicu da ubije stanicu placente [61].

2.4. Tumorsko mikrookruženje i mehanizam imunosupresije

Tumorsko mikrookruženje složena je mreža različitih vrsta stanica koje mogu inhibirati ili pospješiti rast tumora. Ovo mikrookruženje uključuje stromalne stanice, endotelne stanice i razne imunološke stanice. Urođene imunološke stanice, kao što su NK stanice i $\gamma\delta$ T stanice, pružaju prvu liniju obrane za uništavanje stanica karcinoma. S druge strane, važne su i stanice adaptivnog imunološkog sustava, kao što su CD8+ T stanice i Th1 stanice u čiju skupinu pripadaju CD4+ stanice (engl. *cluster of differentiation 4*). Stanice adaptivnog imuniteta

pripremaju se i aktiviraju da funkcioniraju kao druga linija obrane za poticanje odbacivanja tumora. Unatoč aktivnostima ovih imunoloških stanica, stanice karcinoma mogu s vremenom razviti promjene koje im omogućuju da izbjegnu prepoznavanje i eliminaciju od strane imunološkog sustava [62].

Genska nestabilnost i kontinuirana dioba stanica karcinoma mogu dovesti do smanjenja imunogenosti tumora. To, zajedno s iscrpljenošću NK stanica i T stanica, te povećanjem prisutnosti imunosupresivnih tipova stanica u tumorskom mikrokruženju, može omogućiti stanicama raka da izbjegnu imunološku detekciju i rezultira rastom tumora [62].

Degradacija staničnog mehanizma zbog kemijskih, radijacijskih ili genetskih čimbenika uzrok je nekontroliranog razvoja stanica. Imunološki sustav pomaže u borbi protiv stanica raka koje se razvijaju izvan kontrole i uzrokuju štetu drugim tkivima. Međutim, odgovor imunološkog sustava na antigene ponekad je potisnut. Imunosupresija može biti potaknuta staničnim procesima ili uzrokovana upotrebom lijekova. Imunološki sustav tolerira određene tumore dok ostaje nezaštićen zbog potiskivanja karcinoma i nemogućnosti potpunog izražavanja odgovora [62].

Makrofagi su važne komponente urođenog imunološkog sustava i igraju ključnu ulogu u prepoznavanju i uklanjanju oštećenih stanica, patogena i drugih stranih tvari, kao i u reguliranju adaptivnih imunoloških odgovora lučenjem različitih citokina i kemokina. Na temelju njihovih funkcija i fenotipa, makrofagi povezani s tumorom mogu se klasificirati u dvije vrste: M1 i M2 makrofage. M1 makrofagi imaju proupalna svojstva i prvenstveno sudjeluju u čišćenju patogena, dok M2 makrofagi potiču proliferaciju stanica i popravak tkiva. M1 makrofagi u stromi tumora uglavnom su uključeni u inhibiciju migracije i invazije stanica [63].

2.5. Imunoeditiranje i spontani antitumorski imunitet

Imunološki sustav može olakšati transformaciju stanica, spriječiti i kontrolirati rast tumora te oblikovati imunogenost tumora. Ove tri uloge imunološkog sustava mogu se podijeliti na temelju njihovog povremenog pojavljivanja tijekom samih formacija tumora, prirodi transformirajućih događaja, posebnim komponentama imunosti koje sudjeluju u svakom procesu i prirodi tumor specifičnih antigena koji su izraženi na transformiranim stanicama [64].

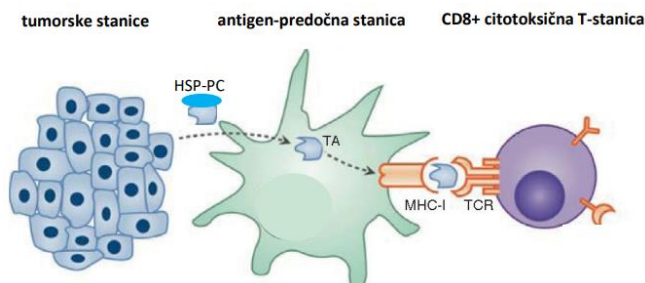
Iako je važnost antitumorske imunosti najočitija kada se razmatraju tumori virusnog porijekla, imunodeficijencije u miševa i ljudi povezane su s povećanom učestalost tumora koji nemaju poznatu infektivnu etiologiju, što ukazuje na ulogu za spontani imunitet u sprječavanju razvoja tumora. Opsežan rad na eksperimentalnim sustavima je razjasnio neke od mehanizama koji leže u osnovi spontane antitumorske imunosti i stvorio je osnovu za hipotezu o imuno-uređivanju raka. Ova hipoteza dijeli imunološki odgovor na tumor na tri faze: eliminaciju, ravnotežu i bijeg [64,65].

Faza eliminacije nastupa rano tijekom rasta tumora, kada produktivni antitumorski imunitet može učinkovito iskorijeniti zloćudne stanice, sprječavajući rast klinički vidljivih tumora. Na temelju rada na životinjskim modelima, čini se da eliminacija tumora pomoću imunološkog sustava uključuje proizvodnju IFN- γ kao i stvaranje tumor-reaktivnih citotoksičnih T stanica. Miševi s nedostatkom IFN- γ su osjetljiviji na sarkome izazvane metilkolantrenom, MCA (engl. *methylcholanthrene*), kao i miševi kojima nedostaju T stanice te takvi miševi ne mogu proizvoditi citotoksični protein perforin. Nekoliko sojeva imunodeficijentnih miševa, uključujući miševe bez T stanica i miševe s nedostatkom T stanica IFN- γ , također su osjetljiviji na sporadičan razvoj tumora [64,65].

Druga faza imunouređivanja, ravnoteža, nastupa nakon što je tumor ustanovljen. Tijekom ove faze, antitumorski imunitet učinkovito inhibira progresiju, ali ne može u potpunosti iskorijeniti zloćudnu bolest. Taj proces dovodi do stabilnog razdoblja u kojem dolazi do podudaranja samog uništavanja i rasta tumora. Koebel i sur (2007) proveli su istraživanje na liječenim miševima s niskom dozom MCA. Identificirali su podskup životinja koje razvijaju tumore, ali sami tumori ne napreduju. Iako ovi tumori ostaju stabilni mjesecima u nedostatku terapije, prolazna supresija adaptivnog imunološkog sustava može potaknuti brz rast tumora, što ukazuje da su stabilni tumori držani pod kontrolom adaptivnog imuniteta [66].

