

Charles Graeber

Proveržis

Imunoterapija prieš vėžį

Iš anglų kalbos vertė *Dalia Janušaitienė*



eucrimas

Vilnius 2020

*Versta iš knygos:
The Breakthrough:
Immunotherapy and the Race to Cure Cancer*

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama
Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos
Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB)

TEISĖS GINAMOS.

Šį leidinį draudžiama atgaminti bet kokia forma ar būdu, viešai skelbti, įskaitant viešą prieinamumą kompiuterių tinklais (internete), išleisti ir versti, platinti jo originalą ar kopijas parduodant, nuomojant, teikiant panaudai ar kitaip perduodant nuosavybėn.

Draudžiama šį kūrinių, esančių bibliotekose, mokymo įstaigose, muziejuose arba archyvuose, mokslinių tyrimų ar asmeninių studijų tikslais atgaminti, viešai skelbti ar padaryti viešai prieinamą kompiuterių tinklais tam skirtuose terminaluose tų įstaigų patalpose.

Iš anglų kalbos vertė
Dalia Janušaitienė (HESI GROUP)

Redagavo ir korektūrą atliko
Regina Dobelienė

Maketuotojas
Ernestas Vinickas

Viršelį adaptavo
Eglė Raubaitė

ISBN 978-609-437-399-2

Copyright © 2018 by Charles Graeber
© Leidykla „Eugrimas“, 2020
© Lietuvos mokslų akademija, 2020

TURINYS

	<i>Pratarmė</i>	9
	<i>Įvadas</i>	11
Pirmas skyrius:	Pacientas 101006 JDS	16
Antras skyrius:	Paprasta idėja	37
Trečias skyrius:	Vilties žiburėliai	56
Ketvirtas skyrius:	„Eureka“ iš Teksaso	82
Penktas skyrius:	Trys „P“	97
Šeštas skyrius:	Žaidimas su likimu	121
Septintas skyrius:	Chimera	145
Aštuntas skyrius:	Aukso karštligėi pasibaigus	156
Devintas skyrius:	Dabar metas...	161
	<i>Padėkos</i>	170
	<i>Priedas A</i>	
	<i>Imunoterapijos rūšys šiandien ir rytoj</i>	174
	<i>Priedas B</i>	
	<i>Proveržis glaustai</i>	179
	<i>Priedas C</i>	
	<i>Trumpa, bet įdomi ligos, civilizacijos ir imuniteto paieškos istorija</i>	184
	<i>Papildoma literatūra</i>	195
	<i>Pastabos</i>	196
	<i>Rodyklė</i>	256
	<i>Apie autorių</i>	271

*Skirta Diannai Waterbury Graeber –
mano mamai, kuri vis dar su mumis*

PRATARMĖ

*Tada man atrodė ir iki šiol atrodo, kad žmogus privalo turėti tam tikrą
natūralų imuninį apsaugos nuo vėžio mechanizmą.*

– Lewisas Thomasas, 1982 m.

Vėžys gyvas. Tai buvusi normali ląstelė, kuri mutavo, pakito ir būdama organizme toliau keičiasi.

Deja, vaistai nuo vėžio nemutuoja ir nesikeičia.

Vienas ar kitas vaistas gali kuriam laikui apnuodyti vėžį arba priversti jį badauti, tačiau jeigu vėžio ląstelių liks, jos mutuos toliau, o vaistai jų nebeveiks. Vaistai bando pakviesti vėžį šokti, bet šis nuo jų tik tolsta.

Tai reiškia, kad tokie nesikeičiantys vaistai iš tikrųjų neišgydys vėžio.

Tačiau mūsų organizme gyvena žudikai, žvalgai ir kariai – dinamiška ląstelių armija, pajėgi įveikti bet kokią piktybinę ligą. Tai mūsų imuninė sistema – gyva gynyba, sena kaip pati gyvybė.

Ši sistema mutuoja. Ji prisitaiko. Ji mokosi ir įsimena, taip pat palaipsniui prisitaiko prie bandančios pasislėpti ligos.

Tai – geriausia priemonė išgydyti vėžį.

Ir pagaliau mes atradome, kaip pakelti ją į ataką. Kovoje su vėžiu įvyko proveržis.

ĮVADAS

*Geras gydytojas gydo ligą;
didis gydytojas gydo ta ligą sergantį pacientą.*
– Williamas Osleris, 1849–1919 m.

Dar visai neseniai pagrindiniai vėžio gydymo būdai buvo trys. Chirurginį gydymą žmonija praktikuoja jau mažiausiai tris tūkstančius metų. 1896 m. jį papildė spindulinė terapija.¹ Vėliau, 1946 m., vykdant cheminio ginklo tyrimus nustatyta, kad garstyčių dujų pagrindu pagaminta medžiaga žudo vėžines ląsteles. Nuo šių nuodų prasidėjo chemoterapija.

Šiuo metu apskaičiuota, kad tokie „pjaustymo, deginimo ir nuodijimo“ metodai gali padėti įveikti vėžį maždaug pusei šia liga susirgusių asmenų. Tai neblogas rezultatas ir neabejotinas medicinos laimėjimas. Bet ką daryti likusiai pusei pacientų? Vien praėjusiais metais ir tik Jungtinėse Amerikos Valstijose nuo šios ligos mirė beveik šeši šimtai tūkstančių žmonių.

Kova su vėžiu niekada nebuvo sąžininga. Kūrėme paprastus vaistus nuo kūrybingų mutuojančių mūsų pačių organizmo ląstelių, bandydami nužudyti blogąsias ir apsaugoti gerąsias, dėl to kentėdami negalavimus. Taip elgėmės gana ilgą laiką. Visgi pastaruoju metu šį gydymo metodų rinkinį papildė naujas ir visiškai kitoks gydymo metodas, tiesiogiai veikiantis ne vėžį, bet organizmo imuninę sistemą.

Mūsų imuninė sistema vystėsi daugiau negu 500 milijonų metų ir tapo veiksminga natūralia apsauga nuo ligų. Tai sudėtingas biologinis mecha-

nizmas, kuriam tenka, rodos, paprastas uždavinys – surasti ir sunaikinti viską, ko neturėtų būti mūsų kūne. Šimtai milijonų imuninės sistemos ląstelių nuolat budi visame organizme, skverbiasi į organus ir iš jų, atranda ir sunaikina įsibrovėlius, kurie verčia mus sirgti, taip pat bet kokias užkrėstas, mutavusias arba pažeistas ląsteles – tokias kaip vėžio ląstelės.

Bet tada kyla klausimas: kodėl imuninė sistema nekovoja su vėžiu?

Atsakymas: ji tai daro arba bent jau bando daryti. Tačiau vėžys, stengdamasis pasislėpti nuo imuninės sistemos, išjungti mūsų gynybą arba išvengti kovos, griebiasi įvairių klastų. Tai reiškia, kad laimėti nepavyks, jeigu nepakeisime taisyklių.

Vėžio imunoterapija – tai gydymo metodas, kuriuo siekiama atpažinti vėžio klastas, jį demaskuoti, išlaisvinti imuninę sistemą ir pradėti kovą. Šis būdas iš esmės skiriasi nuo ankstesnių, nes jis visai neveikia vėžio arba veikia jį netiesiogiai. Jis suaktyvina mūsų natūraliai imuninei sistemai priklausančias ląsteles žudikes ir leidžia joms atlikti savo darbą.

*

Vėžys – tai mes. Tai veikli klaida. Organizmo ląstelės nuolat genetiškai kinta, jų chromosomas trikdo saulės šviesa arba toksinai, skatina mutuoti virusai, genetika, amžius ar tiesiog atsitiktinumas. Dauguma mutacijų ląsteles pražudo, tačiau kelios iš jų išgyvena ir ima dalytis.

99,9999 proc. atvejų imuninė sistema sėkmingai atpažįsta šias ląsteles mutantes ir jas sunaikina. Nepavyksta susidoroti tik su klastūnėmis 0,0001 proc. ląstelių, kurių imuninė sistema nelaiko įsibrovėlėmis, taigi ir neliečia. Galiausiai šios 0,0001 proc. ląstelių mus sunaikina.²

Vėžys skiriasi nuo kitų ligų. Jis nepraneša apie save, kaip tai daro gripas arba bet kokia kita negalia ar net įsmigusi rakštis. Panašu, kad jam pasirodžius, mūsų organizmo namuose nesuskamba pavojaus signalas, vėžys nesužadina imuninio atsako ir neatsiranda imuninės kovos požymių: nėra nei karščiavimo, nei uždegimo, nei padidėjusių limfmazgių ir net slogos. Ir staiga atrandamas navikas – nelauktas svečias, kuris augo ir plito jau ilgą laiką, kartais net metų metus. Deja, dažnai tuomet jau būna per vėlu.

Daugelis vėžio tyrinėtojų manė, jog tokio imuninio atsako nebuvimas reiškia, kad bandymai sužadinti imuninės sistemos reakciją į vėžį yra tik laiko švaistymas. Buvo teigiama, jog vėžys pernelyg panašus į mūsų orga-

nizmą, kad imuninė sistema laikytų jį „svetimu“. Pati vėžio imunoterapijos idėja atrodė iš esmės ydinga.

Visgi per visą medicinos istoriją gydytojai matė ir užfiksavo retus atvejus, kai vėžys, regis, visiškai išnykdavo savaime. Ikimoksliniame amžiuje tokios spontaniškos remisijos buvo laikomos burtais arba stebuklais, nors iš tiesų visa garbė turėtų atitekti sužadintai imuninei sistemai. Daugiau negu šimtą metų mokslininkai bandė pakartoti šiuos „stebuklus“ taikydami medicinos priemones – skiepydami arba kitais būdais stengdamiesi įžiebti imuninį atsaką. Juk būtent taip pavyko pažaboti tokias anksčiau negailestingas ligas kaip poliomielitas, raupai ar gripas. Vilties spindulėliai žybčiojo tamsoje, tačiau patikimo gydymo atrasti vis nepavykdavo. Iki 2000 m. vėžio imunologai šimtus kartų išgydė vėžį pelėms, tačiau nesusgebėjo tokių rezultatų atkartoti su žmonėmis. Taigi dauguma mokslininkų manė, kad to padaryti niekada nepavyks.

Tačiau neseniai padėtis staiga visiškai pasikeitė. Net gydytojai negalėjo numatyti šio pokyčio, nors stovėjo praktiškai ant jo slenksčio. Vienas geriausių šiuolaikinių rašytojų, nagrinėjančių vėžio temą, dr. Siddhartha Mukherjee puikioje savo knygoje „Visų ligų karalius. Vėžio biografija“, kuri padėjo jam pelnyti Pulitzerio premiją, net neužsimena apie vėžio imunoterapiją. Minėta knyga buvo išleista 2010 m., ir vos po penkių mėnesių FDA patvirtino pirmąją naujos kartos imunoterapinį vaistą nuo vėžio.

Ši pirmoji imunoterapinių vaistų klasė buvo pavadinta imuninės patikros taškų inhibitoriais. Juos pavyko sukurti mokslininkams supratęs tikrai revoliucinį dalyką – specialius triukus, arba imuninės patikros taškus, kuriuos vėžys pasitelkia perduodamas imuninei sistemai slaptą signalą jo nepulti. Naujieji vaistai slopino šiuos patikros taškus, taigi niekais paversdavo ir vėžio ketinimus. Šis atradimas pelnė mokslininkams Nobelio medicinos premiją. 2015 m. gruodį antrasis iš tokių imuninės patikros taškų inhibitorių³ buvo panaudotas buvusio JAV prezidento Džimio Karterio imuninei sistemai sužadinti. Agresyvus vėžys plito jo organizme, ir nebuvo jokių vilčių, kad jis išgyvens, tačiau suaktyvintos imuninės ląstelės išvijo vėžį iš buvusio prezidento kepenų ir smegenų. Žinia apie stebuklingą devyniasdešimt vienerių metų Džimio Karterio pasveikimą⁴ nustebino visus, įskaitant ir jį patį. Be to, daugeliui žmonių „Džimio Karterio vaistas“ tapo pirmuoju ir vieninteliu dalyku, kurį jie girdėjo apie vėžio imunoterapiją.

Visgi proveržis nėra vienas gydymo metodas ar vaistas – tai mokslinių atradimų serija, praplečianti mūsų supratimą apie save ir šią ligą bei padedanti iš naujo apibrėžti atsiveriančias galimybes. Šie atradimai pakeitė vėžiu sergančių pacientų likimus ir gydymo rezultatus bei atvėrė duris į turtingą ir dar negirdėtą medicinos bei mokslinių tyrimų pasaulį.

Be to, imunoterapija pakeitė požiūrį į vėžio įveikos būdus – naujasis metodas iš esmės skiriasi nuo tradicinių „plovimo, deginimo ir nuodijimo“ metodų, nes dabar gydoma ne liga, o pacientas. Pirmą kartą per ilgus amžius trunkantį karą su vėžiu supratome, su kuo kovojame, kokias klastas vėžys pasitelkia šiame kare ir kaip galiausiai galime jį parklupdyti. Šis proveržis kartais vadinamas mūsų kartos kelione į Mėnulį. Net ir onkologai, šiaip jau visada labai atsargūs, pradeda vartoti žodį „išgydyti“.

Pernelyg didelis entuziazmas gali būti pavojingas, o apgaulinga viltis – žiauri. Žmonės natūraliai linkę sieti viltis su naujais mokslo atradimais, ypač jeigu šie žada pakeisti jėgų pusiausvyrą kovojant su liga, kuri vienaip ar kitaip paliečia kiekvieno žmogaus gyvenimą. Visgi šiandien imunoterapija jau nėra nei pernelyg išpūstos teorijos, nei stebuklingi išgydymai – tai remiantis patikimais duomenimis sukurti ir išbandyti vaistai. Imunoterapija iš svajonės tapo mokslu.

Šiandien žinome vos keletą imunoterapijos metodų, o naujieji vaistai padeda mažiau negu pusei visų vėžiu sergančių pacientų. Tačiau daugelis tų, kurių organizmas atsako į gydymą, gauna ne kelias papildomas gyvenimo savaites ar mėnesius, o netgi visiškai pasveiksta. Toks esminis, ilgalaikis atsakas yra išskirtinis vėžio imunoterapijos metodų privalumas, kuris, be kita ko, daro ją patrauklią pacientams. Visgi svarbu atminti, jog kol kas niekas negarantuoja, kad tokius rezultatus pavyks pasiekti kiekvienam ligoniui. Vis dar turime užtikrinti, kad gydymas taptų veiksmingas didesnei pacientų daliai – tada galėsime sakyti, jog vėžį pavyko išgydyti. Tačiau durys jau atvertos, ir mes pro jas žengiame.

Kalbėdamiesi su manimi keli vėžio imunoterapeutai pirmųjų imunoterapinių vaistų nuo vėžio sukūrimą palygino su penicilino atradimu.⁵ Penicilinas praktiškai tuoj pat sumažino infekcinių ligų paplitimą, išgydė kai kurias bakterines ligas ir išgelbėjo milijonus gyvybių. Be to, šis vaistas tapo proveržiu moksle, nes iš naujo apibrėžė galimybes ir atvėrė naują perspektyvų kelią ateinančioms farmacijos mokslininkų kartoms. Praėjus beveik

šimtui metų nuo šio nepaprasto vaisto atradimo, antibiotikai tapo vaistų klase, turinčia visuotinį ir tokį didelį poveikį, kad juos laikome savaime suprantamu dalyku. Nematomi priešai, tūkstantmečius varginę ir nuodiję žmoniją, dabar lengvai įveikiami tiesiog užsukus į artimiausią vaistinę.

Kalbant apie vėžio imunoterapiją, penicilino atradimui galima prilyginti supratimą, kaip vėžys apgauna imuninę sistemą ir nuo jos slepiasi. Patvirtinus pirmąjį imuninės patikros taškų inhibitorių, kuris iš esmės pakeitė vėžiu sergančių pacientų gydymo rezultatus, buvo iš naujo nustatytos ir mokslinių tyrimų kryptys. Šiandien šios srities mokslinius tyrimus ir investicijas į vaistų tobulinimą galima palyginti su tikra aukso karštlige. Praėjus septyneriems metams po minėto pirmojo vaisto patvirtinimo pranešama apie 940-ies naujų imunoterapinių vaistų klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvauja daugiau nei pusė milijono vėžiu sergančių pacientų (tokių tyrimų vykdoma 3 042), o 1 064 nauji vaistai dar yra ikiklinikinių tyrimų etape. Tačiau ir šie skaičiai nublanksta pabandžius suskaičiuoti tyrimus, kuriais siekiama išbandyti sinerginį įvairių imunoterapijos metodų veiksmingumą. Mokslas taip sparčiai juda pirmyn, kad vieni ar kiti vaistų gamintojai į klinikinių tyrimų planus jau įtraukia ateinančių kartų vaistus, kurie lyg lėktuvai laukia leidimų pakilti iš oro uosto „LaGuardia“, t. y. naujų FDA leidimų siekti paspartinto patvirtinimo arba įvardijimo „proveržio vaistais“, leisiančių greičiau pasiūlyti juos rinkai, nes pacientai neturi laiko laukti. Svarbiausi vėžio gydymo pasiekimai iki šiol paprastai vystėsi palaipsniui per maždaug penkiasdešimt metų, tačiau vėžio imunoterapija tiesiog peršoko šį etapą ir įsiveržė į mediciną praktiškai per vieną naktį. Apibūdindami tai, kas bus toliau, daugelis mokslininkų su šypsena vartoja tokius žodžius kaip „cunamis“ ir „potvynio banga“. Toks pažangos tempas šiuolaikinėje medicinoje retas, o kalbant apie vėžio gydymą jo dar niekada nebuvo. Tad šiandien turime galimybę iš esmės pakeisti savo santykius su liga, kuri ilgą laiką griežė pirmuoju smuiku.

Šioje knygoje pasakojama apie genijus, skeptikus ir tikrus entuziastus, taip pat apie pacientus, kurie, padėdami išstbulinti ir patikrinti šią viltį teikiančią mokslo kryptį, skyrė visą gyvenimą ir netgi jį prarado. Ši istorija apie tai, kur esame ir kaip čia atėjome, taip pat žvilgsnis į priešais besidriekiantį kelią. Ji pasakojama lūpomis tų, kurie patys ją kūrė ir atvedė mus į šiandieną.

PIRMAS SKYRIUS

PACIENTAS 101006 JDS

Mokslinės teorijos... gimsta vaizduotėje.

Galima sakyti, kad jos prasideda kaip istorijos, o jas kritikuojančių

arba pataisančių mokslinių argumentų tikslas

būtent ir yra išsiaiškinti,

ar tos istorijos atspindi tikrąjį gyvenimą.

– Peteris Medawaras, *PLUTONO RESPUBLIKA*

Jeffo Schwartzo istorija prasidėjo 2011-aisiais, mokslininkams supratęs keletą slaptų triukų, kuriais vėžys naudojasi, kad apgautų mus saugančias imuninės sistemos ląsteles. Neseniai išrasti gydymo būdai atskleidė tuos triukus ir padėjo sustiprinti mūsų kraujyje esančius gynybinius mechanizmus. Minėti vaistai jau buvo bandomi vykdam klinikinius tyrimus, bet ne visi apie juos žinojo.

Daugelis onkologų nebuvo girdėję apie naujus metodus, galinčius išgelbėti jų pacientų gyvybes. Kiti atsisakė tikėti, kad toks proveržis įmanomas. Taigi neigdami naujoves jie atėmė iš savo pacientų progą jas išbandyti. Kartais taip nutinka ir dabar. Būtent todėl Jeffas Schwartzas ir norėjo papasakoti savo istoriją.

*

Jeffas žino esąs vienas iš laimingųjų. Jo tėvas mirė nuo plaučių vėžio XX a. dešimtajame dešimtmetyje po sunkios kovos – įprastų „pjaustymo, nuodijimo, deginimo“ procedūrų, kitaip tariant, po operacijos, chemoterapijos ir radioterapijos. O prieš pat 2011-ųjų pavasarį Jeffui taip pat buvo diagnozuotas 4 stadijos inkstų vėžys.

Jeffas supranta, kad jam pasisekė, bet stengiasi per daug apie tai negalvoti – galima jį suprasti. Jis nebuvo nei įtakingas, nei specialių žinių ar pan. turintis asmuo. Tiesiog gyveno Kalifornijoje, tinkamu metu atsitiktinai įžengė pro tinkamas duris ir tuo išsiskyrė iš šimtų tūkstančių nuo šios ligos mirusių žmonių. Visgi liga pakeitė Jeffo mąstymą apie gyvybę ir gyvenimą, tad jis tikisi, kad jo istorija bus naudinga ir kitiems žmonėms, kuriems nereikėtų laukti sėkmės akimirkos.

Susitikau su Jeffu jo numeryje, esančiame keturiasdešimt trečiajame viešbučio aukšte centriniam Manhatane. Šis vyras buvo kiek panašus į Billy'į Joelį (jei šis būtų baikeris) tuo metu, kai nutrūko pastarojo santykiai su Christie Brinkley ir jis kovojo su priklausomybe nuo alkoholio. Jeffas mūvėjo džinsus ir vilkėjo mėlynus „Izod“ marškinėlius, paslepiančius aštrius jo stuburą prilaikančio titano įtvaro kraštus. Augliams įsiskverbus į stuburo audinius, gydytojai uždėjo šį įtvarą, lyg jis būtų komiksų veikėjas Ernis. Jeffas papasakojo man apie įtvarą. Parodė randus. Tai tiesiog faktai, jo pasakojamos istorijos dalis.

Jeffas Schwartzas buvo vaikas iš Rokavėjaus Kvinse, jis lankė valstybinę mokyklą, vėliau studijavo apskaitą bei ekonomiką ir uždarbiavo vairuodamas taksi. Baigęs mokslus, įsidarbino konsultantu hipotekos klausimais „Lehman Brothers“, vėliau – Harvardą baigusių verslo administravimo magistrų vadovaujamame japoniškame banke. Bet nė vienas iš šių darbų jam nepatiko. Jeffas domėjosi muzika. Jis sakosi „gana gerai“ grojęs gitara – tai buvo jo slaptoji tapatybė, tas *kitas* dalykas, apie kurį pasakoji vakarėlyje paklaustas, kuo užsiimi: „Dirbu buhalteriu, bet iš tiesų...“ Jeffas, lyg tarp kitko, gali papasakoti apie daugiau nei šimtą matytų muzikos grupės „Grateful Dead“ pasirodymų, apie tai, kaip savo bar micvos proga gavo bilietus į „Allman Brothers“ koncertą, arba parodyti pirmuosius Johno Coltrane'o „A Love Supreme“ taktus, ištatuiruotus aplink kairiąją kulkšnį tarsi mu-

zikinė mandala. Vakaraais, baigęs darbą biure, jis patraukdavo į Ist Vili-džą, kur stodavo prie miksavimo pulto klubuose CBGD ir „Mudd Club“, grojant „Talking Heads“, „Blondie“ ir Richardui Hellui su „The Voidoids“. Jis ypač didžiujosi dalyvavęs įrašinėjant šių muzikantų albumą „Blank Generation“. Gal Jeffas ir nebuvo „kietas muzikantas“, bet sukosi muzikos pasaulio įvykių sūkuryje.

Tapti karjera jo aistrai padėjo beisbolas. Jeffas padarė paslaugą vienam vaikinui, o šis atsidėjo pora brangių bilietų. Visą gyvenimą Jeffas buvo užkietėjęs komandos „Yankees“ gerbėjas, o dovanoti bilietai, deja, buvo į „Mets“ rungtynes – puikios vietos, bet ne tie žaidėjai. Tad Jeffas atidavė bilietus draugui, kuris pasikvietė kitą draugą, o šis galiausiai pasiūlė Jeffui pradedančiojo darbą jo finansų įmonėje, skirtoje muzikos verslo klientams. Jeffas, kaip pradedantysis, turėjo padėti jauniems talentams. Pirmoji jo klientė buvo jauna muzikantė Joana Jett.

Kelerius metus viskas vyko sklandžiai, ir tai buvo smagus laikas. Galiausiai Jeffas pradėjo savo verslą ir išsikraustė į Malibu.¹ Jo žmona vadovavo įrašų bendrovei, jie susilaukė vaiko, įsigijo automobilį „Lexus“... Jeffas mokėjo atpažinti talentus ir uždirbdavo 5 % nuo to, ką pelnydavo jo klientai,² o kuriam nors iš jo remiamų muzikantų, tokių kaip Ke\$ha, „Lumi-neers“ ar „Imagine Dragons“, išpopuliarėjus, Jeffas praturtėdavo. Bet, ko gera, didžiausias atlygis jam buvo atsivėrusios durys – galimybė lankytis gyvo garso koncertuose buvo puikiausia atsvara kruopščiai parengtoms skaičiuoklėms ir patikrintiems matematiniams skaičiavimams.

Jeffui patiko muzika, o muzikantai kėlė susižavėjimą. Visgi jo stiprybė buvo praktiškumas. Muzika – tai profesija, nors daugelis muzikantų šią tiesą suvokia per vėlai. „Daugelis muzikantų išpopuliarėja tik dėl vieno hito. Žolę bendrabučio kambaryje rūkantys vaikinai sukuria pakankamai gerą dainą ir jiems to užtenka, – pasakojo Jeffas. – Aš jiems sakau: jeigu nesi rimtai nusiteikęs, švaistai visų laiką. Aišku, būk roko žvaigždė, bet tik atkaklus darbas padės tau nusipirkti namą. Taip susitaupysi pensijai. Tikriausiai taip susipažinsi su savo žmona ar vyru. Tai daugiau nei gyvenimo būdas – tai tavo gyvenimas. Kokią dainą *norėtum* būti sukūręs? Jei tai ne „Yesterday“, galbūt tai „Tie a Yellow Ribbon 'round the Ole Oak Tree“. Abi jos apie prisiminimus ir abi uždirbo milijardą vien iš „Muzak“ transliacijų.“³

Jeffas padėjo sudaryti sutartis, patarinėjo dėl honorarų. Atsirado mokesčiai už rašymą, kapsėjo centai už įrašus ir transliacijas į „iTunes“, „Pandora“, „Spotify“. Muzikos pasaulis pirmajame XXI a. dešimtmetyje sparčiai keitėsi, reikėjo stebėti kiekvieną jo kryptį. Kuo labiau muzika skaitmenizavosi, tuo lengviau ji tapo prieinama ir galėjo pasitarnauti kaip reklama, skirta sumokėti už tarptautines gastroles. Išsiųsti muzikantą į gastroles buvo beveik tas pats, kaip pakrikštyti prekybinį laivą po ilgų metų statybos. Galėjo pasisekti arba ne, ir Jeffas norėjo būti šalia.

Taigi 2011-ųjų vasarį jis buvo Portlande, Oregono valstijoje. Vyras stebėjo, kaip scenos darbuotojai ruošiasi Ke\$hos naujųjų gastrolių pirmajam pasirodymui, ir svarstė, ar ne per daug iš savęs reikalauja. 2011-ųjų „Get \$leazy“ gastrolių (dolerio ženklas vietoj S buvo Ke\$hos skiriamasis ženklas) koncertai buvo suplanuoti Amerikoje, Europoje, Australijoje ir Japonijoje, o bilietai į juos jau buvo išpirkti. Jeffas pradėjo dirbti su Ke\$ha, kai ji dar buvo vaikas ir koncertuodavo klubuose. Mergina išpopuliarėjo, kai Rihanna pasamdė ją kaip apšildančią atlikėją savo pasaulinėms gastroliųms, o dabar, būdama 23-jų, Ke\$ha buvo pasirengusi palikti saugų uostą ir užsidirbti iš laiko dvasios, o tvarkyti finansinius reikalus patikėjo Jeffui.

Jeffui nebuvo būtina pasirodyti, tačiau atvykdamas jis asmeniškai primindavo apie savo talentą. Jis rūpinosi muzikantų investicijomis, o tos investicijos buvo jie patys, ir jis norėjo rodyti muzikantams pavyzdį. Taigi Jeffas negalėjo praleisti atidarymo nakties, nesvarbu, kad ir kaip jaustųsi. O jautėsi jis sumautai.

Pastarosiomis dienomis jį nuolat šiek tiek pykino, jis jautėsi nusilpęs, ir šis silpnumas tęsėsi ilgiau negu įprastas rytinis stingulys, be to, visą dieną vargindavo skausmas. Jeffas žinojo, kad tai prasidėjo peržengus penkiasdešimtmečio slenkstį, kai jo plaukai pabalo ir praretėjo viršugalvyje. Vyriškis prisitaikė – trumpai apsikirpo ir ėmė želdinti ožio barzdelę. Darbas iki išnaktų ir diskomfortas buvo kaina, kurią teko sumokėti pardavus sielą rokenrolui. Kaip ir dėl naktimis kemšamo greitojo maisto ir judėjimo stokos augantis svoris. Buvo ir geroji pusė – dėl skausmo ir pykinimo Jeffo svoris ėmė kristi. Nors vyriškis jautėsi nekaip, bet atrodė gerai. Pasiekęs 80 kg, Jeffas apsidžiaugė viešbučio veidrodyje išvydęs savo senąjį siluetą. Visgi svoris ir toliau krito, o vyras ėmė jausti kažkokią nenusakomą baimę.

Prožektorių šviesoje pasirodė Ke\$ha, apsivilkusi dirbtiniais kristalais nusagstyta triko ir užsidėjusi lazeriais šaudančius akinius nuo saulės. Jeffą nukrėtė šaltis. Jam skaudėjo šoną, pilvą, o gal nugarą – kažkur ten, per vidurį. Žvaigždėmis nusėtu kostiumu ir tinklinėmis pėdkelnėmis pasipuošusiai Ke\$hai grįžus į sceną atlikti savo hito „Fuck Him He’s a DJ“, Jeffas jautėsi neką geriau. Galiausiai jam pavyko rasti vietą atsisėsti, ir jis stebėjo šokėjus ir grupę – profesionalius muzikantus, kurių kostiumus galima pavadinti Pašėlusio Makso ir priešistorinių paukščių plunksnų kratiniu. Buvo beveik vidurnaktis, kai Ke\$ha galiausiai sušoko viliotini vienam klausytojui, lipnia juosta pririštam prie kėdės. Milžiniškos varpos kostiumu apsivilkęs statistas atliko choreografinį numerį stumdydamasis aplink juodu.

Jeffas žvilgtelėjo į laikrodį. Nuskambėjo griausmingas reikalavimas pakartoti dainą. Ačiū, Portlande, Oregonai, ir labos nakties. Jeffas pagalvojo, kad jam galbūt tiesiog reikėtų prigulti. Bet skausmas įsisiautėjo ir niekaip nenurimo. Ke\$hos autobusai pajudėjo kitos gastrolių stotelės link. Jeffas pasiliko ir neskubėdamas nuvažiavo į ligoninę.

Jį apžiūrėjo daktaras. Laborantas paėmė kraujo. Kai tyrimas buvo atliktas, gydytojas pasikvietė Jeffą ir pasiūlė prisėsti. Jis pamena gydytoją sakant, kad pirmas dalykas, atkreipęs jų dėmesį, buvo stulbinamai mažas hemoglobino kiekis, todėl jo kraujas negalėjo pernešti pakankamai deguonies į raumenis ar smegenis. Tikriausiai tai ir buvo vyriškio išsekimo priežastis. Bet kas lėmė mažą hemoglobino kiekį? Gali būti, kad tai – vėžys.

Šis įtarimas nuvedė Jeffą į kliniką „Angeles“ Los Andžele, Vilširo bulvare. Jam buvo atlikta pozitronų emisijos tomografija (PET) bei kiti įprasti tyrimai, ir Prezidento dienos savaitgalį jis sužinojo sergantis ketvirtosios stadijos inkstų vėžiu. Apie stadijas vyras nenusimanė, bet žinojo, kad penktoji stadija neegzistuoja.

Jis taip pat nežinojo (ir tuo metu dėl patirto šoko jam tai nebūtų rūpėję), kad buvo vienas iš maždaug šešiasdešimt trijų tūkstančių žmonių Jungtinėse Amerikos Valstijose, tais metais išgirdusių inkstų vėžio diagnozę. Tačiau tik mažai jų daliai buvo diagnozuotas toks retas ir specifinis vėžys, kaip Jeffui. Onkologų žodžiais tariant, tai buvo labai „įdomi“ vėžio rūšis – ypač agresyvi atmaina, vadinama sarkomatoidinių inkstų ląstelių karcinoma.

„Išgirstos diagnozės gydytojai pataria neieškoti internete, – pasakojo Jeffas. – Tikėjimas viskuo, kas skelbiama internete, siekiant sužinoti savo likimą, nieko gera neduoda. Bet ar kas klauso tokių patarimų?“

Taigi vos pasiekęs automobilį vyriškis puolė ieškoti informacijos. Paėmęs telefoną jis ėmė naršyti internete. Tiesą pasakius, iš pradžių statistika neatrodė tokia jau bauginanti. Tikimybė išgyventi penkerius metus – standartinis skaičius, pateikiamas esant tokiai vėžio diagnozei – siekė 74 %. Jeffas atmena pagalvojęs, kad tai teigiamas pažymys. Visgi daugiau paskaitęs suprato, kad šis neblogas skaičius priklauso nuo kitų veiksnių. Svarbiausia, kaip anksti liga nustatyta.

Inkstai yra ties juosmeniu, tai dvi kumščio dydžio filtruojančio audinio masės abipus stuburo, maždaug toje vietoje, kur laikytum rankas ant partnerės, pakvietęs ją lėtam šokiui per septintos klasės diskoteką. Tai sudėtingi filtrai, sudaryti iš milijonų mažyčių kapsulės formos glomerulų, atrenkančių, ko organizmui reikia, o ką verčiau pašalinti. Bet panašiai kaip darbininką, šalinantį asbestą nuo nugriauti pasmerkto pastato, glomerulus stipriai veikia visi į kūną patekę koncentruoti toksinai. Dėl to egzistuoja didesnė DNR mutacijos tikimybė. Šį poveikį galima palyginti su tuo, kaip nepridengtą odą stipriau veikia UV spinduliai, todėl ji labiau linkusi į melanomą sukeliančias mutacijas.

Jeffo rasti išgyvenamumo rodikliai taikomi tuo atveju, kai vėžys nustatomas anksti – kai jis būna pažeidęs tik vieną inkstą, o auglys ne didesnis nei septynių centimetrų.

Jungtinėse Amerikos Valstijose nemėgstama metrinė matų sistema, todėl auglio dydis lyginamas su riešutais, vaisiais, kartais kiaušiniiais ar daržovėmis. Pirmosios stadijos, penkių centimetrų augliui apibūdinti Amerikos vėžio draugijos interneto puslapyje nurodoma žalioji citrina. Antrajai stadijai, kai darinys vis dar inksto viduje – citrina ar nedidelis apelsinas. Trečioji stadija reiškia, kad auglys pradėjo plisti inkstuose. Net ir trečiosios stadijos augantis, plintantis vėžys – žemės arba graikinis riešutas ar apelsinas – vis dar yra inkstų srityje, todėl jam lengviau taikyti įprastus vėžio gydymo metodus, ypač operaciją ir radioterapiją.

Dauguma žmonių turi du inkstus ir gali išgyventi su vienu, jeigu jis sveikas ir funkcionuojantis, todėl įprastas metodas yra viso inksto šalinimas – vadinamoji radikali operacija. Bet Jeffui buvo diagnozuotas ketvir-

tosios stadijos vėžys. Tai reiškia, kad naviko ląstelės pateko į kraujotaką ir išplito į kitas kūno dalis, o gal ir į visą organizmą.

Nesvarbu, kur nukeliauja mutavusios inkstų ląstelės – jos gali užpildyti plaučius arba įsitvirtinti kepenyse – liga visada bus vadinama „inkstų vėžiu“. (Pavadinimų sistema, tokia pat anachronistiška, kaip auglių apibūdinimas vaisių pavadinimais, 2017-aisiais pasikeitė dėl vėžio imunoterapijos. Vien tai jau buvo proveržis.) Taigi, šių ląstelių kolonijų susidarymas Jeffo stubure reiškė, kad jis sirgo ketvirtosios stadijos inkstų vėžiu. Atverčiamo telefono ekrane matoma informacija apie ketvirtosios stadijos inkstų vėžį nežadėjo nieko gero. Tikimybė išgyventi penkerius metus siekė varganus 5,2 %, ir šis rodiklis nesikeitė maždaug nuo XX a. aštuntojo dešimtmečio. Žymesnė mokslinė pažanga gydant inkstų vėžį padaryta prieš trisdešimt metų. Iš tokios informacijos tiesiog neįmanoma išpešti nieko gero. Belieka užverti telefoną ir sėdėti mašinoje, kol nurimsi tiek, kad galėtum vairuoti.

Jeffas žinojo, kad nėra tinkamo laiko sužinoti tokią diagnozę. Jis neturėjo laiko, bet niekas neturi laiko tokiam dalykui – taigi išgyvenęs įprastą pradinę reakciją Jeffas suprato ir tai. Bet jei rimtai, jis *tikrai* neturėjo laiko. Jo verslas klestėjo, jis buvo reikalingas atlikėjams, augino jau du vaikus – vienam buvo treji, o kitam vos vieni metai. Jis neketino nustoti dirbęs, todėl pernelyg nepabrėžė savo diagnozės. Apie ją Jeffas pasakė tik tiems klientams, kuriems tikrai reikėjo tą žinoti dėl su karjera susijusių sprendimų. Jis pasakė Ke\$hai, kad serga, bet nutylėjo ligos rimtumą. Taip elgtis jam atrodė tinkama. Iš esmės, jis tiesiog nusprendė toliau judėti pirmyn.

Tuomet Jeffas buvo nusiųstas į didesnę susijusią ligoninę pas inkstų specialistą. Gal tai lėmė jo nuotaika, bet Jeffas nusprendė, kad šis gydytojas „sumautas asilas“.

Pavadinkime jį gydytoju K. Taigi šis gydytojas peržvelgė skaičius. Diagnozė „ketvirtosios stadijos inkstų vėžys, ypač tokios agresyvios formos“, skambėjo beveik kaip mirties nuosprendis, tačiau viltis nemari. Gydytojas K. paskyrė Jeffui vaistų pavadinimu „Sutent“. Kaip ir buvo rašoma informaciniame lapelyje, „Sutent“ sukėlė įprastus simptomus, tokius kaip stiprus pykinimas, apetito stoka ir kasdienis žiaukčiojimas.

Be to, buvo gauti ir jo PET tyrimų rezultatai. Dešiniajame inkste susidaręs vėžys dabar plito aukštyn stuburu, augliai šokinėjo vienas per kitą kaip vaikai, varžydamiesi, kuris pirmas pasieks lazda. Buvo suplanuota

operacija, kurios metu chirurgai įsitikino, kad augliai įsiskverbė į kaulą. Tankus vėžinis audinys įsibrovė į centrinę Jeffo kūno atraminę koloną bei nervų sistemą ir grėsmingai įsikibo į jo nugaros smegenis. Stuburas tapo labai trapus, progresuojanti liga jį tiesiog apraizgė. Be to, buvo aišku, kad netrukus augliai pažeis jo stuburo nervus, arba vis trapesni jo stuburo slanksteliai nebeatlaikys jo svorio kaip Pasaulio prekybos centro dangoraižiai... O galimi ir abu variantai.

Liga progresavo greitai, ir bet kuris scenarijus Jeffui geriausiu atveju reiškė kvadruplegiją. Taigi stuburą reikėjo nedelsiant sutvirtinti. Vėžys buvo neperprantamas, nepagydomas, kompliktuotas, ir šiai užduočiai atlikti reikėjo konkretaus fizinio chirurgo darbo su skalpeliu. Reikėjo išpjauti dalį stuburo ir jos vietoje įtaisyti titano strypus. Dėl to Jeffo laikysena turėjo tapti panaši į Frankenšteino, jis buvo pasmerktas nuolat kentėti skausmą, sukeltą griūvančių slankstelių užspaustų atvirų nervų, visam laikui pritvirtintų prie titano karkaso lyg gitaros stygos prie grifo, bet taip Jeffas bent jau būtų išvengęs paralyžiaus. Taip buvo ir nuspręsta. Po mėnesio buvo atlikta dar viena operacija ir pagaliau pašalintas ligos apimtas inkstas.

Buvo sunku, operacijos buvo sudėtingos, o skausmai – nepaprastai stiprūs, bet Jeffas sako niekada nenustojęs dirbti. „Stengiausi tai nuo visų nuslėpti“, – pasakojo vyriškis. Jis ir toliau keldavosi rytais, maudydavosi duše, nusiskusdavo, apsirengdavo, stipriai susiverždavo diržą, kad kelnės nenusmuktų nuo klubų, sėsdavo į savo „Lexus“ ir pasukdavo link greitkelio, kaip ir anksčiau. Vykdamas į darbą.

„Bet niekada nepasiekdavau biuro“, – pasakojo Jeffas. Vietoj to jis sustodavo kažkur pietiniame Malibu, neišlipęs iš automobilio „McDonald’s“ nusipirkdavo „McMuffin“ su kiaušiniu ir per prievartą jį prarydavo dar neišvažiavęs atgal į kelią. Tuomet važinėdavo pirmyn atgal Ramiojo vandenyno greitkelio, kalbėdamas automobilio telefonu. „Kartkartėmis sustodavau, nutildydavau telefoną, išsivemdavau per langą ir vėl tęsdavau pertrauktą pokalbį“, – pasakojo jis. „McMuffin“ padėjo – jie buvo minkšti, maldė žiaukčiojimą.

Jeffu rūpinosi du gydytojai. Inkstų specialistas K. ir chirurgas, gydytojas Z. Pas gydytoją K. Jeffas lankydavosi dėl „Sutent“, o pas chirurgą apsilankė apžiūrai praėjus kelioms savaitėms po operacijos. Abu gydytojai

matė tuos pačius tyrimų rezultatus, bet aiškino juos visai skirtingai. „Chirurgas patarė man nebesivarginti su chemoterapija, – pasakojo Jeffas. – Jo manymu, turėjau tiesiog nustoti bandęs įveikti ligą ir pamėginti mėgautis man likusiu laiku, išvengdamas šalutinio poveikio.“ Gydytojui K. nepatiko, kad chirurgas patarė pacientui atsisakyti jo skirto gydymo.

Kiek Jeffas žinojo, gydytojas K. neprieštaravo chirurgo prognozei – jis taip pat manė, kad Jeffas mirs. Visgi šiam gydytojui buvo mokama už kiekvieną Jeffui taikomą chemoterapijos kursą, tad gydytojas K. norėjo ir toliau pelnytis, kol Jeffui užteks jėgų ištvirti gydymą.

Galiausiai rugsėjo mėnesį gydytojas K. pranešė pacientui galutinę prognozę. „Jis pasakė, kad man liko daugiausiai šeši mėnesiai“, – pasakojo Jeffas. Visgi atsimenant tuometę ligonio būklę buvo neįtikėtina, kad jam buvo duota tiek daug laiko. Jeffo svoris nukrito iki 67 kilogramų, ir vis didesnę jo organizmo dalį sudarė auglys.

„Tas vaikinai man pareiškė, kad turėčiau susitvarkyti visus finansinius reikalus, – prisiminė vyriškis. – Jis elgėsi siaubingai – nežinojo, kaip bendrauti su ligoniu, visiškai neatjautė.“ Jeffo manymu, gydytojai jį „nurašė“. Jie pasidavė.

Jeffas įsitikinęs, kad tai lėmė faktas, jog ligoninės gydytojai nebeturėjo, už ką prašyti daugiau pinigų. Galbūt jis taip mąstė remdamasis savo, kaip vadybininko ir buhalterio, patirtimi, o gal tam buvo ir daugiau pagrindo. Gydytojai – tik žmonės. Geriausieji iš jų puikiai išmano savo darbo aspektus, kiti supranta tik kelis, bet labai retai įmanoma rasti tokių, kurie būtų ir paciento fizinio kūno ekspertai, ir filosofai dvasininkai, gebantys padėti mirties alsavimą jau patiriančiam žmogui. Tai desperatiškos mintys beviltingai sergančio žmogaus, pykstančio ant mirties visagalybės, kurią įkūnija vyrukai baltais chalatais. Kad ir kaip žvelgsi, tai sunkus gyvenimo etapas. Išgirsti blogas naujienas niekam nėra lengva.

Bet kokių atvejų medicinos specialistai, daugiau išmanantys apie tai, kas naikino jo kūną, nei pats Jeffas galėjo suprasti, nebeturėjo ko pasiūlyti. Jie nebematė kitos išeities, kaip tik pasiduoti. Taigi, Jeffui atrodė logiška paklausti ekspertų ir taip pat nuleisti rankas.⁴

Visgi gydyti jį nukreipęs klinikos „Angeles“ gydytojas Peteris Boasbergas manė kitaip: tuo metu buvo vykdomas klinikinis tyrimas, tad galbūt įmanoma įtraukti į jį ir Jeffą. Tuo metu „galbūt“ skambėjo pakankamai

gerai. Tiriamasis vaistas puolė ne auglius, o jų gebėjimą sustabdyti natūralų imuninės sistemos atsaką, todėl jis dar vadinamas imuninės patikros taškų inhibitoriumi. Jau tada prie šio vaisto dirbantys mokslininkai kėlė teoriją, kad tai veiksmingiausias būdas sukurti stiprų imuninį atsaką smarkiai mutavusiems augliams. Šis principas taikytinas ir inkstų vėžiui, t. y. vėžiui, kuriuo sirgo Jeffas.

*

Už visus sprendimus dėl tyrimo parametrų buvo atsakingas onkologas imunologas dr. Danas Chenas, kuris buvo dar ir vėžio imunoterapijos vystymo komandos vadovas eksperimentinius vaistus pagaminusioje bendrovėje „Genetech“. Apie pacientus, kurie galimai buvo tinkami dalyvauti tyrime, jis žinojo tik iš anoniminių anketų, t. y. žinojo tik kiekvieno paciento kodą, kurį sudarė raidės ir skaičiai, ir jų ligos istorijos ypatybes. Jeffas Schwartzas dabar buvo prašymą pateikęs pacientas 101006 JDS.

Iš pradžių šis klinikinis vaistų tyrimas buvo vykdomas siekiant ištirti jų veiksmingumą kietųjų auglių atžvilgiu. Vėliau jis buvo praplėstas, įtraukiant melanomą, šlapimo pūslės, inkstų vėžį ir kai kurias kitas onkologines ligas. Ar Jeffas buvo tinkamas tokiam tyrimui? Teoriškai atsakymas nebuvo akivaizdus.

Jeigu Chenas būtų ieškojęs priežasties ko nors neįtraukti į tyrimą, jis tikrai galėjo rasti pagrindo atmesti pacientą 101006 JDS, bet tai nereiškė, jog toks sprendimas būtų teisingas. Tinkamumas tyrimui buvo nustatomas pagal tai, kokio tipo vėžiu serga pacientas. Tyrimo apraše nebuvo konkrečiai minima reta inkstų vėžio forma, nurodyta paciento 101006 JDS dokumentuose, bet tai juk buvo inkstų vėžys, ir Chenas įtarė, kad retas 101006 JDS vėžys daug kuo panašus į tas vėžio formas, kurios turėtų reaguoti į tiriamąją imuninės patikros taškų inhibitorių. Neigiama pusė buvo ta, kad šis retas ir agresyvus vėžys jau buvo giliai įsišaknijęs kauluose, o juos imuninei sistemai sunku paveikti... Visgi šis pacientas atitiko profilį ir, Cheno manymu, eksperimentiniai vaistai jam galėjo padėti. Jeigu šie vaistai jau būtų buvę patvirtinti ir lengvai prieinami, gydytojas Chenas nedelsdamas jam juos būtų paskyręs ir laikęs sugniaužtus kumščius. Deja, 2011-aisiais onkologų įrankių dėžėje imunoterapijos dar nebuvo. Vienintelis būdas pacientui gauti šiuos vaistus buvo dalyvauti klinikiniam tyrimui.

Todėl sprendimas dėl 101006 JDS buvo ypač sunkus. Chenas žinojo, kokia paprastai būna ketvirtos stadijos vėžio prognozė. Kaip gydytojas ir gailiaširdis žmogus, jis norėjo priimti 101006 JDS, jeigu tik jo liga atitiko reikalavimus. Bet kaip mokslininkas ir skyriaus vedėjas, atsakingas už didelio masto tyrimą, jis išvelgė problemą. Remiantis dokumentais, paciento 101006 JDS sveikata, ko gero, buvo per silpna, kad jis atlaikytų organizmui nelengvą tyrimą, o jo mirtis galėjo iškreipti rezultatus. Šiam sprendimui priimti nebuvo jokio kompiuterinio algoritmo, lentelės ar liniuotės. Chenas turėjo rasti pusiausvyrą tarp skirtingų veiksmų ir pasverti juos, kliaudamasis vien protu ir nuojauta.

*

Jeffas nieko nenutuokė apie atsiradusį šansą, viltį ar kitą savo gyvenimo etapą. Viena vertus, nebuvo jokios garantijos, kad jis galės dalyvauti naujųjų eksperimentinių vaistų tyrime, bet jis turėjo tam būti pasirengęs. Kita vertus, jei jam nusišypsos laimė, ir bus įjungta žalia šviesa, jis privalėjo nedelsdamas sutikti. Dėl šios priežasties jam negalėjo būti taikomas joks kitas vėžio gydymas. Tai reiškė, kad Jeffas turėjo sustabdyti chemoterapiją ir laukti. Nuo chemoterapijos jis jautėsi klaikiai, ir ji nesustabdė auglių plitimo, bet tai buvo vienintelis pasiūlytas gydymas. Niekas negalėjo pasakyti, kaip greitai vėžys progresuos, jeigu Jeffas nuolat jo nenuodys chemikalais. Buvo tikimybė, kad chemoterapija sulėtino ligos plitimą ir padovanojo ligoniui kelias brangias dienas ar savaites su šeima. Turėdamas tik menką šansą, kad *galbūt* gaus kitokį, eksperimentinį, gydymą, kuris *galbūt* veiks, o gal ir ne, atmesdamas tokią tikimybę Jeffas rizikavo. Vyras jautėsi, lyg mėgintų nekvėpuoti, kad neįkvėptų nuodų.