Nakon faze ravnoteže, tumori evoluiraju kako bi izbjegli imunološki odgovor, omogućujući progresivan rast tumora. Prema hipotezi imunoeditiranja, većina tumora dosegne kliničku pozornost nakon ulaska u fazu bijega, objašnjavajući odsutnost produktivnih, spontanih antitumorskih imunih odgovora kod većine pacijenata. Nekoliko dokaza sugerira da, slično eksperimentalnim sustavima, spontani antitumorski imunitet može igrati veliku ulogu u stvaranju karcinoma. Imuni infiltrati su česti kod mnogih vrsta karcinoma i infiltrati koji sadrže aktivirane CD8⁺ i memorijske CD45RO⁺ T stanice imaju jaku korelaciju s povoljnom prognozom [65].

Slika 10. prikazuje imunološki proces u kojem tumorske stanice otpuštaju Hsp. Dolazi do hvatanja Hsp-a uz pomoć antigena, čime dolazi do aktivacije CD8+ stanica koje prepoznaju tumorske antigene preko svojih T staničnih receptora. Krajnji korak je eliminacija tumorskih stanica [67].



Slika 10. Uloga antigen-predočne stanice u eliminaciji stanica tumora
(preuzeto i prilagođeno iz: [67])

Mikrookruženje tumora uspostavlja se kroz koordiniranu aktivnost regulatornog mijeloida i limfoidnih stanica, kao i elaboraciju čimbenika supresije imuniteta od strane tumora. Istraživanja koja su proveli Sica i sur (2007) ukazuju da mnogi makrofagi koji infiltriraju tumore imaju imunosupresivni fenotip karakteriziran ekspresijom proteina CD11B (integrin αM , engl. *cluster of differentiation 11B*) i GR1 (engl. *gamma response 1*) [68]. Ovi makrofagi, koji se nazivaju mijeloidne supresorske stanice, posreduju imunosupresiju kroz uključena dva enzima u metabolizmu arginina: arginaza 1 i sintaza dušikovog oksida [68]. Osim mijeloidnih stanica, regulatorne T stanice, Tregs (engl. *regulatory T cells*), snažno infiltriraju različite tumore. Ove stanice, koje izražavaju faktor transkripcije FoxP3 (engl. *forkhead box P3*) kao i CD4 i CD25 (IL-2R α receptor), mogu potisnuti imunološke odgovore putem supresivnih citokina TGF- β (engl. *transforming growth factor beta*) i IL-35 (engl. *interleukin-35*) [68].

Osim infiltracije regulatornih imunoloških stanica, tumorske stanice često izlučuju imunosupresivne citokine, uključujući IL-10, TGF- β i VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*). Ovi citokini ne samo da inhibiraju citotoksične imunološke odgovore već mogu također promicati formiranje ili novačenje dodatne regulacijske stanice [68]. Ekspresijom imuno-supresivnog proteina indolamin 2,3-dioksidgenaza, enzima uključenog u metabolizam triptofana, tumorske stanice dodatno poboljšavaju imunosupresivno mikrookruženje. Tumori također mogu ekspimirati površinske receptore, poput liganda programirane smrti 1, PD-L1

(engl. *Programmed Cell Death Ligand 1*), koji dalje inhibiraju aktivaciju T stanica te dovode do smanjene antitumorske imunosti [67].

2.6. Citokini

Citokini su vrlo raznolika skupina topljivih glikoproteina i peptida niske molekularne mase. Opisano ih je preko 80. Oni izravno sudjeluju u međudjelovanju između stanica, čime reguliraju funkcije stanica i tkiva [69]. Citokini igraju važnu ulogu u koordinaciji embrionalnog razvoja, rasta i sazrijevanja stanica, popravka i zacjeljivanja rana, imunološkog odgovora uključujući reakcije akutne faze i septičkog šoka te angiogenezu [69].

Sve humane stanice su sposobne proizvesti neke citokine putem sekretornih puteva. Kada se izlučuju, citokini se obično ne pohranjuju u stanicama. Neki citokini vezani su za staničnu membranu, dok se mnogi citokini oslobađaju ili kao aktivni oblici ili kao neaktivni prekursori koji zahtijevaju aktivaciju. Proizvodnja i otpuštanje citokina obično je strogo regulirana. Nakon podražaja kao što je bakterijska infekcija, izaziva se složen, ali prolazan obrazac ekspresije citokina. Pokreću se složene proturegulacijske povratne sprege koje uključuju druge citokine, a koje služe za obnovu homeostaze. Do nekontrolirane, konstitutivne ekspresije citokina dolazi kod stanica koje su podvrgnute malignoj transformaciji [69].

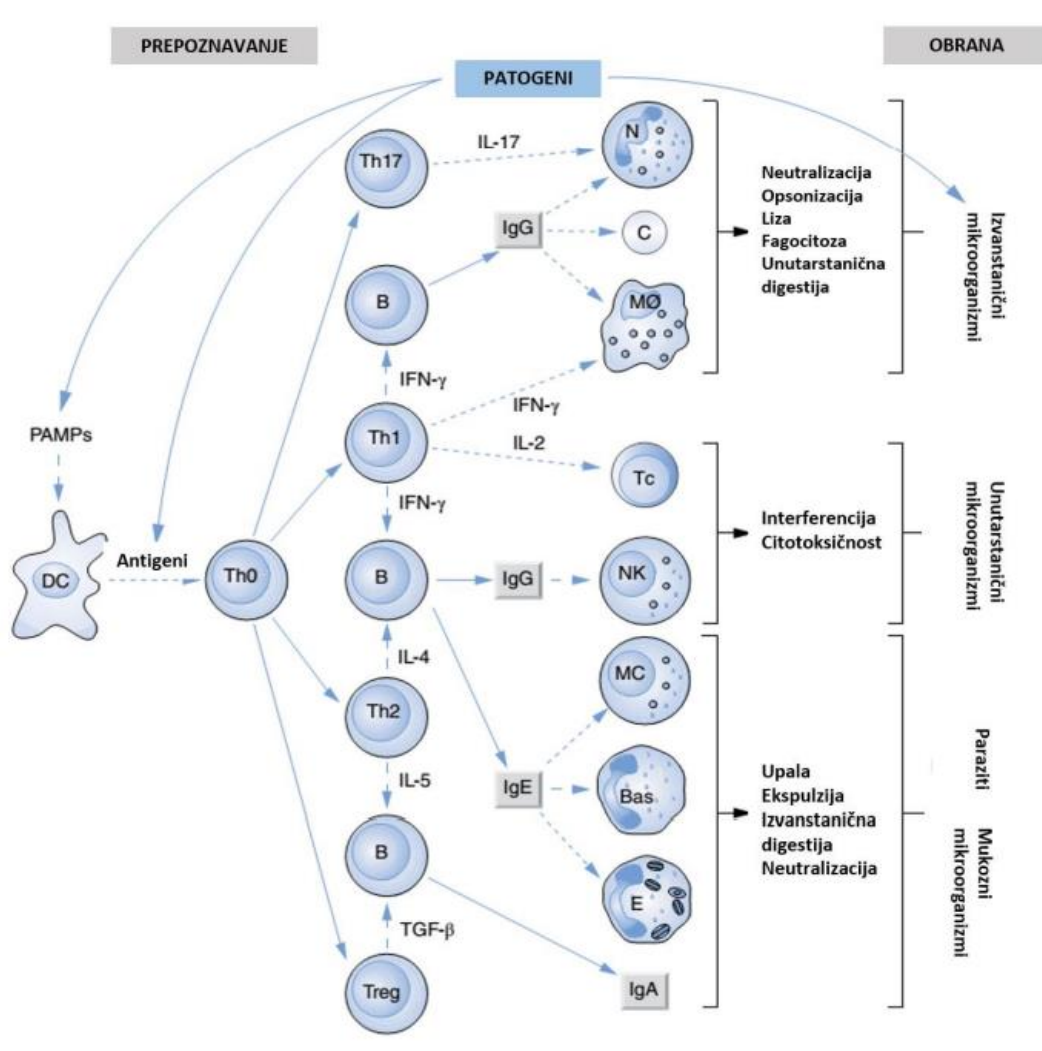
Citokini stupaju u interakciju sa stanicama putem receptora visokog afiniteta, obično glikoproteina koji se nalaze u staničnoj membrani i povezani su s intracelularnim signalnim putevima tzv. drugim glasnicima (male unutarstanične signalne molekule koje aktiviraju srodne enzime za dalji prijenos signala). Interakcije citokina mogu biti: intrakrine – citokin i receptor ostaju unutar stanice (rijetko), autokrine – citokin kojeg proizvodi stanica djeluje na svoj receptor na istoj stanici i parakrine – citokin iz jednog tipa stanica stupa u interakciju s receptorima na drugim tipovima stanica. Interakcije mogu uključivati međustanični kontakt za citokine vezane na membranu. Topljivi oblici difundiraju lokalno kako bi došli do drugih stanica. Ako se proizvedu dovoljne količine citokina, oni mogu imati sustavni učinak [69].

Metoda grupiranja citokina, npr. kao interleukina, IL (engl. *interleukin*), i faktora rasta, vrlo je proizvoljna. IL su izvorno opisani kao proizvodi monocita i limfocita, ali mnoge nehematopoetske stanice, kao što su fibroblasti, endotelne stanice, keratinociti i astrociti, sposobne su proizvesti neke IL. Postoji značajno preklapanje u funkcijama između mnogih naizgled

nepovezanih citokina. Jedan od razloga za to je što strukturno različiti citokini mogu dijeliti isti receptorski kompleks. Na primjer, IL-6, IL-11, čimbenik inhibitora leukemije, onkostatina-M i cilijarni neutrofolni čimbenik dijele isti receptorski kompleks glikoproteina [70].

Učinci bilo kojeg citokina često će varirati ovisno o njegovoj koncentraciji, prisutnosti drugih citokina, razvojnom stanju ciljne stanice ili tkiva i izvanstaničnom okruženju. Ova složenost znači da se *in vitro* i *in vivo* studije pojedinačnih citokina moraju tumačiti s oprezom. Citokini su uključeni u regulaciju rasta i širenja raka. Stanice raka sposobne su konstitutivno proizvoditi citokine. Ovi citokini mogu djelovati na stanice raka na autokrini način ili na potporna tkiva, kao što su fibroblasti i krvne žile, kako bi stvorili okruženje pogodno za rast raka. Citokini također mogu inducirati normalne stanice, kao što su makrofagi povezani s tumorom i endotelne stanice, da proizvode dodatne citokine koji podupiru maligni proces. Postoji ogromna raznolikost u profilima citokina povezanih s bezbroj vrsta tumora [71].

Tkivnu hemostazu kontroliraju mreže i kaskade citokina. Kada se pokrene akutni upalni odgovor, slijed proupalnih citokina započinje trenutnom proizvodnjom IL-1 i čimbenika nekroze tumora, TNF (engl. *tumor necrosis factor*) [66]. Oni stimuliraju oslobađanje IL-6, koji ima važnu ulogu u pokretanju reakcije akutne faze. Ovisno o fizičkom podražaju, proizvode se drugi citokini, kao što su trombocitni faktor rasta, PDGF (engl. *platelet-derived growth factor*), i transformirajući čimbenik rasta, TGF (engl. *transforming growth factor*), koji igraju ulogu u procesu remodeliranja tkiva [71]. **Slika 11.** prikaz imunološkog odgovora od prepoznavanja tumorske stanice do bioloških procesa te same obrane organizma (legenda: molekularni putevi povezani s patogenima (PAMPs), T limfociti (Th0, Th1, Th2, Th17, Treg, NK, Tc), komplementi sustav (C), B limfociti, IFN- γ , interleukini (IL), TGF- β , antitijela (IgG, IgE, IgA), stanice (DC, neutrofil, mastocit, makrofag, bazofil, eozinofil)).