*

Net po kelerių metų Danas Chenas vis dar prisimena viską apie pacientą 101006 JDS: naktį pažadintas jis galėtų papasakoti apie jo, kaip potencialaus tyrimo dalyvio, profilį, atsaką į gydymą, net nurodyti užkoduotą paciento tapatybės numerį. Kaip pirmąją imunoterapijos vaistą išbandžiusiam mokslininkui, Chenui būtų sunku pamiršti pirmąją pasveikusį pacientą. Pasak gydytojo, 101006 JDS buvo „labai ypatingas atvejis“. Iš dalies jis buvo ypatingas dėl to, kad, net ir žinant baigtį, iš surinktų duomenų buvo galima

suprasti, jog pacientas 101006 JDS išvis neturėjo būti įtrauktas į jokią medicininį tyrimą.

„Mano reakcija apie jį perskaičius buvo: „Jūs turbūt juokaujate? Kodėl man siunčiate tokius pacientus?“ – pasakojo Chenas. Dano vykdomas tyrimas buvo pirmos fazės, tai reiškia, kad jis pirmą kartą buvo atliekamas su žmonėmis, ir tyrėjų komanda net spirgėjo iš noro, kad pasisektų. Imunoterapija jie susidomėjo vėlai, nepaisant daugelio imunologų, kurie tuo metu buvo lyg slaptieji agentai „Genentech“ ir kurie įtikino šią farmacijos milžinę pakeisti tyrimų kryptį ir leisti šia neaiškia vaistų kūrimo kryptimi. Tačiau jie jau buvo atsilikę keleriais metais ir pradėjo kurti naują vaistų programą nuo pradžių.

Prieš prisijungdamas prie „Genentech“, Chenas dirbo imunoterapijos srityje tiek savo laboratorijoje Stenforde, tiek su savo pacientais Stenfordo universiteto vėžio tyrimų centre. Nors ankstyvieji metodai nebuvo veiksmingi kovojant su vėžiu, tyrėjai turėjo vilties kibirkstėlę, nepaisydami nepasisekusių bandymų su įvairiomis vakcinomis ir nevienodo bei kartais trikdančio poveikio, kurį patirdavo pacientai, gavę stiprių imuninių stimuliatorių, tokių kaip „Interleukin-2“. Chenui ir kitiems vėžio imunologijos perspektyvomis tikintiems specialistams vilties suteikė negausūs pavyzdžiai, kai toks gydymas iš tiesų padėjo, ir keli atvejai, apie kuriuos pranešė laboratorijos iš viso pasaulio. Dauguma mokslininkų ir dauguma onkologų atmetė vėžio imunologiją, laikydami ją akligatviu, kuriame renkasi šarlatanai ir fanatikai, painiojantys viltį su mokslu. Visgi saujelė kitų, dirbančių imunoterapijos srityje, kaip ir Chenas, tikėjo, kad šie teigiami rezultatai reiškia šiek tiek daugiau, nei tik neteisingai suprastas istorijas (daugiau informacijos rasite priede B). Vaistų klinikinis tyrimas gali padėti tai įrodyti.

Ar 101006 JDS pasitarnaus šiam tyrimui? Chenas nebuvo tuo tikras. „Jis sunkiai sirgo. Liga buvo išplitusi į pavojingas vietas, tokias kaip kaulai, kuriuos sunkiau išgydyti imunoterapijos priemonėmis“, – prisiminė Chenas. Dar blogiau, paciento „funkcinė būklė“ buvo labai prasta.

Funkcinė būklė reiškia: „Kaip leidi dienas? Ar daug nuveiki? O gal nepajėgi atsikelti iš lovos, nes visą dieną vemi ir negali valgyti?“ Chenas ir kiti onkologai funkcinės būklės įvertinimą naudojo siekdami nuspėti, kaip pacientui seksis klinikiniam tyrimui ar taikant įprastus vėžio gydy-

mo metodus. Tai tiksliau nei tiesiog klausti, kaip sekasi? O 101006 JDS sekėsi prastai.

„Jei negali atsikelti iš lovos ir pajudėti, paprastai rezultatai nieko gero nežada, – kalbėjo Chenas. – Kai kurių pacientų būklė prastėja taip, – jis mostelėjo ranka žemyn, iliustruodamas smunkantį grafiką. – Paprastai neįmanoma pakeisti tokių pacientų ligos eigos, taigi jų įtraukimas į tyrimą nėra pats tinkamiausias būdas išsiaiškinti, ar vaistai saugūs.“

O juk būtent toks buvo pirmosios tyrimo fazės tikslas – įvertinti potencialaus naujo vaisto saugumą, atliekant bandymus su mažomis jo dozėmis. Jeigu šis etapas nepavyktų, žlugtų visas projektas, nes tyrimo paskirtis buvo kuo tiksliau įvertinti vaisto saugumą. Žvelgiant iš šios perspektyvos, pacientas 101006 JDS tikrai nebuvo idealus variantas. Per daug silpni ir ligoti pacientai jau nepasitaisys, nesvarbu, kuo bus gydomi, tačiau dėl nesėkmės bus kaltinami ne jie, o tiriamieji vaistai. Taip nukentės ne tik Jeffas, bet ir visas tyrimas, o vėliau ir visa pacientų karta.

Testas „Kaip sekasi?“ atrodė kiek subjektyvus, bet pagrindiniai dalyvavimo tyrime kriterijai buvo standartizuoti ir empiriniai. „Buvo nustatyti laboratorinių tyrimų rodikliai, kuriuos reikėjo atitikti“, – aiškino Chenas. Šios vertės buvo pateiktos visiems pirminiams tyrėjams, vadovavusiems tyrimui, o tirtis nukreipti pacientai privalėjo atitikti arba viršyti šias vertes, kad jų kandidatūros būtų svarstomos.

101006 JDS kraujo tyrimas buvo *prastas*. Jo albuminas, baltųjų kraujo kūnelių kiekis, nebuvo geras, ir tai buvo ypač neigiamas rodiklis potencialiam imunoterapinių vaistų klinikinio tyrimo dalyviui. „Visų pirma, reikia tinkamo baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus, – pasakojo Chenas. – Be to, jūsų kraujyje turi būti T limfocitų. Tuo metu nedaug žinojome apie šiuos vaistus, bet jeigu jūsų organizme apskritai nėra T ląstelių, kodėl turėtume skirti jums vaistus, turinčius su jomis reaguoti?“ Tai buvo svarbiausias dalyvavimo tyrime rodiklis, ir Jeffas jo neatitiko. Atrodė, kad jam nebuvo jokių šansų.

Praėjus dviem mėnesiams nuo chemoterapijos nutraukimo Jeffas jau tės ypač prastai – jis buvo per daug ligotas, kad atitiktų reikalavimus klinikos „Angeles“ tyrimui.⁵ Negana to, Jeffo gydytojai – pagrindiniai Cheno tyrimo vykdytojai – pradėjo jį siuntinėti pirmyn atgal. „Jie privalėjo laikytis protokolų, – sako Jeffas. – Mano hemoglobinas turėjo siekti tam tikrą

lygi. Jiems paėmus mano kraujo, paprašiau, kad paimtų dar kartą.“ Egzistavo tikimybė, kad Jeffo kraujo rodikliai svyruoja, „todėl jie ėmė kraują skirtingu dienos metu, – pasakojo gydytojas. – Jis kasdien kimšo brokolius kaip išprotėjęs, norėdamas, kad rodikliai pakiltų.“

„Žinau, kad jis išbandė viską, ką galėjo, – pridūrė Chenas. – Seniau net buvo pastebėta, jog ausų spenelių trynimasis išstumia baltuosius kraujo kūnelius – tai patvirtintas reiškinys, tyrinėtas Džono Hopkinso universitete, vadinamas „ausų spenelių limfocitoze“. Taigi pacientas mėgino trinti savo ausų spenelius. Jeffas juos tryinė naktį, būdamas automobilyje, ar prieš pat imant kraują. Tačiau net ir tai nepagerino rodiklių.“

Lapkričio mėnesį Jeffo onkologas klinikoje „Angeles“, gydytojas Boasbergas, turėjo jam pranešti liūdnas naujienas – jis neatitinka reikalavimų ir negali būti įtrauktas į tyrimą. „Žinojau, kad tai – mirties nuosprendis“, – prisiminė Jeffas. Jis nebuvo pasirengęs pasiduoti, bet imuninės sistemos būklė nepriklausė nuo jo norų. „Jie pasiūlė man išbandyti kitą tiriamą vaistą“, – toliau pasakojo jis. Tai nebuvo imunoterapija, o chemoterapiją Jeffas jau buvo išbandęs. Šis gydymas jam nepadėjo, privertė jaustis sumautai, ir galbūt jam liko gyventi vos keli mėnesiai. Ar jis tikrai pasiryžęs vėl tai patirti?

Be abejonės, jeigu yra tikimybė, kad tai jam padės – toks buvo Jeffo požiūris. Būtent šių vaistų jis nebuvo išbandęs, tad galbūt galėjo tai laikyti planu B. Visgi pacientas nerimavo, kad tai net ne planas B, o tiesiog medicininis pasmerktųjų skatinimo kuo nors užimti mintis atitikmuo.

Reikia stengtis žvelgti optimistiškai, plaukti pasroviui, būti geram pacientui, nesigraužti dėl praeities. Sergant vėžiu tai įprasta – plaučių vėžio klinikose pilna pacientų, kurie meta rūkyti, o Jeffui buvo svarbiausia judėti pirmyn. Bet buvo sunku nepastebėti, kad čia išsiskiria du keliai ir kad planas B niekur nenuves. Jeffas negalėjo gauti tokio gydymo, kokio jam norėjo jo gydytojas ir kuris galbūt galėjo padėti. Kitas klinikinis tyrimas, žinoma, buvo neplanuota galimybė, ir galbūt jis nors galės sukurti iliuziją, kad kažkas daroma – to dabar Jeffui reikėjo. Galbūt jis jam padės. Jeffas nematė jokio kito pasirinkimo, kuris nereikštų, kad jam teks pasiduoti ir susitaikyti su lemtimi.

Vienintelė problema buvo ta, kad pacientas nesijautė ramus. Jis vis dirščiojo per petį į kitą kelią. O jam reikėjo priimti sunkų sprendimą: su-

tikęs dalyvauti siūlomame tyrime, Jeffas atsisakys stebuklingos galimybės dalyvauti imuninės patikros taškų inhibitoriaus tyrime. Visgi šis traukinys taip pat jau buvo beišvažiuojantis. Vyras suprato, kad jei lauks per ilgai, taip ir liks stovėti kryžkelėje, neturėdamas jokios išeities. O tokiu atveju tektų tik keliauti į hospisą.

*

Tuo metu San Fransisko „Genentech“ centre dirbančiam Danui Chenui iškilo problema. Tiesą pasakius – net ne viena. Viena vertus, jį slėgė kiekvienam onkologui gerai žinoma našta. Gydant vėžį gerų naujienų paprastai būna nedaug. Jeigu nori būti geras gydytojas ir mokslininkas, turi priimti mirtį ir baisias ligos pasekmes, net ir kasdien aktyviai, nors dažnai nesėkmingai, su jomis kovodamas.

Taigi iš dalies Chenas turėjo susitaikyti su potencialaus paciento 101006 JDS likimu. Popieriuje jo perspektyvos atrodė prastai, bet jis pakankamai ilgai stoviniavo prie slenksčio, kad, nors jo tapatybė ir buvo užkoduota, taptų savotiškai artimas. Danas tikėjosi, kad šiam vaikinui pasiseks (tuo metu jis jau žinojo, jog tai vyras), bet taip pat jis tikėjosi palankių tyrimo rezultatų savo vaistams ir, galiausiai, vėžiu sergantiems pacientams.

„Artėjo Kalėdų laikotarpis, kai viskas bus uždaryta“, – pasakojo Chenas. Bendrovė sustabdys darbus, kai kurie gydytojai išeis atostogų, patys pacientai galbūt nuspręs aplankyti toli gyvenančius draugus ir artimuosius, kai kurie iš jų – paskutinį kartą. Taip jau būna. Tai reiškia, kad naujų vaistų kūrimas, tyrimas, naudojimas pacientams ir įvedimas į rinką bus gerokai uždelstas. „Todėl turėjau suvokti, kad, jeigu neužpildysime šios kohortos iki švenčių, teks atidėti visą tyrimą“, – prisiminė gydytojas. Tai sukeltų grandininę reakciją, o galbūt ir rimtas pasekmes. Kol kohorta nebus užpildyta, nebus galima priimti naujų pacientų, ir joks pacientas negalės gauti vaistų ir neturės priežasties tikėti, kad verta juos vartoti, kol vaistai kliniškai neištirti ar, geriausiu atveju, negavę Maisto ir vaistų administracijos patvirtinimo. Taigi viena tuščia vieta tiriamųjų grupėje ėmė stabdyti visą tyrimą.

Jeigu paciento 101006 JDS kandidatūra kada nors ir galėjo būti svarstoma, tai tik dabar arba niekada.

*

Jeffas Schwartzas dalyvavimą klinikiniame tyrime dėl plano B vaistų turėjo pradėti gruodžio 17 d. Jis atsimena tą rytą, automobilį, greitkelį. Važiuodamas Vilširo bulvaru jis jautėsi lyg artėtų prie kartuvių, lyg vairuojantis numirėlis. Jo „Lexus“ langai buvo sandariai uždaryti, neįleido Los Andželo oro; salono šildytuvo temperatūra buvo nustatyta ties 26 laipsniais – turėjo jam padėti sustabdyti savo drebulį tiek, kad galėtų vairuoti.

„Niekam nesakiau, bet tai buvo baisu, – pasakojo Jeffas. – Tam tikra prasme buvau susitaikęs su likimu. Norėjau toliau kovoti, bet...“ – Jeffas stabtelėjo. Tą dieną jis daugiau negalvojo, bent jau ne apie save, nes manė nebeturintis jokios vilties. Visa kita buvo susiję su finansiniais reikalais. „Su kiekvienu uždirbtu centu užtikrinau, kad mano vaikai turėtų santuopų, – prisiminė jis. – Iš anksto sumokėjau lizingo įmokas, nežinodamas, ar išgyvensiu iki kito mokėjimo. Netapau dvasingesnis, bet mirtis, jos artumas, žinojimas, kad tai pabaiga... – Jeffas stabtelėjo ir akimirką pamastė. – Tai pakeičia mąstymą.“

Jeffas įvažiavo pro ligoninės vartus. Pasistatė automobilį, išsiropštė iš jo, prisiregistravo registratūroje. Ten buvo lentelė dokumentams prispausti ir pigus rašiklis. Pasirodė slaugytoja, pašaukė jį vardu. Ji palaukė, nusišypsojo ir apsisuko. Jis įžengė įkandin jos pro duris į palatą, kurioje stovėjo patogi kėdė, o virš jos plieskė ryškus šviestuvas. Jo pavardė buvo pakeista paciento numeriu, tada jam buvo paskirta intraveninė lašelinė. Kad būtų išvengta šališkumo ar sentimentų, klinikiniuose tyrimuose anonimiškus turi būti užtikrintas dvigubai. Mokslui aukojama paciento tapatybė. Mokslui tai į naudą, bet mums, žmonėms, nelengva. Procedūra buvo tokia: ištraukti lašelinę, palyginti skaičius ant jos su paciento apyranke, surašyti skaičius į formą, pakabinti lašelinę, atsukti ją. Pacientas 101006 JDS, kuris anksčiau vadinosi Jeffu, buvo pasirengęs. Slaugytoja jam atraitojo rankovę, įvedė ir priklijavo kateterio adatą. Vėliau paaiškės,⁶ kad šie vaistai suteikia papildomų gyvenimo mėnesių kai kuriems inkstų vėžiu sergantiems pacientams, bet tokiems pacientams kaip Jeffas jie paprastai neduoda jokios naudos.

*

Už penkių šimtų mylių į šiaurę, San Fransiske, kylant saulei, Danas Chenas sėdėjo savo kabinete. Pusę aštuonių suskambėjo telefonas, ir gydytojas krūptelėjo nuo netikėto garso. Jam skambino dėl naujausio paciento 101006 JDS rodiklių. Danas nežinojo, ar padėjo ausų trynimas, ar valia, tačiau tas vaikas peržengė liniją.

Galbūt tokie rodikliai neilgai laikysis, tačiau tą dieną jis buvo tinkamas. Jis gali įžengti pro duris. Ši dalis priklausė ne nuo gydytojo sprendimo, o nuo empirinių duomenų. Toliau Danas turėjo skambinti į kliniką ir sužinoti, ar jie gali įtraukti šį vaikina į tyrimą.

Iš to ryto Danas atsimena tik šviesą. Ji atsimušė į šaltą pilką San Fransisko įlanką ir pakeitė kabinetą. Jis stebėjo ją, pažvelgė pro langą.

„Svarbus buvo ne tik šis vienas pacientas, – dalijosi prisiminimais Chenas. – Žinojau, kad šis tyrimas paveiks daug daugiau žmonių. Ar šis vaikas tiesiog sudegė?“ Ar jis pakenks tyrimui ir tiems žmonėms? Ar jį įtraukdamas Chenas darė gerą, ar blogą darbą?

Viskas turėjo įvykti per kelias minutes – skambutis dėl rodiklių, jo sprendimas, bet ta šviesa buvo kažkuo ypatinga – galbūt jis prisižiūrėjo per daug filmų, bet jis išvelgė joje Kalėdų stebuklą, jausmą, būdingą tam metų laikui... O gal tai buvo gerumas, kuris vertingas, net jei nežada nieko gera. Danas pakėlė ragelį ir paskambino klinikai. Linija buvo užimta. Jis padėjo ragelį, patikrino numerį ir pabandė dar kartą. Vėl tas pats. Gal tai ženklas? Greičiausiai, tai tik užimta linija. Jis pamėgino dar kartą, ir jam pavyko. Jis nurodė paciento numerį ir pasakė: „Pakalbėkim su juo.“ Stojų tylą, tada pasigirdo garsas, lyg kokia panika. Atrodė, kad kažkas bėga.

*

„Taigi aš sėdėjau ten, – pasakojo Jeffas. – Viskas buvo prijungta, viskas paruošta. Lašelinė buvo pakabinta, reikėjo tik užbaigti darbą. Tuomet įbėgusi slaugytoja ištare: „Palaukite!“ Lyg kažkas būtų blogai su mano krauju.“

Po jos įėjo gydytojas ir tarė: „Jie paskambino.“ Pasirodo, jog Jeffo limfocitų kiekis buvo pakankamas, kad tiktų tyrimo protokolui.

„Jie sakė, kad jų buvo 1 100 ar panašiai, – prisiminė Jeffas. – Sirgau tuo pačiu vėžiu kaip anksčiau, mano būklė negerėjo, bet rodikliai buvo geres-

ni.“ Remiantis kraujo tyrimu, jo limfocitai pagaliau pasirodė. „Gal tai buvo stebuklas, nežinau.“ Slaugytoja išjungė lašelinę, ištraukė iš jo venos kateterį. Jo gydytojas perdavė naujausią žinutę nuo gydytojo Chen: „Palinkėk pacientui linksmų Kalėdų.“

*

Praėjus trims dienoms, gruodžio 20-ąją, Jeffas tapo dvyliktuoju pacientu dvylikos žmonių tyrime. Jis pats atvažiavo į centrą. Tai buvo pirmas kartas, kai tyrimą vykdančios gydytojos akis į akį susitiko su jame dalyvaujančiu pacientu. Jo būklė buvo dar prastesnė, nei jie įsivaizdavo. Tokia prasta, kad gydytojai dar kartą skambino, norėdami išsiaiškinti, ar jis tikrai čia pateko ne per klaidą.

Jeffui buvo pakartota ta pati procedūra: lentelė su prisegtomis formomis, lipdukai, apyrankė, atraitota rankovė ir adata. Tačiau šį kartą jam buvo suleista eksperimentinių imunoterapinių vaistų – imuninės patikros taškų inhibitoriaus.

Jeffui tai buvo pirmasis eksperimentinis vaistas. Jie vadino jį MP-DL3280A. Išprotėjusių mokslininkų vartojama sąvoka „eksperimentinis vaistas“ kėlė susidomėjimą, bet taip pat gąsdino. MPDL3280A buvo veiksmingas pelėms, bet 90 procentų vaistų nuo vėžio, kurie gerai padeda pelėms, poveikis klinikinuose tyrimuose su žmonėmis nepasitvirtina. „Paklausiau jų: „Ei, ar tai man kals į galvą?“ O jie atsakė: „Nė neįsivaizduojam.“ Nes aš buvau pirmasis!“

Vaistai į galvą nekalė, bet kai ką tikrai padarė. „Tiesiog iš karto atsiga-vau, – prisiminė Jeffas. – Buvo keista.“ Ar jie tikrai veikė? Ar jis tik įsivaizdavo? Jis gavo tik vieną nedidelę dozę: tai buvo vienas iš pirmosios tyrimo fazės tikslų – nustatyti naujųjų vaistų „mažiausią veiksmingą dozę“. Vargu ar jų poveikis galėjo pasireikšti akimirksniu.

Jeffas žinojo apie placebo efektą ir apie tai, kokią poveikį žmogaus sveikatai ir net gydymo rezultatams gali padaryti tikėjimas ir viltis. Jis dažnai tai taikė savo klientams, juos įtikinėjo. Jeffas suprato, kad tikėjimo galia buvo svarbi ir tikra, bet vėžio negydė. Jis taip pat suprato, kad jau senokai buvo nutraukęs chemoterapiją, taigi pykinimas turėjo susilpnėti.

Apsilankiusiam po dviejų savaitių, jam vėl suleido vaistų. Ir vėl Jeffas buvo įsitikinęs, kad iš karto pasijuto geriau. Jis visada dirbo, net stovėda-

mas ant mirties slenksčio. Dabar jis jautėsi pakankamai gerai, kad, be darbo, galėtų užsiimti ir kita veikla. Taip gerai, kad tą mėnesį pajėgė nuvežti savo penkiamečių sūnų į atrakcionų parką „SeaWorld“.

„Būdamas ten pajutau pokštelėjimą klubuose – tai buvo mano dubenkaulis. Vėžys jį pragrauzė, prasiveržė tiesiai pro klubo sąnario įdubą.“ Tai nepadėjo paciento funkciniai būklė, taigi tai buvo žingsnis atgal. Jam buvo atlikta dar viena operacija, bet tai tik operacija, padėjusi išspręsti vieną iš senų problemų, o ne nauja vėžio ataka. Nereikia jaudintis dėl senų problemų, geriau stengtis užkirsti kelią naujoms. Atėjo laikas dar vienam vizitui, Jeffui buvo suleista dar viena dozė eksperimentinių vaistų. Tuo metu jis ne tik manė, bet jau buvo įsitikinęs, kad jaučiasi geriau.

Po kelių savaitių namuose jo sūnus paklausė: „Tėti, kas nutiko?“ Jeffas nesuprato, ką jis turėjo galvoje, bet šis jam paaiškino – jis manė, kad jo tėvas nebėgali jo pakelti. Bet štai jis mėtė berniuką ore, žiūrėdamas, kaip šis klykauja iš pasitenkinimo. Jeffas apie tai net nepagalvojo, bet jo sūnus pastebėjo. *Kažkas* pasikeitė į gerą. Tada tai patvirtino ir PET tyrimas.

2012 m. kovo 15-ąją Danas gavo elektroninį laišką su atnaujinta informacija iš tyrimą vykdančios klinikos gydytojo. Jie norėjo pranešti Chenui apie jų atsiųstą abejonių kėlusią pacientą, kuris skundėsi dideliu nuovargiu ir skausmu retroperitoniniame mazge, negalėjo dirbti ar kilnoti savo mažamečių vaikų. Pacientas 101006 JDS buvo „prikeltas gyvenimui“.

*

Jeffas suprato, kaip jam pasisekė, ir norėjo susitikti su jam padėjusiais žmonėmis. Jis žinojo, kad pagrindinis klinikinio tyrimo vadovas – gydytojas Chenas, įsikūręs kažkur San Fransisko biotechnologijų įmonės „dėžutėse“. Jis norėjo paskambinti, galbūt surengti konferencinį skambutį, kad galėtų visiems padėkoti.

„Liepos mėnesį gydytojai man pasakė, kad Los Andžele vyks konferencija, kurioje dalyvaus gydytojas Chenas. Visada įsivaizdavau tą paslaptįingą gydytoją Cheną kaip mokslininką su akiniais vieliniais rėmeliais. Susipažinus su juo paaiškėjo, kad tai labai simpatiškas džentelmenas.“

Chenas Jeffui pasirodė stebėtinai žavingas ir malonus. Vėliau Chenas parodė Jeffui San Fransisko biurą ir laboratorijas. Jis jautėsi tarsi su Viliu Vonka. „Jie turi ženklą, ant kurio vienos pusės parašyta E. COLI, o ant

kitos KŽK, – pasakojo Jeffas. – Paklausiau jo, ką reiškia KŽK. O jis atsakė: „Kinijos žiurkėno kiaušidės“! Tada Chenas nuvedė mane prie didelio plieninio katilo ir paklausė, ar žinau, kas tai. Aš jam sakau: „Atrodo kaip alaus darykla.“ Danas atsakė: „Na taip, čia verdame baltymus.“

Galiausiai Jeffas buvo supažindintas su keturiais mokslininkais, prisidėjusiais prie vaistų kūrimo ir baltymo gamybos.⁷ „Susitikau su jais, jie suprato, kas aš toks, ir visi pravirko, – prisiminė vyras. – Šie vyrukai genijai, bet tarsi turintys savantizmo sindromą – jie niekada neišeina iš laboratorijos.“ Pirmą kartą po visų pastangų, įdėtų kuriant imunoterapinius vaistus, ir po dešimčių metų nesėkmingų bandymų jais išgelbėti pacientus jie pamatė sveiką žmogų, jų dėka pakilusį iš mirties patalo.

„Nežinau, kaip šie vyrukai visa tai išveria. Jie nuolat nusivilia, viskas, ką jie daro, nesiseka, žmonės miršta. Ar galite įsivaizduoti, ką reiškia būti jų kailyje? Chenas – onkologas, jis gydo melanomą, visi jo pacientai, visi šie vaikinai... Ar galite įsivaizduoti?“

Danas Chenas nepaprastai padėjo Jeffui, todėl Jeffas norėjo kažkuo padėti Danui. „Chenas nežinojo mano pavardės, jis žinojo tik mano inicialus, naudotus tyrime. Taigi, jis nė nenutuokė, kad dirbu muzikos versle.“ Jeffas paklausė Dano, turinčio paauglę dukterį, kokia jos mėgstamiausia grupė. Chenas atsakė, jog tai – „Imagine Dragons“. Jeffas atsimeina nusišypsojęs: „Taigi, kitą kartą, kai grupė koncertuos San Fransiske, aš gausiu bilietus, ji galės patekti į užkulisius ir užlipusi ant scenos mėtyti balionus – puiku! Jai labai patiks.“ „Ačiū“, – apsidžiaugė Danas. „Tai jums ačiū, kad išgelbėjote man gyvybę!“ – atsakiau. “

★

Jeffas jautėsi taip gerai, kad gyvenimas beveik grįžo į senas vėžes. Jis netgi vėl galėjo eiti žiūrėti savo sūnaus krepšinio rungtynių pradinės mokyklos sporto salėje. „Su manimi buvusi mano žmona pasakė: „Žiūrėk, kas ten, kitoje salės pusėje!“ Aš pažvelgiau ir negalėjau patikėti – tai K., sumautas gydytojas K. Nuskubėjau prie jo ir paklausiau, ar mane prisimena. Jis atsakė, kad ne. Aš jam atkirtau: „Tu tas asilas, kuris man davė penkis mėnesius gyventi!“

Vėliau sutikau jį po šešių mėnesių (mūsų vaikai to paties amžiaus ir lanko tą pačią mokyklą, taigi jam teks mane matyti) ir vėl prie jo priėjau.

Tiesiog privalėjau jam kai ką pasakyti. Turėjau jam pasakyti: „Klausyk. Pacientas griebiasi už kiekvieno žodžio. *Kiekvieno žodžio*. Tu pasakei, kad man nebėra vilties, kad man gyventi beliko penki mėnesiai, ir mane sugniuždei.“

Jeffas taip pat atsiminė, ką jam sakė kitas gydytojas, kai jo būklė prasėjo ir nesisekė rasti jokio klinikinio tyrimo. Gydytojas Boasbergas išgirdo apie naujus imunoterapinių vaistų tyrimus ir žinojo, jog jie tokie veiksmingi, kokių niekada dar nebuvo. Ir jis žinojo, kaip greitai pasirodo nauji vaistai. „Jis sakė, kad galbūt dabar nebūsiu įtrauktas į tyrimą, – prisiminė Jeffas. – Bet patarė man pakentėti, nes nauji vaistai jau tuoj pasirodys.“

2011-aisiais tai buvo reta ir radikali galimybė. Ne visi onkologai žinojo, kas vyksta vėžio imunoterapijos srityje. Tuo metu dauguma vis dar manė, kad imuninės sistemos atsaku grįstas požiūris į vėžio gydymą paremtas senais neišsipildžiusiais pažadais ir neveiksmingomis vakcinomis. Jeffui pasisekė patekti pas gydytoją, turintį ryšių klinikoje „Angeles“, kurioje dirbo onkologai, pripažįstantys vėžio imunoterapijos galimybes ir pasiūžę vykdyti klininius tyrimus. Žinoma, jis ten pateko tik todėl, kad jo vėžys nereagavo į nieką kita. Ta prasme jam labai pasisekė.

Jeffui įžengus į trečiąją gyvenimo dešimtmetį, vėžys buvo senų žmonių liga, jis apie ją daug negalvojo. Jis buvo vaikas, grįžtantis iš kokio gyvo garso koncerto mieste, kai muzikos garsai dar skamba jam ausyse ir atrodo, kad snaigės šoka žibintų šviesoje. Jis nenori pasirodyti sentimentalus, bet tikrai atrodo, kad tas nerūpestingas laikas buvo vakar, kaip toje dainoje. Jis vis dar atsimena snaiges, nusileidžiančias ant jo juodos odinės striukės ir ištirpstančias. Jis turėjo begalę laiko.

„Tik pagalvokite apie visus žmones, kurie mirė belaukdami, – kalbėjo Jeffas. – Vos šiek tiek per anksti. Arba tuos, kurie tiesiog pasidavė, nes gydytojas jiems pasakė, kad nebėra vilties.“ Tai galėjo būti jis. Bet nebuvo. Kodėl? Jeffas to nežino. Jo likimas – tai sėkmės, valios, tikėjimo ir dar kažko mišinys. O dalis atsakymo buvo rasta dar prieš šimtą metų tose pačiose miesto gatvėse, kur Jeffas praleido savo jaunystę, kai chirurgas iš Niujorko imigrantų lūšnynuose ieškojo medicinos paslapties rakto ir sugrįžo su receptu, padėsiančiu išgydyti vėžį.

ANTRAS SKYRIUS

PAPRASTA IDĖJA

*Tikras atradimų kelias – tai ne naujovių ieškojimas,
o regėjimas naujomis akimis.
– Marselis Prustas, 1923 m.*

Kalbant apie Vakarų mediciną, idėja panaudoti organizmo imuninę sistemą siekiant sunaikinti vėžį siejama su devynioliktojo amžiaus pabaiga ir septyniolikmete mergina vardu Elizabeth Dashiell. Besė buvo daili ir santūri Vidurio vakarų dvasininko našlės duktė. Ji artimai bičiuliavosi su vieninteliu „Standard Oil“ įkūrėjo sūnumi Johnu D. Rockefelleriu jaunesniuoju. Nors nėra jokios užuominos apie jaunuolių romantiškus santykius – Rockefelleris apibūdino ją kaip seserį ar sielos draugę, tačiau nuolatinis susirašinėjimas ir pomėgis ilgai važinėti karieta palei Hadsono upę leidžia daryti prielaidą, kad tarp jų buvo jaunatviška simpatija, kuri tik sustiprėjo išsiskyrus 1890-ųjų vasarą, kai Dashiell paliko Niujorką ir leidosi į kelionę traukiniu per visą šalį.¹

Ankstyvą rugpjūtį ji grįžo besiskųsdama nesunkiu sužalojimu. Jos dešinė ranka užkliuvo už „Pullman“ traukinio sėdynės svirties, o vėliau ištinę ir pakeitė spalvą.² Skausmas trukdė merginai miegoti. Galiausiai Johno Rockefellerio šeima pasiūlė kreiptis į Niujorko ligoninę,³ kur Besę apžiūrėjo

28-erių metų kaulų specialistas ir chirurgas, ką tik baigęs Harvardo medicinos mokyklą – daktaras Williamas Coley’is.⁴

Coley’is buvo kylanti žvaigždė chirurgijos skyriuje – kvalifikuotas ir rūpestingas gydytojas, kupinas jaunatviško entuziazmo dėl naujų idėjų, tokių kaip mikrobus teorija ir naujausi Josepho Listerio pasiekimai, leidžiantys suvaldyti infekciją sterilizuojant instrumentus ir kruopščiai plaunant rankas.⁵ Šios naujovės padėdavo pacientams ilgiau išgyventi po operacijų. Be to, jos atvėrė jaunajam chirurgui nuostabų nematomą mikrobus pasaulį ir tolesnės mokslo pažangos perspektyvas. Coley’iui atrodė, kad jis įsitraukė į mediciną „pačiu tinkamiausiu metu per tūkstantį metų“.

Jaunasis chirurgas apžiūrėjo Besės Dashiell plaštaką.⁶ Jis aptiko nedidelį, „pusės alyvuogės dydžio“, patinimą, primenantį papildomą krumplį ten, kur delnakaulis jungiasi su mažyliu pirštu. Gydytojas pačiupinėjo darinį – jis nejudėjo, bet buvo minkštas, o mergina krūptelėjo. Tada Coley’is atsargiai apčiupinėjo Besės žandikaulio liniją ir pažastis, bet nerado nieko ypatinga. Jos limfmazgiai nebuvo padidėję. Tai reiškė, kad problema nėra infekcija – nebuvo jokio imuninio atsako.

Kaip kaulų specialistas ir chirurgas, Coley’is spėjo, jog skausmą ir patinimą sukėlė mažylis piršto kaulo apvalkalo infekcija. Kad įsitikintų, jam reikėjo jį prapjauti. Coley’is paėmė skalpelį ir prapjovė merginos pirštą, praskirdamas raumenis ir membraną iki pat kaulo. Tačiau jis nerado susikaupusių pūlių, kurių galėjo tikėtis esant infekcijai, o membrana buvo kieta ir papilkėjusi. Jo diagnozė buvo periostitas – poūmė kaulų liga. Gydytojas Williamas T. Bullis, Coley’io mokytojas ir legendinis chirurgas, dar vadinamas operacinės žvaigždės, sutiko su šia diagnoze, ir mergina buvo išsiųsta namo, kad žaizda po kurio laiko sugytų. Tačiau kitas kelias savaites Besės Dashiell pažaido „Pullman“ vis blogėjo. Taip neturėjo būti. Jeigu visus simptomus sukėlė pirminis kaulo sužeidimas, liga neturėjo progresuoti.

Coley’is dar kartą operavo Dashiell ir nuo kaulo nugrandė daugiau kietos pilkosios medžiagos. Tačiau tinimas ir skausmas vis stiprėjo, ir Dashiell iš pradžių pradėjo nejauti vieno piršto, o vėliau ir kitų. Dabar jaunasis chirurgas turėjo apsvarstyti rimtesnę diagnozę ir dar vienos operacijos tikslumą. Šį kartą Coley’is iš Besės piršto išpjovė gabalėlį pilkosios medžiagos, kad galėtų jį ištirti. Po kelių dienų iš Niujorko vėžio ligoninės patologo atėjusi ataskaita patvirtino jo įtarimus: mikroskopu ištyrus grū-

dėtą pilkąją medžiagą, kurią Coley'is nugrandė nuo Besės Dashiell kaulo, paaiškėjo, kad tai vėžys. Konkrečiau, tai buvo sarkoma, ir ji plito. Dabar Besė pirštuose jautė tik skausmą. Coley'is išrašė jai morfino.

Sarkoma – gana reta vėžio forma, pažeidžianti tokius jungiamuosius organizmo audinius kaip sausgyslės, sąnariai ir raiščiai (ji skiriasi nuo karcinomos, kuri iš esmės atakuoja visai ką kita). 1890-aisiais vėžio, ypač kaulų, gydymo galimybės buvo labai ribotos.⁷ Vienintelis chirurgui žinomas būdas atsikratyti vėžio buvo nupjauti plaštaką.

Coley'is tikėjosi pašalinti tik ligos paveiktą vietą, palikdamas merginai funkcionalią rankos dalį. Bet vėžys jau buvo išplitęs. Mažylyje piršte atsiradusi liga jau buvo apėmusi visą jauną jos kūną. Šratus primenantys mazgeliai iš pradžių atsirado vienoje krūtyje, vėliau ir kitoje. Netrukus jie išplito į kepenis, ir Coley'is užčiuopė didelį kietą darinį, augantį virš merginos gimdos, kuris, pasak chirurgo, buvo vaiko galvos dydžio.⁸

Besės Dashiell būklė blogėjo stulbinamai greitai. Gruodžio mėnesį jaunos moters porcelianinė oda buvo nusėta kietais mazgeliais. Jos kepenys padidėjo, širdies veikla sutriko, ji pati atrodė tarsi skeletas ir gyvybę palaikė tik brendžiu ir opiumu. Šis gležnas, nuo narkotikų priklausomas sutvėrimas niekuo nepriminė dailios, ryžtingos moters, kuri vos prieš du mėnesius grįžusi iš kelionės įžengė į jo kabinetą. Jaunasis chirurgas galėjo tik stebėti jos būklę ir užtikrinti jai komfortą, parūpindamas opiatų. Dashiell mirė savo namuose 1891-ųjų sausio 23-iosios rytą; Coley'is buvo prie jos lovos.

Vėliau Coley'is prisipažino, kad pacientės mirtis jį sukrėtė. Iš dalies taip buvo dėl jos, o ir jo paties, jauno amžiaus – chirurgas darbe buvo naujokas, vos dešimčia metų vyresnis už Dashiell. Be to, gydytoją sukrėtė spartus ligos vystymasis ir bevaisės pastangos su ja kovoti. Galimas daiktas, kad jo atliktos operacijos ligą tik paskatino, paleido ją į kraujotaką. Galbūt mėgindamas išgelbėti pacientę, jis tik padidino jos kančias.

Nepaisant to meto chirurgijos subtilybių ir mokslo laipsnių, Coley'is pasiūlė Besei Dashiell neką daugiau, nei buvo galima tikėtis iš gatvės barzdaskučio chirurgijos sėdint krauju aplioje kėdėje ar skausmą malšinančių stipriųjų gėrimų bare. Taigi gydytojas nusprendė rasti kitą kovos su vėžiu būdą. Technologijos XIX a. vystėsi ypač sparčiai – kiekvieną rytą laikraščiuose buvo skelbiama apie naują stulbinamą mokslo pasiekimą.

Per paskutinius dešimt metų Karlas Benzas išrado benzinu varomą vežimą, Charlesas Parsonsas – garo turbiną, o George'as Eastmanas sukūrė plastikinę fotojuostą. Mažiau nei už mylios nuo Coley'io kabineto Nikola Tesla ir Thomasas Edisonas nuožmiai varžėsi statydami elektrines, galinčias apšviesti ištisus miesto kvartalus. Atrodė, kad visas pasaulis netrukus bus apšviestas ir neišprusimo šešėliai pasitrauks.

Duomenys apie visus, kada nors įėjusius, įšlubavusius ar įneštus pro ligoninės duris pacientus, buvo kaligrafiškai ranka surašyti į dideles knygas. Coley'is vartė sunkius puslapius, tyrinėdamas įrašus apie kiekvieną pacientą, sirgusį panašia liga į Besės Dashiell. Tai buvo nuobodus darbas, įrašai buvo pateikti chronologine tvarka, puslapis po puslapio, knyga po knygos. Chirurgas manė, kad išsiaiškinęs, kas bendra visiems vėžiu sergantiems pacientams, galės geriau suprasti mirtiną Besės vėžio eigą. Ir jeigu pasiseks, galbūt aptiks išimtį.

Po septynerių metų, praleistų tyrinėjant pacientų dokumentus, Coley'io dėmesį patraukė neįprastas atvejis. Ligos istorijoje buvo aprašytas 31-erių pacientas Fredas Steinas – iš Vokietijos atvykęs dažytojas. 1885-ųjų žiemą jis kreipėsi į Niujorko ligoninę dėl deformuojančio kiaušinio dydžio darinio ant kairiojo skruosto, šalia kaklo.⁹ Darinys buvo daug didesnis nei guzelis ant Besės Dashiell plaštakos, bet tai buvo ta pati sarkoma.

Steiną operavęs Niujorko vėžio ligoninės vyriausiasis chirurgas, gydytojas Williamas T. Bullis pašalino darinį.¹⁰ Šiam ataugus, Bullis atliko dar vieną operaciją. Bet auglys ir vėl ataugo ir buvo žmogaus kumščio dydžio. Iš viso gydytojas šį vyrą per trejus metus operavo penkis kartus. Pašalinti viso auglio buvo neįmanoma, tad šis atvejis buvo laikomas beviltišku. Bandymai persodinti odą taip pat buvo nesėkmingi – toje vietoje atsivėrusi žaizda netrukus buvo užkrėsta rožės bakterijomis.

Rožė buvo vadinama infekcija, kurią sukelia bakterija *Streptococcus pyogenes* – XIX a. ligoninėse ši liga buvo pražūtinga. Per mikroskopą bakterijos atrodo kaip mažos grandinėlės, lyg į nedideles dalis sukarpyti karoliai.¹¹ Po palatas ją išnešiodavo vėjas, ji plisdavo per patalus, įsikurdavo atvirose žaizdose ir patekdavo į kraują. Ant užsikrėtusių pacientų veido ir kaklo atsirasdavo raudoni, greitai plintantys bėrimai, jie smarkiai karščiudavo, juos krėsdavo šaltis, prasidėdavo uždegimas ir dažniausiai nelaimingieji mirdavo.¹²

Devynioliktame amžiuje rožė buvo dažniausia operacijas ištverusių pacientų žudikė, dar nuo viduramžių vadinama „šv. Antano liepsna“.¹³ Pavadinimas atspindėjo infekcijos plitimo greitį, deginančius simptomus ir stebuklo meldžiančio užsikrėtusiojo desperaciją.

Taigi Fredas Steinas – merdėjantis nuo neoperuotino auglio, atviros operacinės žaizdos ant kaklo ir užsikrėtęs rože – buvo laikomas pasmerktu. Tačiau infekcijai plečiantis ir Steinui vis labiau karščiuojant, jo chirurgai pastebėjo šį tą neįprasta – atrodė, kad auglio masė tirpsta.

Pasak ligoninės dokumentų, Steinui karštis nukrisdavo vos kelioms dienoms, o vėliau vėl pakildavo. Pacientui tai pagerėdavo, tai pablogėdavo. Visgi kaskart jam pradėjus karščiuoti likęs auglys imdavo nykti ir trauktis. Praėjus puspenkto mėnesio tiek infekcija, tiek vėžys pasitraukė, ir Steinas buvo išrašytas iš ligoninės. Manyta, kad jis grįžo namo į imigrantų lūšnykus Niujorko Žemutiniame Istsaide, bet jo adresas ligoninės dokumentuose nebuvo nurodytas. Tai įvyko prieš septynerius metus, ir niekas nepasivargino pasidomėti, kaip baigėsi Steino ir jo vėžio istorija. Vienintelis jo egzistavimo ir „stebuklingo“ pasveikimo įrodymas buvo įrašai ligoninės knygoje. Tačiau Coley'į ši istorija sudomino. Du pacientai sirgo ta pačia liga ir buvo gydomi tais pačiais metodais, toje pačioje ligoninėje, prižiūrint tiems patiems gydytojams. Tačiau jų ligos baigtis visiškai skirtinga. Dashiell operacija buvo sėkminga, bet ji vis tiek mirė. Steino operacija pavyko prastai, žaizda užsikrėtė, bet jis išgyveno. Tai visiškai prieštaravo sveikam protui, todėl Coley'is panūdo rasti priežastinį ryšį. Ar Steinas pasveiko dėl infekcijos?

Gal Steino ligos eiga buvo aprašyta neteisingai, o gal toks nenuoseklumas siūlė pažvelgti į kai ką dar nesuprasta. Vienintelis būdas sužinoti daugiau buvo ištirti patį Fredą Steiną. O jis paskutinį kartą matytas išeinantis pro akmeninius Niujorko ligoninės vartus prieš septynerius metus, taigi dabar buvęs pacientas galėjo būti bet kur, net ir po žeme. Williamas Coley'is leidosi į medicininį nuotykią. Pasirodė, kad jis puikiai tai sugeba.

Coley'is, kaip ir daugelis jo amžininkų, gyvenusių pačioje XIX a. pabaigoje, tikėjo, kad atsakymai į didžiuosius mokslinius klausimus visai čia pat ir tik laukia, kol žmonės juos atras. Panašiai mąsto ir šiuolaikiniai mokslininkai, superkompiuteriais ieškantys naujų išvalgų senų duomenų sąvartynuose. Tačiau tuo metu rasti atsakymus buvo labiau tikėtina nau-

dojantis skalpeliu ar mikroskopu. Tais pačiais metais buvo atrasta radiacija ir rentgeno spinduliai, į periodinę cheminių elementų lentelę įtraukti keli nauji elementai.¹⁴ Fridtjofas Nansenas mėgino pasiekti Šiaurės ašigalį. Seras Richardas Burtonas parvežė istoriją apie jūros dydžio ežerus centrinėje Afrikoje. Ir Coley'is – jaunas, išsilavinęs ir besiveržiantis į mūšį. Šis gydytojas nebuvo iš tų, kurie buvo įnikę į ramius akademinius tyrimus – jis jautėsi vykdamas misiją.

Coley'is buvo Konektikuto jankis, kilęs iš senos Naujosios Anglijos šeimos, bet jis nebuvo visiškai svetimas XIX amžiaus pabaigos imigrantų Amerikai. Dar studijuodamas būsimasis chirurgas dirbo brigantinoje, kuri plaukiojo Atlanto vandenyne tarp Azorų salų, ir Rod Ailando bei Masačusetso vilnos vėlyklose, o Niujorko ligoninės palatose buvo gydoma daugybė iš įvairių pasaulio kampelių atvykusių žmonių. Daugelis apsigyveno kiek piečiau nuo ligoninės – Žemutiniame Istaide, gete, kurį nuo prabangesnių rajonų skyrė griežta 14-osios gatvės linija.

Taigi baigęs pamainą Coley'is (jau tapęs asmeniniu Rockefellerio chirurgo), pasidabinęs pagal užsakymą pasiūtu angliško stiliaus kostiumu, sėsdavo į arklio traukiamą vežimą ir klaidžiodavo gatvėmis, kurias tarp miesto lūšnyno turistų išpopuliarino fotografas Jacobas Riisas savo 1890-aisiais išleistoje knygoje *How the Other Half Lives (Kaip gyvena kita pusė)*. Pats Coley'is išsamiai neaprašė savo bandymų surasti Fredą Steiną, todėl sunku pasakyti, ar jie labiau panėšėjo į komediją, ar į dramą. Greičiausiai, ir į viena, ir į kita. Jis praleido ne vieną savaitę šukuodamas daugiabučius, laipiodamas laiptais aukštyn žemyn, belsdamas į duris, pasakodamas ir gestikuliuodamas. Ir štai galiausiai vieno daugiabučio antrame aukšte Williamui Coley'ui pasibeldus atsivėrė durys, ir jis prieš save išvydo tą, kurio ieškojo.

Nuotraukoje, kurią Coley'is pateikė savo paskelbtoje medicininėje ataskaitoje, Fredas atrodė aukštas, sulysęs, panašus į Senojo Testamento atsiskyrėlį. Jo plaukai buvo tamsūs, o trumpi kirpčiukai atrodė lyg nukirpti vaikiškais žirkklėmis. Aukštus skruostikaulius įrėmino nuo nosies iki kaklo lyg užuolaida nutįsusi barzda, auginama ne vienus metus ir karpoma kvadrato forma. Buvo galima tik numanyti, kur slypi burna. Ilgi plaukai buvo palikti tik ant sprando ir iš dalies dengė ligos, operacijų bei infekcijos paliktus randus.

Jei Coley'is ir buvo nustebęs, to neparodė. Labiausiai jį sukrėtė tai, kad Steinas ne tik buvo gyvas, bet ir kuo puikiausios sveikatos. Po pradinio nejaukumo ir komiškų bandymų kalbėti darkyta vokiečių kalba jaunasis gydytojas sugebėjo įtikinti Steiną vykti su juo į Niujorko ligoninę, kur buvusį pacientą turėjo apžiūrėti pirmasis jo gydytojas. Williamas Bullis patvirtino, kad tai tas pats Fredas Steinas, į kurio ligos istoriją jis įtraukė mirties prognozę ir kurį išrašė 1885-aisiais.

Kažkas sustabdė Steino vėžį ir pakeitė jo likimą. Toks vienintelis dalykas, įvykęs tarp nesėkmingos Steino operacijos ir neįtikėtinų remisijos, buvo bakterinė infekcija. Jeigu ta infekcija kažkokiu būdu išgydė „neabejotiną sarkomą“, kaip vėliau rašė Coley'is, „atrodė teisinga daryti prielaidą, kad toks pat palankus rezultatas būtų gautas ir tuo atveju, jeigu rožė būtų sukelta dirbtiniu būdu“.¹⁵

Coley'is nekantravo tai išbandyti.