Slika 11. Prikaz imunološkog odgovora (preuzeto i prilagođeno iz: [72])

2.7. Signalne molekule

Većina tumora nastaje kao posljedica genskih promjena, koje mogu biti naslijeđene ili nastati spontano kao rezultat oštećenja DNA izazvanog karcinogenima iz okoliša ili mutacija koje proizlaze iz pogrešaka replikacije. Ove promjene daju selektivnu prednost stanicama koje, zajedno s promjenama u mikrookruženju, potiču rast i progresiju tumora. Neke su mutacije takve da onespobu funkcije stanice i proizvode onkogene koji pokreću stvaranje tumora. Druge deaktiviraju gene supresore tumora koji inače osiguravaju da se stanice ne razmnožavaju neprikladno ili da prežive izvan svoje normalne niše [73].

Tumori mogu imati stotine ili čak tisuće mutacija. Tipično samo dvije do osam su „pokretačke mutacije“ koje uzrokuju progresiju karcinoma. To mogu biti točkaste mutacije, delecije, inverzije ili pojačanja [74]. Također se događaju preraspodjele velikih razmjera, fuzije koje uključuju kromosome, npr. kromosom 9 i 22 koje su povezane s nekoliko leukemija i stvaraju onkogenu verziju tirozin kinaze. Gubitak heterozigotnosti zbog pretvorbe gena ili mitotičke rekombinacije između normalnih i mutantnih roditeljskih alela još je jedan izvor genetskih promjena koje potiču karcinom [73].

Genetske promjene u stanicama raka mogu se povezati sa signalnim putevima koji kontroliraju procese povezane s tumorogenezom i smjestiti ih u kontekst iskrivljenja širih signalnih mreža koje potiču napredovanje raka. U svakom slučaju, rezultat je neregulirano signaliziranje koje nije podložno normalnim kontrolnim mehanizmima [72].

Onkogene mutacije mogu uzrokovati prekomjernu ekspresiju zahvaćenih gena (npr. pojačanje gena) ili proizvesti mutirane proteine čija je aktivnost neregulirana. Primjeri uključuju proteine uključene u signalne puteve koji se obično aktiviraju u mnogim fiziološkim odgovorima, kao što su tirozin kinaze receptora faktora rasta, male GTPaze, serin/treonin kinaze, citoplazmatske tirozin kinaze, lipidne kinaze kao i nuklearni receptori [73].

2.7.1. Tirozin kinaze

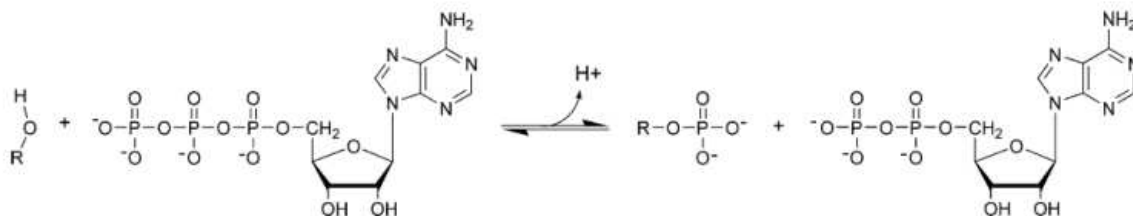
Tirozin kinaze su važni medijatori signalne kaskade, određujući ključne uloge u različitim biološkim procesima kao što su rast, diferencijacija, metabolizam i apoptoza kao odgovor na vanjske i unutarnje podražaje. Nedavni napredak implicira ulogu tirozin kinaza u patofiziologiji karcinoma [74].

Iako je njihova aktivnost strogo regulirana u normalnim stanicama, mogu steći transformirajuće funkcije zbog mutacija, prekomjerne ekspresije i autokrine parakrine stimulacije, što dovodi do malignosti. Konstitutivna onkogeno aktivacija u stanicama karcinoma može se blokirati selektivnim inhibitorima tirozin kinaze i stoga smatrati obećavajućim pristupom za inovativnu terapiju utemeljenu na genomu [75].

Načini onkogene aktivacije i različiti pristupi inhibiciji tirozin kinaze, kao što su inhibitori malih molekula, monoklonska protutijela, Hsp, imunokonjugati, antisens i peptidni lijekovi razmatraju se u svjetlu važnih molekula. Budući da je angiogeneza glavni događaj u rastu i

proliferaciji karcinoma, inhibitori tirozin kinaze kao meta za antiangiogenezu mogu se prikladno primijeniti kao novi način terapije raka [75].

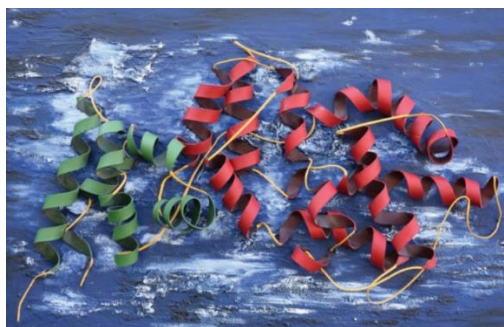
Mehanizam djelovanja protein-kinaza je prijenos terminalne γ -fosforilne skupine (PO_3^{2-}) s adenzin-trifosfata (ATP) na hidroksilnu skupinu aminokiselinskog ostatka supstrata, a za odvijanje reakcije potrebni su dvovalentni kationi metala kao što su Mg^{2+} i Mn^{2+} [75]. **Slika 12.** prikazuje mehanizam reakcije katalizirane protein-kinazama.



Slika 12. Shema: Reakcije katalizirane protein-kinazama [76]

2.7.2. GTPaze

GTPaze su receptori obitelji RAS (engl. *rat sarcoma virus*) [77]. To su proteini male molekularne mase koji kruže između neaktivnog GDP-vezanog i aktivnog GTP-vezanog stanja. To su svojevrsni molekularni prekidači koji reguliraju citoplazmatske signalne mreže te ujedno kontroliraju raznolikost staničnih procesa koji su često neregulirani u stanicama karcinoma [77]. **Slika 13.** prikazuje strukturu GTPaze u njezinom aktivnom obliku.