*

Tiesa, nors šis Coley'io pastebėjimas buvo nuovokus ir svarbus, bet vargiai išskirtinis – gydytojai jau tūkstančius metų aprašinėjo atvejus, kai ligos, tarp jų ir vėžys, netikėtai atsitraukdavo. Pastebėta, kad daugelis tokių atvejų buvo atsitiktiniai, o galbūt net reakcija į naują, kitą ligą paciento organizme, įskaitant rožę. Coley'ui tyrinėjant Steino infekciją, tokios įžvalgos jau buvo tapusios įprastomis medicininėmis hipotezėmis. Vos dvejais metais anksčiau rusų gydytojas ir dramaturgas Antonas Čechovas rašė bičiuliui apie gerai žinomą reiškinių.

„Vėžys nėra mikrobas, – taip Čechovas 1890 m. pradėjo savo laišką Aleksejui Suvorinui iš Maskvos. – Tai audinys, augantis netinkamoje vietoje ir tarsi kenksminga piktžolė dusinantis visus šalia esančius audinius... Seniai pastebėta, kad atsiradus rožei piktybiniai augliai laikinai nustoja augti.“¹⁶

O prieš daugiau nei du šimtus metų, 1675-aisiais, Frydrichas Hoffmannas savo medicininiame traktate „Opera Omnia“ – kukliame darbe, kurio nurodyta tema tikrąją žodžio prasmę „viskas“, – pabrėžė, kad „šv. Antano liepsnos“ protrūkis išvijo kitas jo pacientų ligas, panašiai kaip gaisras išvalo ligotą mišką. Prancūzų gydytojai Arsène-Hippolyte'as Vautier ir S. L. Tan-chou teigė, kad sukeldami infekciją sėkmingai įveikė šimtus krūties vėžio

atvejų – savo pacienčių žaizdas jie aprišdavo nešvariais tvarsčiais, anksčiau naudotais kitiems pacientams. Ženklas, kad atsirado pageidaujama infekcija, buvo gausūs pūliai, tekantys iš žaizdos lyg kokia sula.

Panašūs neįtikėtini liudijimai skamba per visą medicinos istoriją.¹⁷ Šimtus metų jie buvo laikomi tiesiog legendomis, kurios atrodė įtikinamos, bet moksliskai nepaaiškinamos. Nepaisant to, jų pakako kartkartėmis paskatinti spėlionės ir eksperimentus. Tiesa, to meto bandymai dažnai reiškė pavojingą išprotėjusių mokslininkų taikomą imunoterapijos versiją – eksperimentus su žmonėmis be sisteminių metodų, atskaitingumo ir tvarkingo stebėjimo. Daugumos tokių eksperimentų objektai buvo neturtingos moterys: krūtis vėžiu sergančios patientės būdavo užkrečiamos gangrena arba į gimdos vėžiu sergančiųjų gimdas būdavo suleidžiama sifilio užkrato. (Pastarąjį eksperimentą 1851 m. atliko belgų gydytojas, jis buvo paremtas abejotinu teiginiu, kad prostitutės neserga gimdos vėžiu.)¹⁸

Dešimtajame XIX a. dešimtmetyje šie pasikartojantys medicininiai spontaniškos vėžio remisijos atvejai sužadino naują įvairių šalių mokslininkų susidomėjimą.¹⁹ Tiesą pasakius, Coley'ui kuriant planą tikslingai atkartoti Steino patirtą atsitiktinę rožės infekciją, gydytojas vardu Friedrichas Fehleisenas šioje srityje jau buvo išibėgėjęs.

Praėjus mėnesiui nuo susitikimo su Steinu, Coley'is Fehleiseno tyrimų duomenis aptiko užsienietiškame medicinos žurnale. Fehleisenas nustatė konkrečią rožę sukeliančios bakterijos padermę, suleido jos penkiems pacientams ir nekantriai laukė rezultatų. Tai perskaitęs Coley'is dar tvirčiau įsitikino, kad mirtiną Fredo Steino vėžį nugalėjo būtent tokia pooperacinė bakterinė infekcija. Matyt, jo nepasiekė vėlesnės žinios, kad Fehleiseno eksperimentas pražudė kelias patientes, ir šis galiausiai neteko gydytojo licencijos.²⁰ Vienintelis būdas įrodyti šis prielaidas buvo išgauti panašų poveikį kitam vilties netekusiui pacientui, kuris būtų pasirengęs tai išbandyti. Taigi Coley'is rado būtent tai, ko ieškojo – sutiko imigrantą iš Italijos, kuris mums žinomas tik kaip „ponas Zola“.

*

Ponui Zolai žengus iš migrantų laivo į Niujorko dokus, jo į akis krentanti priklausomybė nuo morfino buvo mažiausia problema ir, ko gero, vienintelė paguoda. 1891-ųjų kovo mėnesį Zola atvyko į Coley'io ligoninę su at-

sinaujinusia sarkoma ant kaklo, kurią chirurgas jo gimtojoje Romoje jau bandė pašalinti.²¹ Vėžys greitai ataugo ir išplito, tad dabar dar vienas „išštos kiaušinio dydžio“ auglys Zolos gerklėje trukdė jam kalbėti, valgyti ir netgi nuryti seiles. Jį kamavo sausos kosulys (gali būti, kad tas pats vėžys metastazavo į plaučius), ir viena iš nedaugelio išiečių buvo pasirodyti nemokamos pagalbos skyriuje Niujorko ligoninėje, kur Williamas Bullis pacientą dar kartą operavo. Bullis išpjovė „maždaug apelsino dydžio“ dalį kaklo auglio,²² bet negalėjo pašalinti jo viso, nenužudydamas paciento. Taigi chirurgas nusprendė, kad Zolos atvejis beviltiškas, o Coley'is apskaičiavo, jog šiam geriausiu atveju liko gyventi kelios savaitės. Matyt, tuo patikėjo ir Zola, nes sunku įsivaizduoti, kad kitu atveju jis būtų sutikęs užsikrėsti mirtina bakterija.

Rožė nebuvo ta liga, kuria kas nors sąmoningai norėtų užsikrėsti. Geriausios sąlygos jai klestėti buvo uždaros patalpos, prasta ventiliacija ir netinkama patalynė, naudojama neturtingų ligonių palatose. Nors tiek Williamas Bullis, tiek Zola sutiko dalyvauti eksperimente, rizika buvo per didelė, kad jį galima būtų atlikti ligoninėje. Zolą ketinta užkrėsti namuose.²³

Nors Coley'is nebuvo itin kruopštus eksperimentinių duomenų rinkėjas, jis buvo kvalifikuotas gydytojas, talentingas chirurgas ir atidus stebėtojas. Be to, jam nestigo atkaklumo ir neblogai sekėsi. Šiuolaikiniai bet kokių vaistų klinikiniai tyrimai turi standartizuotą protokolą, užtikrinantį galimybę jį pakartoti ir siejantį priežastis ir pasekmes. Coley'is, galima sakyti, improvizavo. Jo eksperimentas klinikinį tyrimą priminė ne daugiau, nei intuityvus biologinio mechanizmo reguliavimas veržliarakčiu. Coley'is stengėsi išgydyti Zolos vėžį, o ne parašyti mokslinį darbą. Jis buvo įsitikinęs, kad moksliniams darbams laiko bus ir vėliau.

Taigi, išbandydamas bakterijas su Zola, Coley'is kaitaliojo dvi skirtingas jų padermes, gautas iš dviejų skirtingų šaltinių, kuriuos jis tvarkė skirtingai. Iš pradžių gydytojas savo pacientui atliko kelis nedidelius pjūvius ir tiesiai į juos įterpė bakteriją, kurią užaugino ant želatinos, tačiau greitai suprato, kad šis metodas netinkamas ir eksperimentui įpusėjus jo atsisakė. Tuomet kitus bakterijų mėginius chirurgas užaugino jautienos sultinyje ir 0,5–2 gramus tokio preparato suleido kiek toliau nuo pjūvių. Visgi vienintelis poveikis buvo tas, kad Zolai pakilo temperatūra, pagreitėjo pulsas, ir jį

šiek tiek ėmė krėsti šaltis – tai nė iš tolo neprilygo Fredo Steino patirtiems „šv. Antano liepsnos“ simptomams.

Galiausiai Coley'is nusprendė, kad problemą galbūt lemia šios konkrečios bakterijos padermės virulentiškumas, tad jis dviejų kolegų iš Kolumbijos universiteto Gydytojų ir chirurgų koledžo paprašė paruošti stipresnį mišinį. Dideles naujojo mišinio dozes chirurgas suleido į žaizdą ant Zolos kaklo ir kitas jo odos vietas.²⁴ Per kelias valandas radosi atsakas – raudonos dėmės. Nors Zola vis dar negalėjo kalbėti dėl gerklę blokuojančio auglio, jis dar įstengė susigūžti ir susiimti už skaudančios galvos. Šaltkrėtis ir vėmimas kalbėjo patys už save, bet maždaug iki 38 °C (101 °F) pakilusi temperatūra buvo vos puse laipsnio aukštesnė nei suleidus pirmąją Coley'io bakteriją. Vis dėlto, Coley'is tikėjo gydymo veiksmingumu ir toliau kankino savo pacientą. Po mėnesio nuolatinių injekcijų augliai ant Zolos kaklo ir gerklėje atrodė „sumažėję“, o kartais – „pastebimai sumažėję“.²⁵ Tai buvo geras ženklas, nors ir ne tokia spontaniška remisija kaip Steino atveju, apie kurią jis buvo skaitęs. Coley'io tai neatbaidė – jis buvo pasiryžęs bandyti toliau ir naudoti stipresnius preparatus. Tą 1891-ųjų vasarą gydytojas nusprendė atsisakyti net trumpų atostogų, kad galėtų likti mieste ir toliau leisti bakterinius toksinus savo pacientui. Tuo metu jo ligoninės kolega Farquharas Fergusonas per atostogas leidosi į išpūdingą kelionę ir tyrinėjo Europos kultūras. Coley'is paprašė Fergusono parvežti suvenyrą – norėjo gauti šiek tiek mirtinos infekcijos, šviežutėlės, tiesiai iš Berlyno.

Kaip Debra Jan Bibel pabrėžia savo išsamioje 1988-aisiais išleistoje knygoje „Milestones in Immunology: A Historical Exploration“, mūsų požiūrį į pasaulį dažnai lemia tai, pro kokius lęšius į jį žvelgiame. XIX a. pabaigoje biologinį požiūrį lėmė tikri naujų galingų mikroskopų lęšiai ir stulbinamas bakterijų pasaulis, kurį ši technologija staiga atvėrė žmonių akims.

Staiga paaiškėjo, kad ir ligas, ir infekcijas, ir alų kuria gyvi organizmai. Manyta, kad skirtingų tipų bakterijos gamina skirtingas nuodų ar toksinų rūšis, o organizmo atsakas – sunaikinti juos pasitelkiant tam tikrus antitoksinius, vėliau pavadintus antikūnais²⁶ (daugiau informacijos rasite Priede C.)

Šiame bakterijų amžiuje Roberto Kocho vardas, galima sakyti, tapo bendriniu žodžiu. Kochas buvo didis mirtinų toksinų kolekcininkas, la-

biausiai išgarsėjęs tuo, kad savo laboratorijoje Berlyne atrado mirtiną juodligės sukėlėją. Tik jis galėjo Coley'ui parūpinti tikrai mirtiną rožės bakterijų dozę.

Fergusonas grįžo į Niujorką spalio pradžioje ir iš Kocho laboratorijos parvežė neįprastą suvenyrą kruopščiai suvyniotuose stikliniuose buteliukuose. Kochas Coley'io nenuvylė – rožės mėginys buvo paimtas tiesiai iš lavono kelios dienos prieš atvykstant Fergusonui. Tai buvo šis tas gero, galingo ir šviežio. Coley'is nešvaistė laiko veltui. Spalio 8 d. jis vėl nuvyko pas Zolą į Žemutinį Istsaidą, pripildė švirkštą penkiais decigramais naujojo vokiško bakterinio toksino ir suleido jį tiesiai į Zolos auglį ant kaklo.

Atrodo, būtent to ir reikėjo. Zolos kūno temperatūra ėmė kilti – per valandą pasiekė 40,5 °C, o po oda injekcijos vietoje išsiplieskusi infekcija patamsėjo ir išplito į viršutines galūnes lyg liepsna, pasiglemžianti popierių.

Atrodė, kad Zola ištvermės ribos peržengtos, bet antrą karščiavimo dieną prakaituojantis, drebantįs pacientas pagaliau parodė Coley'io lauktus rezultatus. Įspūdis buvo toks, tarytum Zolos auglys fiziškai skaidytųsi – jis tirpo nuo kaklo lyg kokie siaubingi ledai. „Išskynos iš griūvančio auglio audinių tėsėsi tol, kol buvo baigtas puolimas“, – rašė Coley'is. Po dviejų savaizių jis pranešė, kad „auglys ant kaklo dingo“.

Tiesa, auglys ant Zolos tonzilės vis dar buvo, bet susitraukė tiek, kad Zola vėl galėjo valgyti, todėl greitai priaugo svorio ir įgavo jėgų. Netrukus pacientas ėmė jaustis taip gerai, kad galėjo pakilti iš lovos ir grįžti prie savo reikalų, įskaitant, kaip teigiama, paskutiniame apie jį Coley'io parašytame sakinyje, „morfino vartojimo, kurio buvo atsisakęs prieš pradėdant injekcijas“.

Coley'is apžiūrėjo Zolą po dvejų metų, o vėliau dar kartą po penkerių, ir padarė išvadą, kad vyro sveikata puiki. (Netrukus po to jis grįžo į gimtąją Italiją, kur, praėjus aštuoneriems metams nuo injekcijų kurso, mirė dėl nežinomos priežasties.) Tai, ką Coley'is stebėjo tirdamas Zolos atvejį, nebuvo tipiška reakcija, tiesą sakant, to konkretaus bakterinio „toksino“ sėkmė niekada nebuvo visiškai paaiškinta.²⁷ Bet kažkas įvyko, ir tai nebuvo burtai.

Ryšys tarp pastebėtų vadinamųjų spontaniškų vėžio remisijų po infekcijų ir už jas atsakingos sudėtingos, mikroskopinės ir dar nenusakomos imuninės biologijos mokslinio supratimo tapo vėžio imunoterapijos tyrinėtojų praeiksmu šimtus metų. Tai buvo sritis, kurioje eksperimentai ir

stebėjimai ne kartą pranoko net menkiausią supratimą apie tai, kokia neįtikėtina sudėtinga imuninė sistema arba vėžys. Dėl to vėžio imunoterapija pelnė gana natūralistinės medicinos srities šlovę – ji buvo pagrįsta mokslinėmis žiniomis bei pasakojimais apie veiksmingą vieniams, bet nepadėjusį kitiems gydymą, stebėjimais, itin sunkiai pakartojamais rezultatais, vėžį pelės organizme ar Petri lėkštelėje įveikusių imuniniu atsaku, neturėjusių jokio poveikio žmonėms. Moksliniu požiūriu visa tai buvo paslaptinga. Kaip savo 1997-aisiais išleistame imunologijos šedevre *A Commotion in the Blood* rašė Stephenas S. Hallas: „Oficialiai prasidėjo istorijos tironija, imunoterapijos priemonių palaiminimas ir prakeiksmas.“²⁸

*

Zola atvejis buvo vienkartinis, per mažai standartizuotas ir pernelyg neaiškus, kad būtų laikomas tinkamai atliktu moksliniu tyrimu ar tinkamu įrodymu. Po to Coley'is, taikydamas įvairius metodus, mėgino pakartoti savo sėkmę su kiekvienu pacientu. Darbas su mirtinomis bakterijomis leido jam persikraustyti į prestižiškesnį rajoną, į 106-ąją gatvę ir Centrinio parko vakarinę dalį bei vėdinamus gotikinius Niujorko onkologinės ligoninės²⁹ bokštus (vėliau ji buvo pervadinta Bendrąja memorialine ligonine, o šiandien žinoma kaip Memorialinis Sloan Kettering vėžio centras, arba MSKCC). Coley'is mėgino tiesiogines injekcijas, bandė įtrinti bakterijas, taikyti skarifikacijos technikas, įvairius derinius ir pakartojimus. Per trejus intensyvių tyrimų metus Coley'is pakartotinai užkrėtė 12 pacientų, sergančių įvairių rūšių onkologinėmis ligomis. Jis patyrė daugiau nesėkmių nei sėkmių.³⁰ 4 pacientams chirurgas sukėlė norimą karščiavimo reakciją,³¹ o kitų 4 pacientų atveju dar ir gautas teigiamas auglio atsakas (įskaitant Zolą). Visi pacientai, kuriems gydymas buvo sėkmingas, sirgo sarkoma. Keturi jo pacientai mirė, du iš jų – dėl Coley'io sukeltos bakterinės infekcijos. Coley'is negalėjo nuspėti, kaip konkretus pacientas sureaguos į bakterinius toksinus, kokią dozę duoti, ir dar daugiau – kam jis gali padėti, o ką gali netyčia nužudyti. Tai buvo ne tik nepriimtina, bet ir pavojinga bei neetiška situacija. Ji kėlė pavojų ne tik pacientams, bet ir paties Coley'io medicinos praktikai.³²

Užkrėsti pacientus gyvomis bakterijomis buvo per daug rizikinga, bet gydytojas ieškojo ne viso gyvo mikroskopinio padaro, o tik „toksiškų

produktų“, kurie, jo manymu, naikino auglius. Galiausiai Coley'is pradėjo rengti planą, kaip „išskirti ir panaudoti aktyvųjų mikrobo elementą“.³³

Idėja buvo paremta į serumą sutelktu tuomečių biologų požiūriu ir tuo, kad skiepijamą pacientą reikia inokuliuoti negyva bakterija arba neaktyvia jos forma.

Tą vasarą laboratorijoje buvo užauginta itin mirtina bakterijų padermė. Gyvos bakterijos buvo įkaitintos ir nužudytos,³⁴ o tada jų sultinys nukoštas per porcelianinį filtrą, kad būtų pašalintos pačios negyvos bakterijos. Manyta, kad iš kito filtro galo tekantis raudonas skystis tėra bakterijų „toksinai“. Tai privalėjo būti jie. Coley'is šio naujo viralo suleido naujai grupei pacientų, sergančių paskutine sarkomos stadija. Serumai turėjo pagėdautą poveikį – sukėlė lengvą karščiavimą, bėrimą ir šaltkrėtį, bet to nepakako.

Coley'is jautėsi įstrigęs. Jam reikėjo surasti aukso viduriuką tarp per mažo ir per didelio toksino kiekio. Ir staiga gydytojui dar kartą pasisekė. Jam svarstant šią problemą vienas prancūzų medicinos žurnalas į numerį įtraukė naują tyrimą, pateikusį jam tikslų atsakymą.³⁵

Tyrimas parodė, kad Coley'io naudojamos rožės bakterijos tapdavo daug virulentiškesnės ir gamino daug daugiau galingo toksino, jeigu buvo auginamos tame pačiame inkubatoriuje su kita bakterijos atmaina, vadinama *Bacillus prodigiosus*.³⁶ Coley'is tikėjosi, kad šis receptas pagaliau padės jam rasti kompromisą tarp mirtino ir neveiksmingo toksino. Iš tikrųjų jis aptiko tobulą bakterijų derinį, turintį sinerginį toksišką poveikį.

Kaip buvo galima spręsti iš pavadinimo, *B. prodigiosus* tikrai buvo ne paprasta maža bacila ir gamino toksinus, turinčius išskirtinį poveikį žmogaus imuninei sistemai (ši bakterija pastaruoju metu buvo vėl prisiminta ir naudojama kai kuriuose klinikiniuose vėžio tyrimuose).³⁷ Dabar gydytojui reikėjo surasti tiriamąjį asmenį, su kuriuo galėtų ją išbandyti.

1893-aisiais Coley'ui pagaliau pasitaikė tokia proga išbandyti ją su šešiolikmečiu vaikinui, kurio pilvas dėl baklažano dydžio sarkomos atrodė kaip nėščiosios. Kaip ir dauguma Coley'io tiriamųjų, Johnas Fickenas nebeturėjo ko prarasti. Milžiniškas auglys įsikverbė į jo pilvo sieną, dubenį ir šlapimo pūslę, o biopsija parodė, kad jis piktybinis.

Coley'is pradėjo atsargiai, nuo mažų naujojo toksino dozių. Fickenui nereaguojant jis kas kelias dienas ėmė jas didinti, iš pradžių puse kubinio

centimetro, vėliau ir daugiau. Galiausiai jaunuoliui pasireiškė klasikinė reakcija, kurią Coley'is pastebėjo naudodamas ankstesnius toksinus – „šv. Antano liepsna“.

Gydymas buvo pradėtas sausio 24 d. ir truko dešimt savaitių. Gegužės 13 d. Coley'ui nutraukus injekcijas, auglio masė buvo sumažėjusi apie 80 %. Po mėnesio jo nebesimatė plika akimi, bet jis vis dar buvo užčiuopiamas. Praėjus kelioms savaitėms Coley'is išsiuntė vaikiną namo. Fickenas jautėsi gerai, atrodė normaliai ir, negana to, kad auglys išnyko, dar ir priaugo svorio.

Žinoma, galiausiai Fickenas mirė – sulaukusį keturiasdešimt septynerių jį ištiko infarktas metro vagone Didžiojoje centrinėje stotyje. Coley'io bakterijų mišinys, vėliau užpatentuotas kaip Coley'io toksinai („Coley's Toxins“), išgydė Fickeno vėžį, bent jau papildomiems trisdešimt vieniems gyvenimo metams.

*

Coley'is savo straipsnius skelbė įprastuose medicinos žurnaluose, bet 1895-aisiais iš džiaugsmo, o gal nekantrumo, parašė knygėlę apie atrastą sarkomos gydymą ir nunešė ją leidėjams „Trow Directory, Printing and Bookbinding Company“ Rytų 12-ojoje gatvėje. Šią knygėlę iš dalies sudarė akademiniai medicininiai straipsniai, iš dalies – pacientų istorijos, ji buvo tokio pat dydžio kaip religinis pamfletas ar vadovas po muziejų. (Toks leidinio formatas vis dar yra neoficialus trumpųjų rezidentų vadovų standartas, nes puikiai telpa į baltojo chalato kišenę.)

„Suprantu, jog neoperuotinių auglių gydymas yra nuvalkiota tema, – pradėjo savo traktatą Coley'is, – bet, turint omenyje, kad šioje srityje nepadaryta beveik jokia pažanga nuo pat pirmojo žinomo ligos atvejo, esu įsitikinęs, kad man nereikia atsiprašinėti, jei galiu parodyti, kad žengėme bent žingsnį į priekį.“³⁸

Tiesą sakant, Coley'is buvo įsitikinęs, kad tai ne žingsnis, o visas šuolis.

„1894 m. gegužės 31 d. paskutiniame Amerikos chirurgijos asociacijos susirinkime Vašingtone buvo pateikta išsami ataskaita apie rezultatus, gautus per pastaruosius trejus metus toksiniais gydant 35 neoperuotinus auglius, – rašė Coley'is, – todėl čia apie juos bus tik trumpai užsiminta.“

Tada Coley'is pasidalijo savo firminiu namuose pagaminamo toksiško viralo receptu.

Receptui reikėjo svoro liesos kapotos mėsos, kurią būtina palaikyti per naktį užpylus maždaug 1 000 cm³ (apie 1 litrą) vandens. Ryte mėsą reikia išimti, o skystį panaudoti sultiniui – mėsos skystį perkošti per audinį, užvirti ir dar kartą perkošti. Tada reikia įberti druskos ir peptono (baltymo, fermentiniu būdu iš dalies suskaidyto į trumpesnes aminorūgštis, kad paprastesnės bakterijos galėtų jį suvirškinti – iš esmės tai mikrobus maistas). Po to, skystį dar kartą nukošus per audinį ir užvirinus, bus gautas skaidrus sultinys. Galiausiai reikia įdėti mirtinų bakterijų, ir mišinys bus paruoštas tarnauti žmonijai.

Per Coley'io gyvenimą buvo naudotos bent penkiolika šio mokslininko toksinų versijų. („Parke Davis“ gamino plačiausiai naudojamą komercinę versiją; Mayo klinika pagamino kitą variantą savo pacientams ir naudojo jį dar ilgai po to, kai kitos gydymo įstaigos to atsisakė.) Pasitelkdamas imunoterapiją, Coley'is iš tiesų sukūrė kai kuriais atvejais veiksmingą vaistą nuo vėžio, tačiau tuo metu jis to nesuvokė.³⁹ Jei rezultatai būtų buvę panaudoti tolesniam sistemingam reiškinio tyrinėjimui, Coley'io pasiekimai galėjo tapti proveržiu ir postūmiu suprasti pagrindinius tokio gydymo mokslinius principus. Tačiau atsitiko priešingai – Coley'io rezultatai šimtmėčiu aplenkė bet koki mokslą, kuris būtų galėjęs juos paaiškinti, todėl dažnai buvo laikomi apgaule.

Coley'is turėjo teoriją, kuriomis bandė paaiškinti veikliąsias medžiagas. Bet jis iš tiesų nesuprato imuninės sistemos veikimo ar vėžio kilmės, neturėjo supratimo apie genus, mutacijas, antigenus ar biologiją, kurio reikėjo norint jo stebėjimo rezultatus sujungti su nors šio laikais tokiais moksliniais principais. Tuo metu dar nebuvo atrasti mechanizmai, leidžiantys imuninės sistemos ląstelėms atpažinti vėžį, nebuvo atrastos net ir imuninės ląstelės. Vis dėlto, per ateinančius keturiasdešimt metų Coley'is savo toksiniais ir toliau gydė šimtus pacientų.