Slika 13. Struktura GTPaze aktivnog proteina [78]

RHO (engl. *Rho family*) GTPaze igraju središnju ulogu u brojnim staničnim procesima, uključujući staničnu pokretljivost, staničnu polarnost i progresiju staničnog ciklusa, reguliranjem aktinske citoskeletne dinamike i stanične adhezije. Prije stjecanja malignih svojstava, tumorske stanice tipično zaobilaze sve kontrolne točke staničnog ciklusa postavljene za ograničavanje rasta, što rezultira nekontroliranom proliferacijom stanica i stvaranjem primarnog tumora. Reorganizaciju mikrotubula i aktinskog citoskeleta tijekom stanične diobe kontroliraju RHO GTPaze, a njihova neregulirana aktivnost pridonosi izbjegavanju kontrolnih točaka u stanicama karcinoma [78].

Za promicanje transformacije, razvoja karcinoma, invazije i metastaza, tumorske stanice često otimaju aktivnost RHO GTPaze, koja je potrebna za koordiniranu migraciju stanica u fiziološkim uvjetima. Povećana regulacija nekoliko RHO GTPaza je otkrivena u metastazama i kasnim stadijima tumora [79]. Štoviše, pretpostavlja se da disregulacija aktivnosti RHO GTPaze ima značajan utjecaj na koordinaciju odgovora na oštećenje DNA utječući na mehanizme popravka DNA koji određuju preživljavanje ili smrt stanica karcinoma [79].

2.7.3. Nuklearni receptori

Nuklearni receptori su obitelj transkripcijskih faktora reguliranih ligandima koji se aktiviraju steroidnim hormonima, kao što su estrogen i progesteron, i raznim drugim signalima topljivim u lipidima, uključujući retinoičnu kiselinu, oksisterole i hormone štitnjače. Za razliku od većine međustaničnih glasnika, ligandi mogu prijeći plazma membranu i izravno djelovati s nuklearnim receptorima unutar stanice, umjesto da djeluju preko staničnih površinskih receptora [80].

Jednom aktivirani, nuklearni receptori izravno reguliraju transkripciju gena koji kontroliraju širok raspon bioloških procesa, uključujući staničnu proliferaciju, razvoj, metabolizam i reprodukciju. Iako nuklearni receptori primarno funkcioniraju kao čimbenici transkripcije, za neke je također otkriveno da reguliraju stanične funkcije unutar citoplazme. Na primjer, estrogeni djeluju preko estrogenskog receptora u citoplazmi endotelnih stanica kako bi brzo aktivirali signalne putove koji kontroliraju vaskularni tonus i migraciju endotelnih stanica [81].

3. ZAKLJUČAK

Zaključno, imunološki sustav predstavlja ključni obrambeni mehanizam organizma protiv patogena i tumorskih stanica. Sastoji se od dvije osnovne komponente: urođenog i adaptivnog imunološkog sustava. Urođeni imunološki sustav djeluje kao prva linija obrane protiv stranih tijela, reagirajući na nespecifičan način, dok adaptivni sustav prepoznaje i cilja specifične antigene, pružajući učinkovitiju i prilagođeniju obranu kada urođeni sustav nije dovoljan. Ova sposobnost imunološkog sustava da prepoznaje i eliminira potencijalno opasne stanice igra ključnu ulogu u sprječavanju razvoja malignih tumora.

U borbi protiv tumora, imunološke stanice djeluju na nekoliko razina. One prepoznaju tumorske antigene, oslobađaju citokine koji aktiviraju druge dijelove imunološkog sustava te direktno ubijaju tumorske stanice. Međutim, tumorsko mikrookruženje, koje se sastoji od različitih vrsta stanica, kao što su stromalne i endotelne stanice te imunološke stanice, može pozitivno ili negativno utjecati na rast tumora. Tumorske stanice često manipuliraju imunološki sustav stvaranjem imunosupresivnih citokina, čime izbjegavaju imunološku eliminaciju.

Citokini, kao skupina topljivih molekula, od posebne su važnosti jer reguliraju međudjelovanje između stanica, a time i imunološke procese, uključujući zacjeljivanje rana, angiogenezu te imunološki odgovor na infekcije i tumore. Međutim, tumorske stanice često koriste mehanizme koji im omogućuju da izbjegnu imunološku kontrolu, uključujući mutacije onkogeni koje rezultiraju prekomjernom ekspresijom proteina uključenih u signalne puteve, što dovodi do nekontroliranog rasta i širenja tumora.

Imunološki odgovor na tumore složen je proces koji uključuje širok raspon stanica i molekula koje, uz djelovanje urođenog i adaptivnog imunološkog sustava, stvaraju jedinstvenu ravnotežu između zaštite i promicanja tumorskog rasta. Shvaćanje tih mehanizama ključno je za razvoj novih terapijskih pristupa u borbi protiv malignih bolesti, omogućujući usmjeravanje imunološkog sustava u borbi protiv tumora i sprječavanju njihovog širenja.

4. POPIS LITERATURE

1. A. D. Napier, Nonsel self help: how immunology might reframe the Enlightenment. *Cult. Anthropol.* **2012**, 27, 122-137.
2. W. C. Boyd, Systematics, evolution, and anthropology in the light of immunology. *Q. Rev. Biol.* **1949**, 24,102-108.
3. H. Takaba, H. Takayanagi, The mechanisms of T cell selection in the thymus. *Trends Immunol.* **2017**, 38, 816-805.
4. E. Martin, Toward an anthropology of immunology: the body as nation state. *Med. Anthropol. Q.* **1990**, 4, 410-426.
5. T. W. McDade, Life history theory and the immune system: steps toward a human ecological immunology. *Am. J. Phys. Anthropol.* **2003**, 37, 100-125.
6. W. Parker, S. E. Perkins, M. Harker, M. P. Muehlenbein, A prescription for clinical immunology: the pills are available and ready for testing. A review, *Curr. Med. Res. Opin.* **2012**, 28, 1193-1202.
7. A. Cambrosio, P. Keating A matter of FACS: constituting novel entities in immunology *Med. Anthropol. Q.* **1992**, 6, 362-384.
8. S. Gonzalez-Garcia, M. Garcia-Peydro, J. Alcain, M. L. Toribio, Notch1 and IL-7 receptor signalling in early T Cell development and leukaemia. *Curr Top Microbiol Immunol.* **2012**, 360, 47-73.
9. J. L. Abbey, H. C. O'Neill, Expression of T Cell receptor genes during early T Cell development. *Immunol Cell Biol.* **2008**, 86, 166-174.
10. A. Luciani, E. Itti, A. Rahmouni, M. Meignan, O. Clement, Lymph node imaging: Basic principles. *Eur J Radiol.* **2006**, 58, 338-344.
11. R. Stöckli, R. Nüesch, Lymphadenopathy. *Praxis (Bern 1994).* **2001**, 90, 2005-2008.
12. B. Lemaitre, E. Nicolas, L. Michaut, J. M. Reichhart, J. A. Hoffmann, The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* **1996**, 86, 973-983.
13. T. Y. F. Halim, Group 2 innate lymphoid cells in disease. *Int. Immunol.* **2016**, 28,13-22.
14. T. Gajewski, H. Schreiber, Y.-X. Fu, Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat. Immunol.* **2013**, 14, 1014-1022.

15. R. M. Steinman, Decisions about dendritic cells: past, present, and future, *Annu. Rev. Immunol.* **2012**, *30*, 1-22.
16. Hrvatska elektronička medicinska edukacija (HeMED). Pregled imunološkog sustava. URL: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=17094> (5. 9. 2024.)
17. A. K. Palucka, L. M. Coussens, The Basis of Oncoimmunology. *Cell.* **2016**, *164*, 1233-1247.
18. Z. U. Rehman, S. Umar, C. Meng, Z. Ullah, F. Riaz, S. U. Rehman, C. Ding, Dendritic Cell Harmonised Immunity to Poultry Pathogens; a Review. *Worlds Poult. Sci. J.* **2017**, *73*, 581-590.
19. M. Merad, P. Sathe, J. Helft, J. Miller, A. Mortha, The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady State and the Inflamed Setting. *Annu. Rev. Immunol.* **2013**, *31*, 563-604.
20. K. Shortman, W. R. Heath, The CD8+ Dendritic Cell Subset. *Immunol. Rev.* **2010**, *234*, 18-31.
21. W. H. Fridman, F. Pagès, C. Sautès-Fridman, J. Galon, The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* **2012**, *12*, 298-306.
22. F. Hillen, C. I. M. Baeten, A. van de Winkel, D. Creytens, D. W. J. van der Schaft, V. Winnepenninckx, A. W. Griffioen, Leukocyte infiltration and tumor cell plasticity are parameters of aggressiveness in primary cutaneous melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* **2008**, *57*, 97-106.
23. M. Brüggemann, M. J. Osborn, B. Ma, J. Hayre, S. Avis, B. Lundstrom, R. Buelow, Human antibody production in transgenic animals. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* **2015**, *63*, 101-108.
24. J. D. Davis, R. Deng, C. A. Boswell, Y. Zhang, J. Li, P. Fielder, A. Joshi, S. Kenkare-Mitra, *Monoclonal antibodies: from structure to therapeutic application.* // Pharmaceutical Biotechnology / New York:Springer, **2013**. Str. 143-178.
25. S. I. Hajdu, A note from history: landmarks in history of cancer. *Cancer.* **2011**, *117*, 1097-1102.
26. B. Štraus, Genomske promjene i karcinogeneza, *Biochemia Medica.* **1995**, *5*, 11-21.
27. O. Hamid, C. Robert, A. Daud, F. S. Hodi, W.-J. Hwu, R. Kefford, J. D. Wolchok, P. Hersey, R. W. Joseph, J. S. Weber, R. Dronca, T. C. Gangadhar, A. Patnaik, H. Zarour, A. M. Joshua, K. Gergich, J. Elassaiss-Schaap, A. Algazi, C. Mateus, P. Boasberg, P. C. Tumeah, B.

- Chmielowski, S. W. Ebbinghaus, X. N. Li, S. P. Kang, A. Ribas, Safety and tumor responses with lamrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N. Engl J. Med.* **2013**, *369*, 134-144.
28. Onkologija.hr. KUZ. Što je rak? URL: <https://www.onkologija.hr/sto-je-rak/> (5. 9. 2024.)
29. W. Winklemann, Biological reconstruction after tumour resection, EFORT, *European instructional course lectures.* **2001**, *5*, 99-109.
30. American Cancer Society. Cancer glossary: definitions & phonetic pronunciations. URL: <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/glossary.html#alpha-c> (7. 9. 2024.)
31. M. Greaves, Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov.* **2015**, *5*, 806-820.
32. J. F. A. P. Miller, M. Sadelain. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* **2015**, *27*, 439-449.
33. B. Fadeel, D. Xue, V. Kagan, Programmed cell clearance: molecular regulation of the elimination of apoptotic cell corpses and its role in the resolution of inflammation. *Biochem Biophys Res Commun.* **2010**, *396*, 7-10.
34. S. Arandjelovic, K. S. Ravichandran, Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol.* **2015**, *16*, 907-917.
35. A. K. Singh, J. P. McGuirk, CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, e168-178.
36. S. D. Vallabhapurapu, V. M. Blanco, M. K. Sulaiman, S. L. Vallabhapurapu, Z. Chu, R. S. Franco, X. Qi, Variation in human cancer cell external phosphatidylserine is regulated by flippase activity and intracellular calcium. *Oncotarget.* **2015**, *6*, 34375-34388.
37. S. Nagata, T. Sakuragi, K. Segawa, Flippase and scramblase for phosphatidylserine exposure. *Curr. Opin. Immunol.* **2020**, *62*, 31-38.
38. R. B. Birge, S. Boeltz, S. Kumar, J. Carlson, J. Wanderley, D. Calianese, M. Barcinski, R. A. Brekken, X. Huang, J. T. Hutchins, B. Freimark, C. Empig, J. Mercer, A. J. Schriot, G. Schett, M. Herrmann, Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer. *Cell Death Differ.* **2016**, *23*, 962-978.
39. K. F. N'Guessan, H. W. Davis, Z. Chu, S. D. Vallabhapurapu, C. S. Lewis, R. S. Franco, O. Olowokure, S. A. Ahmad, J. J. Yeh, V. Y. Bogdanov, X. Qi, Enhanced Efficacy of Combination of Gemcitabine and Phosphatidylserine-Targeted Nanovesicles against Pancreatic Cancer. *Mol. Ther.* **2020**, *28*, 1876-1886.