Naujesni moksliniai tokių gydymų veiksmingumo vertinimai skirtingi – viename iš jų, atliktame Coley'io dukters, peržiūrėti daugiau nei tūkstantis Coley'io pacientų įrašų ir rasta apie penkis šimtus remisijos atvejų; XX a. septintajame dešimtmetyje atliktame tyrime dvidešimt iš devyniasdešimt trijų pacientų parodė panašius į Zolos rezultatus.⁴⁰ Skaiciai labai

skiriasi ir didžioji dalis metodologijos abejotina, bet, skaitant visas akademines analizes ir peržiūrint naujesnius eksperimentus, išpūdis panašus. Coley'is nebuvo koks šundaktaris.

Atrodė, kad jo sėkmės paslaptis buvo atidus paciento karščiavimo reguliavimas – sudėtingas ir individualus procesas. Šis veiksnys ir didžiulė tikslų receptų bei kitiems gydytojams prieinamų toksinų stiprumo įvairovė lėmė, kad Coley'io rezultatus buvo sunku pakartoti. Bet tai nekeičia bendro sutarimo, jog Coley'io rankose toksinai kartais veikė, ir kartais veikė gerai.⁴¹ Dabar manoma, kad šie vaistai kažkokiu būdu sukėlė arba išlaisvino prislopintą imuninį atsaką.

Tačiau kaip vaistai Coley'io toksinai ilgai neišsilaikė.⁴² „Parke Davis“ nutraukė jų gamybą 1952 m. 1963 m. Maisto ir vaistų administracija nebepripažino Coley'io toksinų kaip patvirtintos vėžio terapijos.⁴³ Galutinis smūgis Coley'io imunoterapijos vizijai suduotas praėjus dar dvejiems metams, kai Amerikos vėžio draugija įtraukė jo preparatus į „Neįrodytų vėžio gydymo metodų“ sąrašą. Kitais žodžiais tariant tai galėjo būti „šundaktarių metodų sąrašas“.

Tiesa, praėjus dešimčiai metų, Amerikos vėžio draugija apsigalvojo ir pašalino Coley'io toksinus iš šio gėdingo sąrašo, bet žala jau buvo padaryta.⁴⁴ Šis pašalinimas sulaukė mažiau dėmesio nei pradinė nešlovė. Coley'io vardas, jei jį apskritai kas nors žinojo, buvo siejamas su absurdiškais stebuklingais mediciniais teiginiais apie radiaciją iš skalavimo skysčio ir patentuotų vaistų dujinių lempų eros. Kiekviena jo idėja apie galimą imuninės sistemos ir vėžio sąveiką dabar atrodė kaip kliedesys ar apgaulė.

Idėjos gali būti galingos ir plisti kaip miško gaisras. Kita vertus, jos gali būti ir užpūstos kaip žvakės. Idėjai pamiršti pakanka vienos pasikeitusios kartos. Visa karta tyrinėtojų, mokslininkų ir gydytojų mokėsi nieko negirdėję apie Coley'ių ir jo sėkmingą, nors ir paslaptinę, idėją, kad imuninė sistema geba kovoti su vėžiu ir nuo jo apsaugoti. Taigi trisdešimt metų onkologai faktiškai nieko nežinojo apie šį gydytoją ir jo metodus, o, tie, kurie žinojo, pasak Hallo, priskyrė jo atradimus prie tokių nevienareikšmių gydymo metodų kaip krebiozenas, laetrilis, amalas ir organinės dėžės.⁴⁵ Geri onkologai linko prie modernesnių ir daugiau žadančių mokslinių metodų, pavyzdžiui, spindulinio gydymo bei chemoterapijos ir mokė jaunesniąją

kartą elgtis taip pat. Protingi, moksliškai mąstantys jaunuoliai, sulaukę pilnametystės XX a. 9-ajame ar 10-ajame dešimtmetyje, buvo raginami nepasitikėti Coley'io idėjomis.

Jeigu ne Coley'io dukters Helenos pastangos, jo palikimas būtų miręs kartu su juo. Helena Coley Nauts vykdavo su tėvu į daugelį jo paskaitų, ji matė, ir kaip jis tapo turtingas bei žymus, ir kaip jo šlovė galiausiai išblėso. Nauts suprato savo tėvo darbą ne blogiau už jį patį ir taip padėjo perteikti jo idėjas savo kartai.

Tėvo gyvenimo saulėlydyje Helena stebėjo, kaip jis konferencijose stengėsi atremti išpuolius tiek prieš savo tyrimus, tiek prieš savo asmenį. Aršiausiai gydytoją puolė Memorialinė Sloan Kettering ligoninė – vėžio centras, kurį Coley'is padėjo įkurti ir kur jo vėžio gydymo metodas pirmiausia buvo pakeistas spinduline terapija, kuri laikyta modernesne ir buvo geriau pagrįsta kiekybiškai įvertinamais mokslinių tyrimų rezultatais. Prie to prisidėjo ir ta aplinkybė, kad nors spindulinei terapijai reikalingo radžio ištekliai buvo vieni menkiausių žemėje, tuomečiam svarbiausiam ligoninės rėmėjui priklausė kasykla, iš kurios Memorialinei ligoninei ir jos charizmatiškajam ir galingajam vadovui dr. Jamesui Ewingui buvo tiekiami reikalingi jo kiekiai. Sakoma, kad Memorialinės ligoninės 8 g radžio sudarė pirmieji Marijos Kiuri ištekliai ir tai buvo didžioji dalis žinomų radžio išteklių visoje planetoje.

Nors pradžioje Ewingas ir Coley'is kartu pavertė Memorialinę ligoninę svarbiausiu vėžio tyrimų centru pasaulyje,⁴⁶ galiausiai Ewingas tapo Coley'io viršininku ir didžiausiu kritiku. Jis viešai paskelbė, kad Coley'io toksinai yra apgaulė, skirta tik pasipelnyti. Netrukus kiekvienas pacientas, atvykęs į Memorialinę ligoninę dėl kaulų problemų, gaudavo visą dozę išskirtinės Ewingo spindulinės terapijos. Be abejonės, tokio gydymo rezultatai buvo siaubingi – nė vienas ligonis neišgyveno.

Coley'is paprašė atlikti savo toksinų vakcinos, kaip ji anuomet vadinta, penkerių metų trukmės tyrimą, kad galėtų įvertinti jos veiksmingumą kovojant su kaulų vėžiu, pavyzdžiui, sarkoma. Coley'is teigė neturintis jokių statistinių duomenų, patvirtinančių savo gydymo veiksmingumą, bet jų neturėjo ir spindulinės terapijos bei amputacijos šalininkai. Kita vertus, Coley'is galėjo pasigirti išgyvenusiais pacientais, o spindulinės terapijos šalininkai negalėjo nė to.

Deja, Coley'is taip ir negavo progos atlikti penkerių metų stebėsenos tyrimą: jis mirė po metų nuo prašymo pateikimo. Bet jo duktė niekada to nepamiršo. 1938-aisiais ji nuvyko į šeimos užmiesčio rezidenciją Šarone, Konektikute, ir joje rado visus savo tėvo dokumentus (apie penkiolika tūkstančių), surištus ir sukrautus sodybos pakraštyje esančioje daržinėje. Taigi Coley'is turėjo duomenų, jie tiesiog nebuvo sutvarkyti.

Nenuilstamai dirbdama (ir gavusi dalinį finansavimą iš Nelsono Rockefellerio – savo tėvo rėmėjo ir Besės Dashiell sielos draugo Johno D. Rockefellerio jaunesniojo sūnaus bei paveldėtojo), Nauts sutvarkė daugybę savo tėvo stebėjimų, susirašinėjimų ir užrašų taip, kad jie būtų tinkamai mokliškai pateikti. Nors Helena buvo baigusi tik vidurinę mokyklą, tačiau ji visą gyvenimą mokėsi iš patyrusio gydytojo ir praleido tūkstančius valandų atidžiai studijuodama dokumentus, taigi buvo pasiruošusi įtikinti bet ką, kas tik norėjo klausytis, kad jos tėvo metodas „naudoti bakterinius produktus piktybinėms ligoms gydyti“ bent jau vertas rimtesnių tyrimų.

Viljamas Coley'is tikėjo, kad jo bakterijų toksinai veikia vėžį kaip nuodas, lyg natūrali chemoterapija. XX a. penktajame dešimtmetyje, po Ewingo mirties, Memorialinė ligoninė vėžiui gydyti vietoj radžio pradėjo naudoti cheminius vaistus – chemoterapiją. Nauts tikėjosi tęsti tėvo darbą su naujuoju ligoninės direktoriumi – žymiu gydytoju dr. Corneliusu Rhoadsu. Šis gydytojas Antrojo pasaulinio karo metais vadovavo moksliniams tyrimams JAV ginkluotųjų pajėgų cheminio karo tarnyboje – ten pat, kur buvo atrasta, kad cheminė medžiaga garstyčių dujos gali kovoti su vėžiu. Taigi Rhoadsas tapo karščiausiu chemoterapijos šalininku ir padėjo įtvirtinti vėžio gydymą, kuris iki šių dienų laikomas standartiniu. Coley'io toksinai jam buvo neįdomūs. Nauts neturėjo oficialaus medicininio išsilavinimo ir negalėjo paaiškinti, kodėl jos tėvo sukurti vaistai veikia. Bet ji turėjo jo surinktus duomenis ir veikimo mechanizmą paaiškinančią teoriją.

Moteris teigė, kad Coley'io toksinai visai ne toksinai – jie buvo stimulatoriai. Šie vaistai tiesiogiai neveikė auglių, o kažkokiu būdu „stimuliavo retikulo-endotelio sistemą“⁴⁷ (ji kalbėjo apie sistemą, kurią šiais laikais vadiname imunine). Iš esmės ji buvo teisi, bet Rhoadso tai vis tiek nesudomino.⁴⁸

Galiausiai 1953 m. Nauts dar kartą kreipėsi į buvusio savo tėvo rėmėjo sūnų Nelsoną Rockefellerį. Jo tėvo istorija apie draugystę su „sielos seseri-

mi“ Bese Dashiell ir širdgėlą ją praradus įkvėpė jį paskirti savo gyvenimą su vėžiu susijusiai filantropinei veiklai, remti Williamo Coley’io tyrimus, įkurti Rockefellerio universitetą ir padėti Coley’iui bei Ewingui finansuoti pirmąją onkologinę ligoninę šalyje. Jaunasis Rockefelleris skyrė Nauts 2 000 JAV dol. dotaciją, šiuos pinigus ji su savo partneriu Oliveriu R. Grace’u vyresnioju panaudojo įkurti organizaciją, kuria pasitelkdama tikėjosi neleisti savo tėvo idėjoms nugrimzti į užmarštį ir padėti kitiems panašių tikslų siekiantiems mokslininkams. Ši organizacija – Vėžio tyrimų institutas – įsikūrė Brodvėje, Žemutiniame Manhatane. Ten ji veikia iki šiol.

Veiklos pradžioje Vėžio tyrimų institutas užsiėmė tik vėžio imunoterapijos idėjų propagavimu. Daugelį metų instituto įkūrėjai nesulaukė nė vieno skambučio.

TREČIAS SKYRIUS

VILTIES ŽIBURĖLIAI

Kraujas – tai ypatingos sultys.

– Gėtė

Žvelgiant atgal tiesiog neįmanoma nesistebėti, kiek daug nežinojome apie savo kūnus ir kaip neseniai išsiaiškinome vienus ar kitus dalykus. Net tada, kai žmonija jau neblogai pažino Saulės sistemą ir netgi Mėnulio uolienų sandarą, beveik neišmanėme apie tai, kas teka mūsų pačių gyslomis.

Imunobiologijos tyrimai buvo pradėti išradus mikroskopą, o naudodamiesi porcelianiniu filtru biologai iš kraujo išskyrė daugybę įvairiausių rūšių ląstelių. Vienos jų buvo raudonos, ir netrukus buvo nustatyta, kad būtent šios ląstelės po visą organizmą išnešioja deguonį. Neraudonos ląstelės buvo pavadintos „baltaisiais kraujo kūneliais“ (panašiai neraudonas vynas vadinamas baltuoju vynu), arba leukocitais. (Šis terminas kilęs iš graikų kalbos, kurioje *leuk* reiškia „baltas“, o *cyt* – ląstelė.) Dar ir dabar ši sąvoka apibūdina bet kurią imuninei sistemai priklausančią ląstelę.

Iš pradžių manyta, kad visos imuninė sistema sudarančios ląstelės vienodos. Kad įsitikintume, jog mūsų kraujas iš tiesų yra egzotiška ekosistema, arba asmeninės gynybos komanda, kurią sudaro subtiliais, bet

glaudžiais ryšiais susijungę specializuoti žaidėjai, paprasto mikroskopo nepakako.

Pirmąją imuninio atsako aspektą, kurį suvokė jau XIX a. biologai, sudaro pati seniausia (net 500 milijonų metų!) ir primityviausia organizmo gynybos sistema, kurią vadiname įgytu imunitetu.¹ Ši įgyta imuninė sistema yra charizmatiška ir apgaulingai paprasta. Ją sudarančios ląstelės pakankamai didelės, taigi per mikroskopą galima įžvelgti, kaip jos juda ir maitinasi. Įgytą imuninę sistemą sudaro amebas primenančios ląstelės, gebančios prasisprausti pro kitas ląsteles ir patruluoti po visą mūsų organizmo teritoriją (įskaitant vidinį ir išorinį, mūsų organizmo paviršius dvigubai didesnis už teniso aikštelę), dairydamosi įsibrovėlių, kuriuos galėtų nužudyti.

Čia reikėtų paminėti mažus gudragalvius patruliukus, vadinamus *dendritinėmis ląstelėmis* (kol kas tiesiog įsiminkite šį pavadinimą), ir panašius, bet didesnius minkštakūnius veikėjus, vadinamus *makrofagais* („rajūnais“). Jie, be kita ko, yra imuninės sistemos šiukšlių surinkėjai. Makrofagai maitinasi daugiausia atgyvenusiomis organizmo ląstelėmis, t. y. įprastomis ląstelėmis, kurios jau baigė tarnybą organizme ir nuolankiai susinaikina. Be to, makrofagai nespjauna ir į „blogiukus“, nes turi įgimtą gebėjimą aptikti paprastus užpuolikus. Tokios svetimos, arba organizmui nepriklausančios, ląstelės atpažįstamos todėl, kad kitaip atrodo, t. y. skiriasi jų paviršiaus baltymų cheminiai „pirštų atspaudai“. Aptiktas tokias svetimas ląsteles makrofagai čiumpa ir praryja. Be to, rajūnai išsaugo mažus sunaikintų įsibrovėlių ląstelių gabalėlius ir taip apie jas praneša likusiai imuninei sistemai. (Beje, mokslininkai neseniai sužinojo, kad kai kurios įgytos imuninės sistemos ląstelės yra ne tik rajūnės ir žudikės – panašu, kad jos gali būti didesnės imuninės sistemos smegenys.)

Įgytos imuninės sistemos ląstelės geba atpažinti įprastus organizmo nedraugus – bakterijas, virusus, grybelius ir parazitus, kurie išsivystė šalia mūsų ir sudaro didžiąją dalį mūsų organizmo priešų.

Be to, jei kur nors pasirodo vienas įsibrovėlis, jų gali atsirasti ir daugiau, todėl įgytos imuninės sistemos ląstelės geba pasikviesti pastiprinimą. Toks pagalbos šauksmas yra cheminis, o jį skleisdžia į hormonus panašūs baltymai, vadinami citokinais. Daugelis citokinų veikia panašiai kaip apie nelaimę pranešantys švyturėliai, o kad signalai netaptų pernelyg stiprūs,

jų veikimo intervalas ir gyvavimo trukmė riboti. *Citokinai* gali būti įvairių „skonių“ – taip jie perteikia skirtingas žinutes, o kiekvienas toks pranešimas pradeda įmantrų organizmo grandininės reakcijos šokį, kurio rezultatas – stebėtinai sudėtingas cheminės informacijos perdavimas. Citokinai gali pareikalausiti geresnio aprūpinimo krauju ir padidinti mažųjų kraujagyslių (kapiliarų) pralaidumą, kad skysčiai ir pastiprinimas galėtų greitai skverbtis pro tarpus (ši procesą vadiname uždegimu), ir netgi skatinti vietinius nervus siųsti papildomus *skausmo* signalus. Nenuostabu – juk skausmas paskatina jus skirti problemai daugiau dėmesio ir galbūt ilgam įsiminti, ko reikėtų vengti.

Panašiai veikia praktiškai visų gyvų žemės organizmų imuninės sistemos. Jos puikiai atpažįsta ir sunaikina įprastus įtariamus ligų sukėlėjus, tvirtai ir greitai pasipriešindamos bet kokiems įsibrovėliams taip, kad vos per kelias dienas šių dažniausiai nelieka nė kvapo.

Žemės gyvybės medyje visai neseniai pasirodę padarai, turintys sturburą bei žandikaulius (tarp jų esame ir mes), gebėjo išsiugdyti ir kitokias imuniteto armijos pajėgas, mokančias prisitaikyti prie naujų priešininkų. Tokia įgyta imuninė sistema pajėgi atpažinti, įveikti ir įsiminti *neįprastus* įtariamuosius: įsibrovėlius, su kuriais organizmas anksčiau niekada nebuvo susidūręs.

Pagrindiniai šios prisitaikančios imuninės sistemos kovotojai yra dvi skirtingos ląstelių rūšys, kurios keliauja po mūsų kraują apsiginklavusios skirtingais ginklais.² Tai – B ir T ląstelės.

Ligos vystosi ir prisitaiko, be to, gamtoje jų atsiranda vis naujų ir naujų. B ir T ląstelės priklauso sistemai, kuri prisitaiko siekdama joms pasipriešinti. Nors būtent T ląstelės organizme kovoja su vėžiu, kalbant apie vėžio imunoterapijos istoriją, svarbus vaidmuo tenka ir B, ir T ląstelėms.

*

Sėkmingiausia imunoterapijos forma yra vakcinos, kurias žmonija naudoja jau šimtus metų, o biologinis jų mechanizmas priklauso nuo įgytosios imuninės sistemos. Vakcinoje esantis nekenksmingas ligos sukėlėjo pavyzdys „moko“ imuninę sistemą atpažinti tikrąjį priešą, su kuriuo jai gali tekti susidurti vėliau. Taigi skiepijimas paragina imuninę sistemą telkti jėgas prieš bet ką, kas gali panėšėti į vakcinoje buvusį ligos sukėlėjo pavyzdį.

Jeigu vėliau į organizmą bandys prasiskverbti tikra liga, imuninė armija jau bus pasirengusi su ja susigrumti.³

Ir B, ir T ląstelės susijusios su imuniteto formavimusi. Pirmosios buvo aptiktos B ląstelės, taigi pradėsime nuo jų.

Minėtos ląstelės pirmiausia susiformuoja iš mūsų kaulų čiulpuose esančių kamieninių ląstelių, o tada patenka į kraują. B ląstelės⁴ taiko unikalų kovos su ligų sukėlėjais būdą – jos tiesiogiai nenaikina priešišių ląstelių. Atvirkščiai, B ląstelės veikia tarsi gamyklos, stampuojančios antikūnus – lipnias Y formos molekules, kurios sugriebia svetimą, arba organizmui nepriklausančią, ląstelę ir paženklina jas mirčiai.

Antikūnai iš pradžių buvo vadinami antitoksinais, nes buvo manoma, kad jie kraujyje neutralizuoja toksinus, veikdami tarsi mažytės dozės pritaikytų priešnuodžių, atitinkančių nuodingas ligos molekules lyg raktas spyną, ir po viena jas sunaikindami.

Taigi B ląstelės (ir T ląstelės) turi būti pasirengusios atpažinti viską, kas nepriklauso organizmui. Tai įmanoma todėl, kad svetimą arba ligos pažeistą ląstelę skiriasi nuo normalių organizmo ląstelių, o atidi imuninė sistema geba išvelgti šį skirtumą. Beje, skirtumai egzistuoja paviršiuje – skiriasi tokių ląstelių išorė. Svetimų arba ligos pažeistų ląstelių paviršiuje yra pašalinių baltymų, kurie yra skiriamasis blogosios ląstelės „piršto atspaudas“. Tokie signaliniai „pirštų atspaudai“, esantys svetimų ląstelių paviršiuje ir sudaryti iš svetimų baltymų, vadinami *antigenais*.

Antikūnus, galinčius atpažinti antigenų „pirštų atspaudus“ net tada, kai grėsmė nežinoma, B ląstelės sukuria pasitelkdamos sudėtingą atsitiktinį genetinio suderinimo procesą, kuris leidžia sudaryti net 100 milijonų skirtingų antikūnų variantų. Šios įvairovės pakanka, kad bent vienas iš jų atitiktų kurį nors iš milijonų galimų svetimų antigenų baltymų variantų. Kiekviena B ląstelė gamina antikūnus, atitinkančius atsitiktinį antigeno tipą. Tai tarsi kokie „loterijos bilietai“, leidžiantys atpažinti atsitiktinius klajūnus. Kiekvieną galimą svetimą derinį atitinka viena ar kita B ląstelė, o imuniniam atsakui sužadinti pakanka, kad svetimą antigeną atpažintų vienetelis antikūnas.

Štai kaip tai veikia.

Apskaičiuota, kad jūsų kraujyje yra maždaug 3 mlrd. B ląstelių, ir kiekviena jų padengta lipniais antikūnais, skirtais atpažinti ligų antigenus,

kurių greičiausiai niekada neteks sutikti ir kurie galbūt apskritai neegzistuoja.⁵ Didžiąją savo trumpo gyvenimo dalį B ląstelės praleidžia tiesiog plūduriuodamos, kol vienai ar kitai iš jų nusišypso laimė aptikti derantį unikalų patogeno antigeną (pavyzdžiui, nepažįstamą bakteriją, virusą, grybelį ar parazitą).

Jeigu aptiktas antigenas tiksliai sutampa su unikaliais konkrečios B ląstelės antikūnų receptoriais (kurie kyšo iš B ląstelės kaip gvazdikėliai iš kalėdinio kumpio), ši B ląstelė pradeda veikti ir klonuoja pati save – gimsta identiška „dukterinė“ ląstelė, turinti lygiai tokį patį „teisingą“ antikūną.

Per dvylika valandų B ląstelė gali „pagimdyti“ dvidešimt tūkstančių savo klonų, o šis procesas tęsiasi savaitę. Be to, kiekvienas naujas B ląstelių klonų armijos karys taip pat tampa nauju fabriku, gaminančiu būtent prieš ligos sukėlėją nukreiptus antikūnus.

Ir štai pagaliau metas pradėti puolimą. B ląstelės paviršiuje esantys antikūnai skrieja prieš link tarsi lipnios raketos, per sekundę jų paleidžiama du tūkstančiai. Kiekviena tokia antikūnų raketa nukreipta į vienintelį taikinį – unikalius svetimųjų ląstelių antigenus. Jos nemato nieko kito. Taigi antikūnai skrenda ir prilimpa prie antigenų lyg varnalėšų kibiai prie šuns kailio. Tokia ataka ne tik sutrikdo ligos ląstelę, bet ir veikia kaip neoninis signalas, kuris atkreipia klaidžiojančių minkštakūnių makrofagų dėmesį nurodydamas, kad čia yra maisto. Antikūnai gali prilipti ir prie makrofagų, traukdami juos prie maisto. Be to, panašu, kad antikūnai žadina mažųjų gamtos šiukšlių rinkėjų apetitą (šis procesas vadinamas *opsonizacija* – tai iš vokiečių kalbos kilusi sąvoka, kuri reiškia „pasiruošti valgyti“). Taip svetimasis įsibrovėlis aplipdomas, o vėliau – praryjamas.

Tokia nepaprastai elegantiška ir sudėtinga gynyba padeda organizmui maždaug per savaitę įveikti naują ligą. Grėsmei pasitraukus, didžioji B ląstelių armijos dalis taip pat miršta, tačiau lieka nedidelis pulkas, kuris atsimena, kas įvyko, ir yra pasirengęs prireikus vėl kilti į kovą.

Tai vadinama imunitetu.

*

Žvelgiant per optinį mikroskopą B ir T ląstelės atrodo beveik identiškos (dėl šios priežasties didžiąją XX amžiaus dalį apie T ląsteles nieko nežino-

jome). Panašiai kaip ir B ląstelės, T ląstelės atpažįsta svetimą antigeną ir surenka savo klonų armiją, kad galėtų jį pulti, tačiau ligos pažeistas ląstelės jos atpažįsta ir naikina visiškai kitaip.

Galiausiai biologai suprato, kad baltieji kraujo kūneliai, per mikroskopą atrodantys tokie panašūs, iš tiesų nėra tapatūs ir veikia skirtingai. XX a. šeštajame dešimtmetyje pastebėta, jog kai kurie maži limfocitai (imuninės ląstelės) per žmogaus kūną keliauja kitaip.

Jau buvo žinoma, kad B ląstelės atsiranda kaulų čiulpuose, kurį laiką cirkuliuoja kraujyje, o vėliau miršta. Tačiau tiriant paaiškėjo, kad kai kurios B ląstelės kažkodėl nukeliauja į paslaptinę drugelio formos liauką, esančią žmonėms tiesiai už krūtinkaulio (ir vadinamą užkrūčio liauka), o dar daugiau šių ląstelių iš užkrūčio liaukos patenka į kraują. Keisčiausia buvo tai, kad ląstelių iš liaukos išsiskirdavo daugiau, negu į ją patekdavo. Naujų ląstelių skaičius net keturis kartus viršijo visų B ląstelių skaičių, ir vis dėlto bendras limfocitų skaičius organizme likdavo pastovus. Kurgi šios ląstelės nukeliauja? Išnykstančių limfocitų paslaptis atskleista tik 1968 m.: atliekant bandymą pavyko juos susekti ir išsiaiškinti, jog keistos B ląstelės primenančios ląstelės, kurios į kraują pateko iš užkrūčio liaukos, vėliau į tą liauką ir grįžo. Be to, daugelis į šią liauką patekusių ląstelių jos nebepalikdavo. Atrodė, lyg šioje keistoje liaukoje jos būtų gaminamos, vėliau perdirbamos, o galbūt net pakeičiamos.⁶

Tyrimai taip pat atskleidė, kad per užkrūčio liauką pereinantys limfocitai iš tiesų labai skiriasi nuo pažįstamų B ląstelių. Susidarė įspūdis, kad tik šios ląstelės lemia kai kuriuos konkrečius imuninio atsako aspektus, pavyzdžiui, persodintų organų atmetimą.

Be kita ko, šie stebėjimai prieštaravo ankstesniam biologiniam modeliui, pagal kurį visos B ląstelės susidaro kaulų čiulpuose. Taigi kilo klausimas, ar užkrūčio liaukoje susidaro kitokio tipo limfocitai? Ar su įgytuuoju imunitetu susiję baltieji kraujo kūneliai nėra B ląstelės? Jeigu taip, kaip pavadinti užkrūčio liaukoje susiformavusias ląsteles?

Šis klausimas sukėlė stebėtinai daug ginčų. Jaunas mokslininkas vardu J. F. A. P. Mileris, 1968 m. imunologijos konferencijoje pasiūlęs kolegoms apsvarstyti mintį, jog galbūt egzistuoja du skirtingi limfocitų tipai – kaulų čiulpuose susidarančios B ląstelės, kuriose formuojasi antikūnai, ir iš užkrūčio liaukos išsiskiriančios T ląstelės, kurios veikia kažkaip kitaip,

sulaukė viešos pastabos, kad B ir T yra pirmoji ir paskutinė garsiai neminėtinio žodžio *bullshit* (mėšlas) raidės.⁷

Visgi Mileris pasirodė esąs teisus, ir jau 1970 m. buvo visuotinai pripažįstama, kad T limfocitai, arba T ląstelės, skiriasi nuo antikūnus gaminančių B ląstelių.

Dar po penkerių metų, supratęs, kad yra ir keletas skirtingų T ląstelių tipų, vaizdas tapo sudėtingesnis (arba aiškesnis – nelygu požiūris).

Imunologai išskyrė du pagrindinius potipius, kurie žymimi CD8 ir CD4, bet dažniau vadinami ląstelėmis žudikėmis ir ląstelėmis pagalbininkėmis.⁸ *T ląstelės žudikės* yra į tikslą nusitaikiusios imuninės komandos smogikės, o *T ląstelės pagalbininkės* veikia kaip pagrindinės puolėjos – padeda koordinuoti platesnio masto imuninį atsaką skleidamos sudėtingą cheminių signalų rinkinį, arba citokinus.⁹

*

Galiausiai mokslininkams prieš akis ėmė vertis bendras imuninės sistemos vaizdas. T ląstelės buvo trūkstama šios dėlionės detalė. Jas atradus buvo galima pateikti veiksmingą iki tol stebėtų organizmo reakcijų į ligą paaiškinimą.

Taigi visas vyksta štai taip: įgytos imuninės sistemos ląstelės greitai reaguoja į įprastus ir gerai pažįstamus įsibrovėlius, tad priešui įveikti jų pastangų dažnai ir pakanka. Kartais įsibrovėlius jos sulaiko pasitelkusios pastiprinimą. Visgi kartkartėmis įsibrovėliai neatpažįstami, todėl reikalingas adaptyvus atsakas.

Tokiu atveju į gynybą įsitraukia įgytos imuninės sistemos B ir T ląstelės, kurios atsakydamos ima klonuoti milijardus savo kopijų – visos jos identiškos tai laimingajai ląstelei, kuriai pavyko atpažinti svetimą antigeną. Šis procesas užtrunka nuo penkių iki septynių dienų.

Kartais gynyba yra komandinė. B ląstelių antikūnai užklumpa tokius blogiukus kaip bakterijos ir virusai, kurie į kraują patenka pro odos ar gleivinės epidermio sluoksnius – limfocitai apraizgo įsibrovėlius panašiai kaip Žmogus voras, kad juos vėliau būtų galima sunaikinti. Trumpai tariant, priešai surišami ir paženklinami, o tada juos sudoroja makrofagai.

Vis dėlto B ląstelės ne visada sugeba laiku sustabdyti įsibrovėlius. Kartais ligos sukėlėjai pralaužia gynėjų gretas ir užkrečia organizmo ląsteles.

Virusai į ląsteles įterpia savo DNR. Kai įsibrovėlis jau ląstelėje, B limfocitai nebegali jo sustabdyti naudodami antikūnus. Galiausiai tokia užkrėsta organizmo ląstelė tampa naujų virusų gamykla, ir liga įsisiūbuoja. Norint to išvengti ir apsaugoti organizmą, užkrėstą ląstelę būtina nužudyti.

Viruso užkrėsta normali organizmo ląstelė pasikeičia. Jos paviršiuje atsiranda kitokių baltymų, taigi ląstelė ima panėšėti į svetimą.

Būtent T ląstelės privalo atpažinti naujus svetimus paties organizmo ląstelės antigenus ir nužudyti šią ląstelę, kuri kitu atveju būtų artima ir pažįstama. Atpažinti pažeistą paties organizmo ląstelę, užrakinti joje esantį svetimą antigeną ir sunaikinti tą ląstelę ir yra T limfocitų pareiga.

Įveikusi užpuolikus didžioji klonų armijos dalis taip pat išmiršta, tačiau keli iš jų lieka ir viską prisimena. Jeigu priešas vėl pasirodytų, klonuoti naujai armijai ir suburti reikiamą gynybą nebereikėtų visos savaitės. Organizmas jau būtų pasirengęs.

Tai ir yra imunitetas.

Šis poveikslas nevisiškai išsamus (iš tiesų jis daug sudėtingesnis ir įdomesnis – tai ištisa egzotiška koralinių rifų sistema, šioje knygoje aprašyta kaip akvariumas). Tačiau mokslininkams, bandantiems išsiaiškinti, kaip veikia imuninė sistema, naujasis B ir T ląstelių modelis sutapo su tuo, ką jie matė stebėdami organizmo kovą su praktiškai kiekviena liga. Beveik su kiekviena liga, išskyrus vieną siaubingą, gluminančią išimtį.

*

Vėžys buvo visiškai kitoks. Vėžinė ląstelė – tai pažeista organizmo ląstelė, kurios nebegalima vadinti nuosava ląstele, tik ne užkrėsta, bet mutavusi. Taigi atrodė, kad T ląstelės nesugeba tokių mutantų atpažinti.

Daugelis mokslininkų manė, jog taip yra todėl, kad vėžinės ląstelės pernelyg panašios į įprastas organizmo ląsteles, todėl imuninė sistema nelaiko jų įsibrovėlėmis. Tokio įsitikinimo apie vėžį ir imuninę sistemą laikėsi dauguma vėžio tyrėjų, dauguma onkologų ir dauguma imunologų, ir jis gana tiksliai sutapo su didele dalimi šios ligos stebėjimų. Imuninė sistema vėžio nepuola. Kitaip tariant, kol neaptiktas vėžys nepažeidžia gyvybiškai svarbių organų, jūs nesijaučiate blogai. Iki tol paprastai nebūna jokių organizmo kovos su priešu simptomų – nei karščiavimo, nei uždegimo ir net slogos. Tai buvo taisyklė praktiškai be jokių išimčių.

Be to, mintis, kad galima padėti imuninei sistemai atlikti savo įprastą darbą – atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles – atrodo neįgyvendinama.

*

Mokslininkų nuomonė šiuo klausimu buvo beveik vieninga, tad jiems prieštarauti buvo sunku. Vakcinos nuo vėžio neveikė, o pacientai auglius pastebėdavo vėdrosiame anksčiau, negu juos atpažindavo imuninė sistema.

Net tie mokslininkai, kurie protu tikėjo, kad imuninė sistema atpažįsta ir sunaikina daugumą nuosavų mutavusių ląstelių dar iki tol, kol šios gauna progą tapti vėžiu, taip pat pripažino, kad „kalbant apie vėžį pagrindo optimizmui nedaug“¹⁰ ir kad „didžiausia imuninės sistemos budrumo idėjos problema ta, jog pasitelkus eksperimentinius gyvūnus negalima įrodyti ją egzistuojant“.¹¹

Nebuvo jokių duomenų ar įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti priešingus teiginius. Tačiau egzistavo pacientų istorijos.

Ne vieną šimtmetį istorikai ir gydytojai stebėjosi „spontaniškomis vėžio remisijomis“¹², tokiomis kaip stebuklingas XIII amžiaus krikščionių šventojo Peregrino išgydymas¹³ – šis asmuo vėliau buvo kanonizuotas ir paskelbtas šios ligos globėju. Tokios istorijos gali atrodyti kaip stebuklai arba burtai, visgi saujelė mokslininkų, kuriems savo akimis teko laimėti pamatyti tokio staigaus ir visiško vėžio pasitraukimo atvejus, stengėsi paaiškinti juos moksliškai.

1891 m. tai buvo gydytojas Williamas Coley'is ir pacientas Fredas Steinas.

1968 m. – chirurgas dr. Stevenas Rosenbergas ir buvęs ligonis Jamesas D'Angelo.¹⁴

*Pirmoji viltis, kad gydymas bus sėkmingas, kyla stebint,
kaip veiksmingai ir be jokios pagalbos gydo pati Gamta...*

Nors šie atvejai reti, jie yra mūsų vilties saulė.

— Alfredas Pearce'as Gouldas, „Bradshawo paskaita apie vėžį“, 1910 m.

Vieną 1968-ųjų vasaros dieną šešiasdešimt trejų metų Korėjos karo veteranas kreipėsi į Vakarų Roksberyje (Masačusetso valstijoje) įsikūrusios veteranų ligoninės greitosios pagalbos skyrių, skųsdamasis stipriais pilvo

skausmais. Doktorui Stevenui Rosenbergui, dvidešimt aštuonerių metų chirurgijos rezidentui, tą dieną buvo pavesta rūpintis į ligoninę atvykusiais pacientais. Pradžioje Jamesas D'Angelo jam buvo tik dar vienas barzdotas karo veteranas, kuriam prireikė nesudėtingos tulžies pūslės operacijos, tačiau apžiūrėdamas šį pacientą jaunas gydytojas pastebėjo milžinišką randą ant pilvo, o netrukus susipažino ir su neįtikėtina jo ligos istorija.

Prieš dvylika metų Jamesas D'Angelo toje pačioje ligoninėje buvo gydytas nuo skrandžio vėžio. Chirurgai pašalino apelsino dydžio auglį, tačiau rado daugybę mažų mazgelių kepenyse ir pilve. Ir 1957 m., ir 1968 m. tai reiškė mirties nuosprendį. Niūrią D'Angelo prognozę dar labiau pablogino po operacijos jį užklupusi bakterinė infekcija. Galiausiai D'Angelo buvo išsiųstas namo – jam buvo pašalinta 60 proc. skrandžio, ir niekas nesitikėjo, kad šis 4-a vėžio stadija sergantis pacientas išgyvens metus.¹⁵ Bet štai, praėjus dvylikai metų, jis guli ant gydytojo Rosenbergo apžiūros stalo ir yra neabejotinai gyvas.

Rosenbergas paprašė veteranų ligoninės patologo archyve suieškoti senus D'Angelo biopsijos mėginius. Diagnozė buvo teisinga – D'Angelo anksčiau tikrai sirgo skrandžio vėžiu, ir netgi ypač agresyvia bei mirtina jo forma.

Gal vėžys vis dar tūnojo jo organizme ir lėtai augo kituose organuose, kurie nėra gyvybiškai svarbūs? Kadangi D'Angelo reikėjo pašalinti tulžies pūslę, jaunas chirurgas galėjo pats patikrinti šią prielaidą. Visgi jis nerado jokių įtartinų darinų nei paciento pilvo sienoje, nei minkštuose, stangriuose kepenų audiniuose. „Naviką nesunku aptikti liečiant – jis, ne taip kaip sveiki audiniai, yra kietas, tankus, nestangrus, be to, skiriasi jo struktūra. Jis atrodo kaip svetimkūnis“, – vėliau rašė chirurgas.¹⁶ Išsamiuose ankstesnės operacijos užrašuose buvo nurodyta, kad prieš dvylika metų šio paciento kepenyse buvo keli dideli, standūs augliai. Dabar jų nebebuvo, be to, kiti organai taip pat atrodė nepažeisti. Rosenbergas pakartojo visus tyrimus. Jie patvirtino, kad vėžio nebebuvo – jis išnyko.

„Šis žmogus sirgo agresyviu ir nepagydomu vėžiu, kuris turėjo netrukus jį nužudyti, – rašė Rosenbergas. – Jis nebuvo gydomas nuo šios ligos nei pas mus, nei kur nors kitur. Tačiau pacientas pasveiko.“¹⁷ D'Angelo organizmas įveikė vėžį. Tai galėjo įvykti tik vienu būdu – ligą nugalėjo jo imuninė sistema.

Rosenbergas pažymėjo, kad tai *turėjo* padaryti būtent imuninė sistema.¹⁸ Imuninės sistemos ląstelės geba atskirti organizmui priklausančias ląsteles (savas ląsteles) nuo organizmui nepriklausančių (svetimų) ląstelių. Jei imuninė sistema reaguoja pernelyg stipriai, pasireiškia alergija. Jei ji svetimomis ląstelėmis palaiko nuosavas ląsteles ir jas puola, išsivysto autoimuninė liga. Tai blogai. Be to, buvo manoma, kad vėžinės ląstelės per daug panašios į normalias ląsteles, todėl imuninė sistema nepajėgia jų atpažinti – Rosenbergas tą girdėjo studijuodamas mediciną, o vėliau – siekdamas mokslo daktaro laipsnio. Visgi D'Angelo atvejis liudijo ką kita. Šis pacientas nesirgo autoimunine liga, tačiau jo organizmo imuninė sistema kažkaip atpažino vėžį ir jį įveikė. Kito paaiškinimo tiesiog nebuvo.

Taigi Rosenbergui atsitiko panašiai, kaip kažkada Coley'ui – ši idėja užsidegė jo prote ir nepaliko mokslininko visą gyvenimą. kažkas išgydė šio žmogaus vėžį, ir tai nebuvo stebuklas.

„Jei darome prielaidą, kad vėžį sunaikino paciento imuninė sistema, – rašė Rosenbergas, – kyla klausimas, ar galima priversti kitų žmonių imuninę sistemą padaryti tą patį?“ Atrodė, kad D'Angelo kraujyje būta paslaptinių imuninių medžiagų – „ne tik baltųjų kraujo kūnelių, bet įvairių medžiagų, kurių derinys lėmė imuninį atsaką“. Taigi Rosenbergas pradėjo domėtis, ar įmanoma tokius imuninio atsako elementus perduoti kitam pacientui.

*

Tai, ką tuo metu darė šis gydytojas, šiandien būtų sunkiai suprantama, tačiau abu eksperimente dalyvavę pacientai sutiko, o Rosenbergas, kaip tikras chirurgas, troško kuo greitesnių rezultatų. Ligoninės dokumentuose jis rado informacijos apie kitą pacientą, kuris irgi sirgo skrandžio vėžiu ir kurio kraujo grupė buvo tokia pati kaip D'Angelo. Rosenbergas prisimena, kad išklausęs gydytojo plano D'Angelo nusijuokė. „Jis blogiau jaustųsi niekam nepadėdamas. Taigi pacientas džiaugėsi galimybe pabandyti ir tikėjosi, kad galbūt sumanymas pasiteisins.“ Kitas bandymo dalyvis – paskutine skrandžio vėžio stadija sergantis pacientas – tikėjosi daugiau. Išsekęs, švokščiantis skeletas su ligoninės chalatu kažkada buvo lošėjas. „Jis kreivai šyptelėjo ir pareiškė, kad visą gyvenimą mėgo rizikingus statymus, bet niekada lošimo objektas nebuvo jis pats, taigi verta pabandyti“, – prisiminė

Rosenbergas. Jeigu kito žmogaus kraujas gali jį išgydyti, jis pasirengęs šiam lošimui.

Deja, perpiltas kraujas nepadarė jokio stebuklo, ir vėžys netrukus įveikė šį žmogų. Rosenbergo eksperimentas nepavyko, tačiau jis neabejojo savo prielaidomis.

„Kažkas manyje užsidegė, – rašė gydytojas, – ir niekada nebeužgeso.“

1974 m. liepos 1 d. Rosenbergas baigė chirurgijos rezidentūrą ir tapo Betesdoje (Merilando valstijoje) veikiančio Nacionalinio vėžio instituto chirurgijos padalinio vadovu. Institute dirbo beveik šimtas specialistų ir veikė laboratorija – joje Rosenbergas bandė atkartoti vėžį sunaikinusios imuninės sistemos veikimą, kurio liudytoju tapo 1968 m.¹⁹

Rosenbergas ne vienintelis mokslininkas, atsidavęs imuniniu atsaku grįsto vėžio gydymo būdo paieškom. Visgi tik nedaugelis dirbo taip sunkiai ir pasiekė tiek daug, kiek per ateinančius metus pavyko nuveikti Rosenbergui. Kita vertus, niekas kitas neturėjo ir beveik neriboto Kongreso finansavimo, kuris padėjo pritraukti keletą talentingiausių pasaulio mokslininkų. Per ateinančius dešimtmečius Nacionalinio vėžio instituto laboratorijos padėjo išlaikyti ir toliau vystyti vėžio imunoterapiją. Vyriausiajam šio instituto chirurgui neleido sustoti sveikas ego, skrudinta kava ir svarbiausias tikslas – išgydyti vėžį. Sulaukęs vos trisdešimt ketverių metų, šis ambicingas vaikinys iš Bronkso, kilęs iš Holokaustą išgyvenusių imigrantų iš Lenkijos šeimos, troško išgarsėti ir pakeisti pasaulį. Jis ketino kovoti su vėžiu be jokio atokvėpio, nes tiesiog negalėjo gyventi kitaip. Be to, Rosenbergas buvo įsitikinęs, kad sėkmingo gydymo esmė – padėti imuninės sistemos ląstelėms atpažinti naviko antigenus.

Tuo metu, kai mokslininkai laikėsi susitarimo, kad toks požiūris neįteisingas ir neperspektyvus, Rosenbergas buvo vienas iš tų, kurie tikėjo, jog kovos su vėžiu mechanizmas jau slypi mūsų kūne ir tik laukia, kada bus pažadintas. Būdamas gydytojas jis pastebėjo, kad pacientams, kurių imuninė sistema pažeista, vėžys išsivysto dažniau nei tiems, kurie gali džiaugtis sveiku imunitetu. Be to, šis chirurgas atlikdavo organų transplantacijas, todėl matė kaip vėžys – gal vos kelios ląstelės, nepastebimai judančios transplantuotu inkstu – staiga suvešėdavo asmeniui, kuriam taikomas imunitetą slopinantis gydymas, bet imuninei sistemai atsigavus ir vėl išnykdavo. Rosenbergas matė ir ligos „transplantatas prieš šeiminingą“ siaubus –

ši liga reiškia, kad paciento imuninė sistema atmetė transplantuotą organą, laikydama jį svetimkūniu, tačiau tuo pat metu ji demonstruoja imuninės sistemos galią – jei šią galią pavyktų panaudoti prieš vėžį, būtų nuostabu.

Kitos laboratorijos visame pasaulyje taip pat siekė sužadinti imuninį atsaką prieš vėžį. Kai kurios²⁰ laikėsi panašaus požiūrio į imunoterapiją kaip Coley'is²¹, pavyzdžiui, vienoje jų į navikus buvo švirkščiamas su tuberkulioze susijusi bakterija BCG22 viliantis, kad toksinai sužadins didelio masto imuninį atsaką į svetimus bakterijų baltymus, kuris paskatins imunitetą sunaikinti patį naviką. Kai kurie tokie bandymai iš dalies buvo sėkmingi.

Visgi toks požiūris nelabai patiko Rosenbergui. Kovos su vėžiu metodus pasitelkiant toksinus ir BCG jis laikė „plačiais“ ir „neapibrėžtais“, vadino imunoterapijos „Sveika, Marija“, t. y. menkai pagrįstais racionaliai. Vadovaudamasis naujaisiu moksliniu požiūriu į T limfocitus, pats gydytojas stengėsi imuninės sistemos taikiniai padaryti naviko antigenus.

Rosenbergui pradėjus savo tyrimus, imunologijos vadovėliuose nė nebuvo žodžio „limfocitai“. Vėliau nustatyta, kad limfocitai yra dviejų tipų: antikūnus gaminančios B ląstelės ir T ląstelės. Būtent T limfocitai atpažindavo svetimus donorų organų ląstelių baltymus ir paskatindavo recipientų organizmą atmesti tokį organą arba sukeldavo ligą „transplantatas prieš šeimininką“. Logiška manyti, kad jeigu T ląstelė geba atskirti vieną žmogų nuo kito, ji tikrai turėtų gebėti atskirti sveiką nuosavą ląstelę nuo mutavusios jos vėžinės pusseserės.

Kai kurie tyrimai su pelėmis parodė, kad T ląstelės gali atpažinti vėžinių ląstelių antigenus, ir Rosenbergas buvo linkęs jais tikėti.²³ Jis taip pat tikėjo tyrimais, atskleidusiais, kad T ląsteles galima perkelti į kitos pelės organizmą, į kurį chirurgiškai buvo implantuotas tas pats navikas – jos nužudė vėžį abiejuose organizmuose.

Prieš šešerius metus Rosenbergas bandė pakartoti panašų eksperimentą Roksberio veteranų ligoninėje, tik jau ne su pelėmis, o su žmonėmis. Deja, jam visiškai nepavyko. Visgi gydytojas ir toliau tikėjo pačiu gydymo principu.

Rosenbergas buvo įsitikinęs, kad D'Angelo organizme susiformavo T ląstelės, atpažįstančios jo skrandžio vėžio antigenus, lyg imuninė sistema

būtų paskiepyta prieš skrandžio vėžį nukreipta vakcina. Nors perkeltos kitam pacientui šios ląstelės neveikė, svarbu atminti, kad skyrėsi šių pacientų navikų antigenų „pirštų atspaudai“. Kas nutiktų, jeigu būtų įmanoma sukurti konkretų auglį atpažįstančias T ląsteles?

Rosenbergas su kolegomis bandė tą padaryti Nacionalinių sveikatos institutų Vėžio institute, eksperimentuodamas su kiaulėmis.²⁴ Gydytojas prisiminė, kad tai buvo labai sunkus darbas – procedūra buvo atliekama gyvūnus „paguldžius ant operacinio stalo, anestezavus ir intubavus bei nušveitus taip, kaip atliekant bet kokias operacijas antiseptinėmis sąlygomis“. Chirurgo į šių kiaulių žarnyną implantuodavo iš žmogaus paimtus nedidelius naviko mėginius.

Po kelių savaičių kiaulėms išsivystydavo imuninis atsakas prieš svetimų žmogaus vėžio ląstelių antigenus ir susirinkdavo ištisa T ląstelių klonų armija – milijardai ląstelių, gebančių atpažinti naviko antigenus ir sunaikinti pačius navikus. Tada Rosenbergo komanda išoperuodavo kiaulės blužnį ir limfmazgius, esančius arčiausiai implantuoto naviko, grąžindavo juos į laboratoriją ir išgaudavo limfocitus.

Pirmoji pacientė, kuriai buvo išbandytas šis metodas, buvo agresyviu vėžiu sirgusi dvidešimt ketverių metų moteris iš Pensilvanijos²⁵ – jos gydymo galimybės buvo išsemtos, o ligos plitimo nesustabdė net kojos amputacija. 1977 m. lapkričio 15 d., gavusi Nacionalinio vėžio instituto Klinikinių tyrimų komiteto leidimą, Rosenbergo komanda suleido moteriai 5 cm³ T ląstelių, kurios susidarė implantavus kiaulei gabalėlį moters auglio. Pacientė gerai toleravo bandomąją dozę, todėl netrukus ji buvo padidinta, ir per valandą moteriai buvo suleista maždaug 5 milijardai tokių ląstelių. Netrukus po to ji ėmė smarkiai karščiuoti ir išsivystė dilgėlinė, tačiau po kurio laiko pacientės būklė stabilizavosi. Gydytojų komanda tikėjosi, kad ši reakcija liudija imuninės sistemos kovą prieš vėžį, tačiau po kelių savaičių atliktas kompiuterinės tomografijos tyrimas parodė, kad vėžys plečiasi. Gydymas nepadėjo. Dvejų metų darbas baigėsi triuškinama nesėkme.