40. M. De, S. Ghosh, M. Asad, I. Banerjee, N. Ali, Combining doxorubicin with stearylamine-bearing liposomes elicits Th1 cytokine responses and cures metastasis in a mouse model. *Cancer Immunol. Immunother.* **2020**, *69*, 1725-1735.
41. T. J. Ostwald, D. H. MacLennan, Isolation of a high affinity calcium-binding protein from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* **1974**, *249*, 974-979.
42. K. Burns, B. Duggan, E. A. Atkinson, K. S. Famulski, M. Nemer, R. C. Bleackley, M. Michalak, Modulation of gene expression by calreticulin binding to the glucocorticoid receptor. *Nature.* **1994**, *367*, 476-480.
43. 123RF, URL: https://www.123rf.com/photo_70235106_calreticulin-a-protein-which-binds-to-misfolded-proteins-and-prevents-them-from-being-exported-from.html (4. 9. 2024.)
44. F. A. Arosa, O. de Jesus, G. Porto, A. M. Carmo, M. de Sousa, Calreticulin is expressed on the cell surface of activated human peripheral blood T lymphocytes in association with major histocompatibility complex class I molecules. *J Biol Chem.* **1999**, *274*, 16917-16922.
45. L. Galluzzi, A. Buque, O. Kepp, L. Zitvogel, G. Kroemer, Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2017**, *17*, 97-111.
46. C. Clarke, M. J. Smyth, Calreticulin exposure increases cancer immunogenicity, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 192-193.
47. S. J. Gardai, K. A. McPhillips, S. C. Frasch, W. J. Janssen, A. Starefeldt, J. E. Murphy-Ullrich, D. L. Bratton, P. A. Oldenborg, M. Michalak, P. M. Henson, Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte, *Cell.* **2005**, *123*, 321-334.
48. M. Raghavan, S. J. Wijeyesakere, L. R. Peters, N. Del Cid, Calreticulin in the immune system: ins and outs. *Trends Immunol.* **2013**, *34*, 13-21.
49. C. Garrido, A. Fromentin, B. Bonnotte, N. Favre, M. Moutet, A. P. Arrigo, P. Mehlen, E. Solary, Heat shock protein 27 enhances the tumorigenicity of immunogenic rat colon carcinoma cell clones. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5495-5499.
50. E. Thorsby, A short history of HLA. *Tissue Antigens.* **2009**, *74*, 101-116.
51. D. Tang, Md A. Khaleque, E. L. Jones, J. R. Theriault, C. Li, W. H. Wong, M. A. Stevenson, S. K. Calderwood, Expression of heat shock proteins and HSP messenger ribonucleic acid in human prostate carcinoma in vitro and in tumors in vivo. *Cell Stress Chaperones.* **2005**, *10*, 46-58.

52. J. Radons, G. Multhoff, Immunostimulatory functions of membrane-bound and exported heat shock protein 70. *Exerc Immunol Rev.* **2005**, *11*, 17-33.
53. E. Noessner, R. Gastpar, V. Milani, A. Brandl, P. J. Hutzler, M. C. Kuppner, M. Roos, E. Kremmer, A. Asea, S. K. Calderwood, R. D. Issels, Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells. *J Immunol.* **2002**, *169*, 5424-5432.
54. S. C. Gupta, A. Sharma, M. Mishra, R. K. Mishra, D. K. Chowdhuri, Heat shock proteins in toxicology. How close and how far. *Life Sci.* **2010**, *86*, 377-384.
55. M. Luetke-Eversloh, B. B. Cicek, F. Siracusa, J. T. Thom, A. Hamann, S. Frischbutter, R. Baumgrass, H. D. Chang, A. Thiel, J. Dong, C. Romagnani, NK cells gain higher IFN-gamma competence during terminal differentiation. *Eur J Immunol.* **2014**, *44*, 2074-2084.
56. A. D. Barrow, C. J. Martin, M. Colonna, The Natural Cytotoxicity Receptors in Health and Disease. *Front Immunol.* **2019**, *10*, 909.
57. C. Kellner, T. Maurer, D. Hallack, R. Repp, J. G. van de Winkel, P. W. H. I. Parren, T. Valerius, A. Humpe, M. Gramatzki, M. Peipp, Mimicking an induced self phenotype by coating lymphomas with the Nkp30 ligand B7-H6 promotes NK cell cytotoxicity. *J Immunol.* **2012**, *189*, 5037-5046.
58. S. Bauer, V. Groh, J. Wu, A. Steinle, J. H. Phillips, L. L. Lanier, T. Spies, Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science.* **1999**, *285*, 727-729.
59. C. A. Janeway, P. Travers Jr., M. Walport, M. J. Shlomchik, *Immunobiology—The immune system in health and disease*. New York: Garland Publishing, **2005**, Str. 88-91.
60. D. H. Raulet, S. Gasser, B. G. Gowen, W. Deng, H. Jung, Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu Rev Immunol.* **2013**, *31*, 413-441.
61. P. Li, D. L. Morris, B. E. Willcox, A. Steinle, T. Spies, R. K. Strong, Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MHC class I-like ligand MICA. *Nat Immunol.* **2001**, *2*, 443-451.
62. Y. Xiao, D. Yu, Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther.* **2021**, *221*, 107753.
63. X. J. Zhang, Y. Yu, H. P. Zhao, L. Guo, K. Dai, J. Lv, Mechanisms of tumor immunosuppressive microenvironment formation in esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* **2024**, *30*, 2195-2208.

64. G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber, The three Es of cancer immunoediting. *Annu.Rev. Immunol.* **2004**, *22*, 329-360.
65. J. B. Swann, M. J. Smyth, Immune surveillance of tumors. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 1137-1146.
66. C. M. Koebel, W. Vermi., J. B. Swann, N. Zerafa, S. J. Rodig, L. J. Old, M. J. Smyth, R. D. Schreiber, Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*, **2007**, *450*, 903-907.
67. C. Robert-Tissot, D. E. Speiser, Anticancer Teamwork: Cross-Presenting Dendritic Cells Collaborate with Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Cancer Discov.* **2016**, *6*, 17-19.
68. A. Sica, V. Bronte, Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 1155-1166.
69. W. H. Fridman, E. Tartour, The use of cytokines in the treatment of solid tumours. *Haematol Cell Ther.* **1997**, *39*, 105-108.
70. W. Zumkeller, P. N. Schofield, Growth factors, cytokines and soluble forms of receptor molecules in cancer patients. *Anticancer Res.* **1995**, *15*, 344-348.
71. R. P. M. Negus, F. R. Balkwill, Cytokines in tumour growth, migration and metastasis. *World J Urol.* **1996**, *14*, 157-165.
72. I.Todd, G. Spickett, L. Fairclough, *Overview of the immune system. // Immunology /* Hoboken, USA: Wiley Blackwell, John Wiley & Sons. **2015**, Str. 62-68.
73. P. W. Schenk, B. E. Snarr-Jagalska, Signal perception and transduction: the role of protein kinases. *Biochim Biophys Acta.* **1999**, *1449*, 1-24.
74. J. Schlessinger, Cell Signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* **2000**, *103*, 211-225.
75. P. Blume-Jensen, T. Hunter, Oncogenic kinase signalling. *Nature.* **2001**, *411*, 355-365.
76. Y. Furumoto, M. Gadina, The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs.* **2013**, *27*, 431-438.
77. J. L. Gray, F. von Delft, P. E. Brennan, Targeting the Small GTPase Superfamily through Their Regulatory Proteins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2020**, *59*, 6342-6366.
78. SinoBiological, Cytokine Receptor URL: <https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/cytokine-receptor> (17. 9. 2024.)
79. E. Sahai, C. J. Marshall, RHO-GTPases and Cancer. *Nat. Rev. Cancer.* **2002**, *2*, 133-142.

80. Y. A. Bulyenko, B. W. O'Malley, Nuclear receptor coactivators: Structural and functional biochemistry. *Biochemistry*. **2011**, *50*, 313-328.
81. T. P. Burris, S. A. Busby, P. R. Griffin, Targeting orphan nuclear receptors for treatment of metabolic diseases and autoimmunity. *Chem Biol*, **2012**, *19*, 51-59.

5. PRILOG

5.1. Popis kratica

ATP	adenozin-trifosfat
B7–H6	engl. <i>B7 homologue 6</i>
CD4	engl. <i>cluster of differentiation 4</i>
CD8	engl. <i>cluster of differentiation 8</i>
CD11B	integrin α M (engl. <i>cluster of differentiation 11B</i>)
CD16	engl. <i>cluster of differentiation 16</i>
CD25	IL-2R α receptor
CD47	engl. <i>cluster of differentiation 47</i>
CD91	engl. <i>cluster of differentiation 91</i>
CRT	kalretikulin (engl. <i>calreticuli</i>)
DAP10	engl. <i>DNAX-activating protein 10</i>
DC	dendritična stanica (engl. <i>dendritic cell</i>)
FoxP3	engl. <i>forkhead box P3</i>
GDP	dvanozin-difosfat
GR1	engl. <i>gamma response 1</i>
GTP	gvanozin-trifosfat
HeLa	stanična linija, HPV-18 inficiran adenokarcinom
HLA	humani leukocitni antigen (engl. <i>human leukocyte antigen</i>)
Hsf	engl. <i>heat shock factors</i>
Hsp	protein topinskog šoka (engl. <i>heat shock protein</i>)
ICD	imunogena stanična smrt (engl. <i>immunogenic cell death</i>)
IFN- γ	interferon- γ (engl. <i>interferon-gamma</i>)
IL	interleukin (engl. <i>interleukin</i>)
ILT–2	engl. <i>immunoglobulin-like transcript 2</i>
ITIM	engl. <i>immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif</i>
MAM	membrane asoirane s mitohondrijem
MCA	metilkolantren (engl. <i>methylcholanthrene</i>)

MHC	glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. <i>major histocompatibility complex</i>)
MIC	engl. <i>MHC class I chain related</i>
MICA	engl. <i>MHC class I chain related-proteins A</i>
MICB	engl. <i>MHC class I chain related-proteins B</i>
NK	stanice prirodne ubojice (engl. <i>Natural Killer</i>)
NKG2	engl. <i>cluster of differentiation 159 (CD159)</i>
NKG2D	engl. <i>natural killer group 2D</i>
NKp30	engl. <i>natural cytotoxicity triggering receptor 3</i>
NKp44	engl. <i>natural cytotoxicity triggering receptor 2</i>
NKp46	engl. <i>natural cytotoxicity triggering receptor 1</i>
PAMPs	molekularni putevi povezani s patogenima (engl. <i>pathogen associated molecular patterns</i>)
PC	fosfatidilkolin (engl. <i>phosphatidylcholine</i>)
PC-SA	fosfatidilkolin–stearilamin (engl. <i>phosphatidylcholine–stearylamine</i>)
PDGF	trombocitni faktor rasta (engl. <i>platelet-derived growth factor</i>)
PD-L1	ligand programirane smrti 1 (engl. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PE	fosfatidil-etanolamin (engl. <i>phosphatidylethanolamine</i>)
PS	fosfatidilserina (engl. <i>phosphatidylserine</i>)
PSD	engl. <i>phosphatidylserine decarboxylase</i>
PSS1	engl. <i>phosphatidylserine synthase 1</i>
PSS2	engl. <i>phosphatidylserine synthase 2</i>
RAS	engl. <i>rat sarcoma virus</i>
RCD	regulirana stanična smrti (engl. <i>regulated cell death</i>)
RHO	engl. <i>Rho family</i>
SH2	engl. <i>Src homology 2</i>
SH3	engl. <i>Src homology 3</i>
SiHa	stanična linija, HPV-16 inficirano skvamozni karcinom
SN	engl. <i>stereospecifically numbered</i>
TGF	transformirajući čimbenik rasta (engl. <i>transforming growth factor</i>)
TGF- β	engl. <i>transforming growth factor beta</i>
Th	engl. <i>T helper cells</i>

TNF čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*)
Tregs engl. *regulatory T cells*
VEGF engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*