*

Kol Nacionalinis vėžio institutas eksperimentavo su kiaulėmis, trys kiti mokslininkai²⁶, taip pat dirbę Nacionaliniame vėžio institute²⁷, paskelbė straipsnį, kuriame aprašė netikėtai pasibaigusį eksperimentą. Šie gydytojai

tyrė žmogaus kraujo ir kaulų čiulpų vėžį – leukemiją. Jie bandė laboratorijoje užauginti šios ligos kultūras, tačiau patikrinę mėgintuvėlius pastebėjo, kad vietoj jų netyčia užaugino didelę sveikų žmogaus T ląstelių partiją. Vėlesni tyrimai atskleidė, kad tokią laimingą nesėkmę lėmė cheminis informacijos nešiklis, arba citokinas, kurį išskyrė imuninės ląstelės. Atrodė, kad citokinas veikia kaip T ląstelių augimo serumas, todėl mokslininkai pavadino jį „T ląstelių augimo faktoriumi“, o galiausiai jis tapo žinomas kaip interleukinas-2, arba IL-2.²⁸ Į T ląsteles dėmesį sutelkusiems tyrėjams IL-2 atrodė kaip ląstelėms reikalinga trąša.

Jeigu vėžio ląstelėse yra antigenų, kuriuos gali atpažinti žmogaus T ląstelės, jos turėtų gebėti atpažinti ir sunaikinti vėžines ląsteles lygiai taip pat, kaip naikina visas kitas ligos pažeistas arba svetimas ląsteles. Tačiau kažkas organizme neleidžia joms taip elgtis. Rosenbergo laboratorija to nežinojo (kaip nežinojo ir jokie kiti mokslininkai), tačiau domėjosi, ar tokį pasipriešinimą galėtų įveikti milžiniškas T ląstelių antplūdis.

Mūsų organizme cirkuliuoja apie 300 milijardų T ląstelių, iš kurių kiekviena yra tarsi loterijos bilietas, atsitiktinai nukreiptas prieš kokią nors atpažįstamą antigenų kombinaciją. Nors gali atrodyti, kad tokių ląstelių be galo daug, nepamirškite, jog suaktyvinamos tik tos T ląstelės, kurios atpažįsta užkrėstos arba ligos pažeistos ląstelės antigeno „pirštų atspaudus“. Imuninė sistema niekaip negali nuspėti, koks galėtų būti konkretus antigeno „pirštų atspaudas“. Dėl šios priežasties gamta sumetė į mus 300 milijardų antigenų derinių, tikėdamasi, kad tarp jų atsiras bent vienas, derantis su bet kokių svetimu antigenu. Tai reiškia, kad šioje antigenų loterijoje vos kelios dešimtys iš 300 milijardų ląstelių gauna laimingą bilietą. Laimingas bilietas šiuo atveju yra tikslus receptorių, galintis atpažinti organizme pasirodžiusį antigeną. Galbūt tikimybę laimėti galima padidinti gerokai padidinus T ląstelių skaičių? Greičiausiai bent viena iš 300 milijardų T ląstelių turi tą laimingą receptorių, kuris sutampa su naviko antigenais. Idealiu atveju mokslininkai galėtų nustatyti tokią sutampančią ląstelę, naudodamiesi interleukino-2 trąša sukurti milijardą jos kopijų, o tada suleisti jas pacientui. Geriausia, jeigu būtų įmanoma paskatinti atsikartoti visas šias 300 milijardų T ląstelių – galimų derinių variantų tada būtų dar daugiau, įskaitant ir tuos, kurie atitinka naviko antigeną. Turėtume nebe dvylika, bet dvylika milijonų laimingų bilietų.

Taigi Rosenbergas susitiko su IL-2 tyrimo autoriais. Po to, 1977 m. rugsėjo 26 d., jis išbandė iš jų sužinotą receptą, leidžiantį interleukiną- γ išskirti iš pelės. Laboratorijoje į dešimties tūkstančių T ląstelių kultūrą buvo įpilta galingos mikstūros. Patikrinus po penkių dienų paaiškėjo, kad kultūrą sudarė jau 1,2 mln. ląstelių.

Daugiau yra geriau, tačiau ar tos ląstelės vis dar pajėgia naikinti priešus? Ar tarp jų yra žudikių, gebančių atpažinti ir įveikti vėžį? Ar tokios ląstelės žudys ne tik mėgintuvėlyje, bet ir gyvame organizme – juk į šią neįveikiamą kliūtį ilgus metus atsitrenkdavo daugybė vilčių teikiančių imunoterapijų? Nepamirškime ir paskutinės kliūties – ar visą procesą galiausiai pavyks pritaikyti žmonėms?

Į šiuos klausimus per ateinančius metus bandė atsakyti daugybė talentingų jaunų mokslininkų, plūšėjusių valstybės finansuojamose laboratorijose. Darbą gerokai lėtino tai, kad buvo sunku gauti pakankamai didelį kiekį IL-2, taip pat tai buvo ilgai trunkantis procesas, kurį pelėms išverti buvo daug sunkiau negu tyrėjams. Visgi XX a. devintojo dešimtmečio pradžioje atsiradus naujoms genų inžinerijos ir molekulinės biologijos technologijoms, ši dinamika pasikeitė. Pirmą kartą tyrėjai galėjo manipuluoti bakterijų DNR kopijomis, įterpdami genus ir paversdami bakterijas gyvomis chemijos gamyklomis. Nemažai biotechnologijų įmonių ėmė varžytis tarpusavyje, siekdamos panaudoti rekombinantinę DNR stebuklingų vaistų gamybai. Tiesa, IL-2 tuo metu buvo nustumtas į užmarštį ir buvo siekiama masiškai gaminti kitą citokiną, vadinamą interferonu.

*

Kaip neretai pasitaiko moksle, interferono istorija prasidėjo nuo pastebėto paslaptingo reiškinio – A virusu (šiuo atveju, Rifo slėnio karštinės virusu) užkrėstos beždžionės vėliau tapo atsparios B viruso (šiuo atveju – geltonojo karštinės viruso) infekcijai.

Nors skiepai ir vakcinos buvo žinomi jau seniai, rezultatas, 1937 m. pastebėtas bandymuose su minėtomis beždžionėmis, buvo kažkas nauja. Tai negalėjo būti skiepai, nes skirtingas ligas sukeliantys virusai neatrodė susiję vienas su kitu. Taigi panašu, kad čia įsijungė kažkoks kitoks biologinis mechanizmas. Tolesni bandymai atskleidė, kad paslaptingas reiškiny pasitaiko ne tik beždžionėms ir ne tik kalbant apie minėtus virusus.

Skirtingos įvairiausių gyvūnų ląstelės, paveiktos kokio nors vieno viruso (dažniausiai silpno ir nemirtino), kažkokiu būdu užkirsdavo kelią užkrėsti šeiminką kitam, kur kas galingesniai virusui.

Iš esmės virusai tėra genetinė medžiaga mažame kristaliniame „švirkšte“. Patys jie negali daugintis, todėl savo genetinę medžiagą suleidžia į šeiminko ląstelę. Virusų genai perprogramuoja užgrobtos ląstelės genetinę sistemą, kad ši daugiau nebegamtų šeiminkui naudingų medžiagų, o imtųsi atkurti virusines daleles. Taigi minėtas bandymas leido kelti prielaidą, kad ankstesnis viruso poveikis trukdė kitiems virusams įgyvendinti šį planą, panašiai kaip didelis radijo bokštas slopina savo apylinkėse esančias mažesnes radijo stotis. Mokslininkai šį reiškinį pavadino interferencija.

XX a. penktąjį ir šeštąjį dešimtmečiais virusų interferencija buvo įdomiausias biologijos uždavinys, pritraukęs ištisą jaunų mokslininkų kartą. Buvo tikima, kad egzistuoja „interferonas“ – į hormoną panašus skystis, galintis sustabdyti organizmą niokojančią ligą.

Tokį hormoną primenantį skystį 1957 m. galiausiai aprašė mokslininkai Alickas Isaacsas ir Jeanas Lindenmannas – tyrėjai jo rado gripo virusu sąmoningai užkrėstų vištų ląstelių membranose.²⁹ Gautas skaidrus ir veiksmingas sirupas pasirodė esąs anksčiau nematyto tipo baltymas, jis priklausė vienai iš trijų citokinų klasių, kurias gyvūnų ląstelės išskiria reagudamos į virusų atakas, o kartais ir į naviką.

Interferonai (IFN) buvo pirmieji citokinai, kurie buvo laikomi stebuklinga strėle kovoje su ligomis, įskaitant ir vėžį (tiesa, kai kas teigė, kad ši šlovė perdėta), tačiau jie nebuvo paskutiniai.³⁰ Pirmosios pipetės talpos dydžio partijos buvo kruopščiai išspaustos iš baltųjų kraujo kūnelių, centrifuguotų naudojant donorų kraują iš Suomijos kraujo banko ir perleistų per vis tankesnius porceliano filtrus. Procesas buvo sudėtingas, bet jo rezultatas bent kurį laiką tapo brangiausia preke žemėje.

Viskas pasikeitė išradus rekombinantinę DNR technologiją. Iki XX a. devintojo dešimtmečio mokslininkai jau pakankamai gerai išmoko manipuluoti mielių ląstelėmis ir interferono baltymus ėmė iš jų tiesiog siurbti beveik kaip alaus darykloje. Galiausiai tyrėjai sukaupė pakankamai atsargų, kad po beveik keturis dešimtmečius trukusių spėliojimų galėtų imtis tikrinti interferono veiksmingumą. Su juo buvo siejamos didelės viltys –

1980 m. kovo 31 d. žurnale „Time“ interferonui buvo skirtas pagrindinis straipsnis, kuriame jis buvo pavadintas „penicilinu nuo vėžio“.

Deja, interferonas niekada nepateisino šių didelių lūkesčių. Buvo atliktas svarbus mokslinis darbas, suteikęs reikšmingų naujų biocheminių išvalgų³¹ ir netgi keletą galimybių pritaikyti interferoną medicinoje. Bet greičiausiai visuomenė visų pirma prisimins tai, kaip smarkiai buvo prašauta pro šalį tikintis, kad pagaliau pavyko išrasti „peniciliną nuo vėžio“. Galiausiai, su interferonu susijusios viltys sušvito ir išblėso kartu su žurnale „Time“ skelbiamu naujienų ciklu – jis pasirodė esąs dar vienas pirmalaikis šauksmas „eureka“ ir taip nelengvoje imunoterapijos istorijoje.

*

Visgi XX a. devintajame dešimtmetyje tokį nusivylimą buvo sunku įsivaizduoti. Su interferonu susijęs entuziazmas paskatino spėlionėmis grįstą kelių biotechnologijų įmonių, pajėgių kurti ir gaminti vertingą medžiagą, suklestėjimą. Be to, jos ėmėsi ieškoti kitų negausių biocheminių medžiagų, kad galėtų pradėti masinę jų gamybą. Tuo metu nebuvo dar retesnės, ir galbūt svarbesnės ir pelningesnės medžiagos už tą, kurią nagrinėjo gabūs jauni Steve'o Rosenbergo laboratorijos doktorantai – interleukino-2 (IL-2).

IL-2 – neįtikėtinais galingas citokinas, neprarandantis savo veiksmingumo net praskiestas santykiu 1: 400 000 (viena dalis IL-2 ir 400 000 dalių inertinio tirpalo). Be to, IL-2 greitai skyla, neleidamas organizmui tęsti pavojingos imuninės kovos tada, kai to nebereikia. Interleukino skilimo pusperiodis trumpesnis nei trys minutės³², ir to nepakako įveikti užduotį, kurios iš jo tikėjosi Rosenbergas su kolegomis. Norint tęsti eksperimentus, kurių tikslas – duoti imuninės sistemos ląstelėms signalus daugintis, ypač kritiniu laikotarpiu po naviko antigeno atpažinimo ir suaktyvinimo, reikėjo dar daugiau IL-2. Tai reiškė, kad prireiks daugiau laboratorijos darbo valandų ir devynių galybių pelių. Galiausiai, 1983 m. birželio 12 d., Stenfordo biotechnologijų įmonė „Cetus“ nustebino Rosenbergą – įmonės atstovas iš konferencijos grįžtančiam mokslininkui, kuris kaip tik lipo į lėktuvą, įteikė pilną mėgintuvėlį IL-2, pagaminto pasitelkus rekombinantinį geną. Rosenbergas šios brangiausios žemėje medžiagos buteliuką įsidėjo į striukės kišenę. „Stengiausi kaip nors nusišluoti jaudulį“, – vėliau prisiminė mokslininkas. Sunku įsivaizduoti, kaip jautėsi Rosenbergas, kai galiausiai

atsargiai įlipo į lėktuvą su tokiu IL-2 kiekiu, kuris pranoko visas ankstesnes atsargas.

Buteliukas puikiai atlaikė kelionę ir leido paspartinti bandymus bei pradėti auginti T ląsteles – anksčiau tai atrodė neįmanoma. Be to, Rosenbergui buvo pažadėtas dar didesnis IL-2 kiekis. Gamybai didėjant, mėgintuvėlius pakeitė kolbos, o vėliau – kibirėliai. Po kurio laiko tyrėjas Paulius Spiessas apskaičiavo, kad mėgintuvėlio dugne likęs nepanaudotas rekombinantinio IL-2 lašas atitiko tokį natūralaus IL-2 kiekį, kuriam anksčiau reikėjo paaugoti 900 milijonų pelių.

„Jaučiausi turintis galingą mašiną, kurios variklis pasiruošęs suriaumoti, tačiau negalėjau rasti jos raktelio, – vėliau prisiminė Rosenbergas. – Maniau, kad tas raktelis yra IL-2. Taigi dabar galėjau tą išsiaiškinti.“

Kaip buvo žadėta, Rosenbergo laboratorija laikėsi metodinio požiūrio į eksperimentus, kurie visi buvo grįsti dar neįrodyta prielaida, jog T ląstelės gali atpažinti žmonių vėžio ląstelių antigenus. Mokslininkai turėjo du būdus, kaip naudojant IL-2 paskatinti T ląsteles daugintis ir paversti jas galinga armija, pajėgia sunaikinti vėžį. Vienas būdas buvo gauti paciento T ląstelių, paveikti jas IL-2, o tada tą galingą T ląstelių kariuomenę vėl sušviškinti pacientui. Kitas būdas buvo suleisti IL-2 tiesiai į paciento kraują ir taip paskatinti natūralų jo imuninės sistemos atsaką.

Naudojant pakankamas dozes, abu šie metodai pelėms buvo veiksmingi. Visgi 1984 m. lapkričio mėn. tapo aišku, kad to, kas veiksminga pelėms, negalima taikyti žmonėms.³³

„Turbūt pirmą kartą kažkokia mano dalis suabejojo, kad pasirinkau teisingą kelią“, – vėliau rašė Rosenbergas. Tokias abejones nedažnai išgirsi iš visas jėgas savo tyrimams atidavusio vyriausiojo chirurgo lūpų – juk nesėkmės mastą ir ant kortos pastatytų žmonių gyvybių skaičių tiesiog sunku įsivaizduoti. Kongresas norėjo tų šimtų milijonų dolerių, kuriuos skyrė kovai su vėžiu, grąžos. Rosenbergas dirbo valstybinėje laboratorijoje, leido valstybės pinigų kiaulėms ir pelėms, tačiau užfiksavo tiesiog rekordinį vienas įkandin kito sekusių nesėkmingų žmonių gydymo atvejų skaičių – tai buvo šešiasdešimt šeši žmonės, su kuriais jis susipažino ir kuriems nesėkmingai bandė padėti, taikydamas tai vieną, tai kitą eksperimentinį metodą.

Galiausiai, 1984 m. lapkričio mėnesį, mokslininkas griebėsi šiaudo ir vienu metu išbandė abu metodus, t. y. dvigubai didesnę šio galingo ci-

tokino dozę. Jo komanda įšvirkštę IL-2 paveiktų T ląstelių moteriai vardu Linda Taylor, anksčiau tarnavusiai Karinėse jūrų pajėgose ir buvusiai karinei atašė – ši moteris sirgo negailestinga melanoma, kurios neveikė joks kitas gydymas. Maždaug per valandą jai į rankos veną buvo sulašinta 3,4 mlrd. ląstelių. Tada jai buvo suleistos didelės dozės IL-2, turėjusio palaikyti šių ląstelių imuninį veikimą – šešias dienas po 40 mln. vienetų. Taylor organizmas palankiai atsakė į tokį gydymo metodų derinį: po kelių savaičių augliai pradėjo mažėti ir plonėti – per mikroskopą buvo matomi nekrozavę audiniai, negyvos naviko ląstelės. Kitų metų kovo mėnesį tyrimai patvirtino, kad Taylor organizme nebėra vėžio. „Jis išnyko“, – pranešė Rosenbergas. Taigi šis kombinuotas gydymo metodas veikė, ir mokslininkas suskubo jį taikyti kuo didesniai skaičiui pacientų.

Visgi didesnio masto tyrimo rezultatai buvo nevienareikšmiai. Gydymas daugumai pacientų vis dar buvo neveiksmingas, o šalutinis jo poveikis galėjo būti nuo labai sunkaus iki mirtino. Rosenbergas aprašė, kaip jaudulys, patirtas mokslininkų lankant pacientą, kurio organizmas gerai atsakė į gydymą, greit išsisklaidydavo kitoje lovoje matant kenčiantį žmogų, kuriam gydymas neturėjo jokio poveikio ir kuris dėl šalutinio poveikio dar labiau priartėjo prie mirties. Gydytojai neturėjo jokio supratimo, kodėl jų taikomas metodas vieniems pacientams padėjo, o kitiems nedavė jokių rezultatų. Taigi šis metodas suteikė mokslui daugiau duomenų ir padėjo kai kuriems ligoniams, tačiau iki galo nepasitvirtino. Atrodė, kad IL-2 vieniems pacientams sunaikina vėžį, tačiau kitiems jis mirtinas. Tokie rezultatai sekino ir fiziškai, ir emociškai. Net ir kai kurie ištvėrę gydymą bei įveikę vėžį pacientai vėliau kelerius metus kentė trauminės gydymo pasekmes.

Visgi Rosenbergas teigė, kad tokios pasekmės pasitaikydavo ir kituose vėžio klinikiniuose tyrimuose. Eksperimentuose dalyvavę pacientai suprato, kad nors su bandomaisiais vaistais susijusi tam tikrai rizika, nieko nedarant jie tikrai mirs. Vis dėlto kai kurie Nacionaliniai vėžio institutai siekė nutraukti tokį gydymą. Rosenbergas pažadėjo nesustosiąs, „kol jie manęs neįveiks“. Galiausiai jie būtent tą ir padarė.

Rosenbergui tai buvo sunkus metas, tačiau jis tikėjo, kad būtina ir toliau tęsti šio gydymo metodo bandymus, todėl skelbė ir palankius, ir nepalankius rezultatus. Tuo pačiu metu Kongresas spaudė Nacionalinio vėžio instituto vadovą, pažangų chemoterapeutą dr. Vincentą T. DeVita,³⁴ reika-

laudamas pagrįsti kovai su vėžiu išleistus milijonus sėkmės įrodymais, jei tik tokių yra. Tą patį rudenį „New England Journal of Medicine“ paskelbė Rosenbergo ir jo kolegų straipsnį, kuriame jie atsargiai pranešė dvidešimt trijų pacientų gydymo rezultatus. Straipsnį buvo numatyta paskelbti 1985 m. gruodį, tačiau savaitės pradžioje jis buvo išsiųstas sveikatos žurnalistams, kad jie galėtų pasirengti. Vėliau Rosenbergas rašė, kad tai buvo klaida.

Rosenbergo mokslinį straipsnį visiškai užtemdė žurnalo „Fortune“ paskelbta sėkmės istorija. Žurnalo viršelyje buvo pavaizduotas mėgintuvėlis su medicinos priemonę primenančiu skysčiu ir etikete „Cetus Corps tumorzapping interleukin-2“, o antraštė skelbė: PROVERŽIS GYDANT VĖŽĮ.

Rosenbergas pasakojo, kad jo vos neištiko priepuolis. „Proveržis gydant vėžį“, – tvirtino mokslininkas, tai būtent ta frazė, kurios rimti mokslininkai stengėsi išvengti, taigi informacija „Fortune“ viršelyje buvo paskelbta neatsakingai ir klaidino. Tiesa, nedidelė dalis pacientų visiškai pasveiko, bet gydytojai negalėjo nuspėti, kuriems pacientams gydymas padės ir kodėl vieniems pacientams ar vėžio atvejams jis buvo veiksmingas, o kitiems – visiškai bevertis. Be to, kai kuriems į gydymą palankiai sureagavusiems pacientams vėžys vėliau atsinaujindavo ir galiausiai juos pražudydavo. „Mes neišgydėme vėžio, – pareiškė Rosenbergas. – Mes tik radome plyšių jo gynybinėje sienoje.“

Nepaisant to, per savaitę, praėjusią nuo straipsnio „Fortune“ iki straipsnio žurnale „New England Journal of Medicine“, džinas ištrūko iš butelio. Naujiena apie proveržį pateko į visų svarbiausių žiniasklaidos tinklų vakaro žinias. Kitą dieną ji jau pasirodė pirmuosiuose „New York Times“, „Los Angeles Times“, „USA Today“, „Washington Post“ ir „Chicago Tribune“ puslapiuose bei šimtuose kitų laikraščių visame pasaulyje. Rosenbergas sutiko kartu su žinomu žurnalistu Tomu Brokawu apsilankyti ligininės palatose ir patikslinti „Fortune“ paskelbtą sensaciją, tačiau naujiena apie „proveržį“ sklido nesustabdomai. Dienraščiais pasekė savaitraščiai – šiai naujienei daug vietos skyrė žurnalas „Time“, o dr. Steve'as Rosenbergas geranoriškai šypsojosi nuo „Newsweek“ viršelio.

Nacionalinį vėžio institutą pradėjo bombarduoti žurnalistai, reikalaujantys interviu, o jo specialistai per dieną sulaukdavo šimtus vėžio ser-

gančių pacientų skambučių iš viso pasaulio. Netrukus šalies vėžio centrų telefonai tiesiog kaito nuo beviltiškai sergančių pacientų, kuriems staiga sušvito viltis, skambučių. Toks ažiotažas trikdė Rosenbergą. Jis paskelbė savo darbo rezultatus, tačiau niekada netvirtino, kad jie reiškia proveržį. Galbūt karštligišką žiniasklaidos reakciją dar labiau pakurstė tai, kad Rosenbergas jau anksčiau buvo patekęs į pirmuosius puslapius kaip chirurgas, kuris operavo prezidentą Ronaldą Reaganą ir vėliau tiesioginiame eteryje atvirai papasakojo tai, ko neišdrįso pasakyti nė vienas atstovas spaudo: „Prezidentas serga vėžiu.“ Ta spaudos konferencija ir reakcija į jo sąžininigumą mokslininką suglumino. Bet dabar buvo kur kas blogiau.

„Jaučiau, kad laikas vis labiau spaudžia, todėl stengiausi slopinti lūkesčius“, – vėliau rašė Rosenbergas. Visgi gydytojo darbas buvo visas jo gyvenimas, ir kai kurie jo kolegos pastebėjo, kad net mėgindamas gesinti sensacijų liepsnas Rosenbergas bent iš dalies įvertino jų šviesą ir šilumą – juk žiniasklaida atskleidė jo darbo tikslą ir atkreipė į jį visuomenės dėmesį. Pavyzdžiui, interviu žurnalui „People“, kuris paskelbė Rosenbergą vienu iš metų žmonių, mokslininkas savo laboratorijos rezultatus pavadino „didžiausia pažanga gydant vėžį per 30 metų“. Nors ir vengdamas laikyti imunoterapiją proveržiu, jis kartais pavadindavo ją šiuo žodžiu iš p raidės.

Vieną sekmadienio rytą Rosenbergas ir DeVita skyrė kelias valandas CBS laidai „Face the Nation“. Kalbėdamas su žurnalistais prieš filmavimo pradžią DeVita paminėjo vieno paciento mirtį – labai sunkų ir skausmingą atvejį, turėjusį sušvelninti sensacingas antraštes. Ši mirtis nebuvo paminėta nei straipsnyje apie dvidešimt tris tiriamuosius pacientus, kuriuos Rosenbergas aprašė straipsnyje žurnalui „New England Journal of Medicine“, nei kokiame nors kitame ankstesniame naujienų pranešime. Trumpai tariant, tai buvo išskirtinė medžiaga, ir po kelių minučių nuo filmavimo pradžios laidos vedėja Lesley Stahl pasisveikinusi lyg tarp kitko paklausė, ar tiesa, kad IL-2 sukėlė mirtį.

Rosenbergas niekada nebuvo viešai kalbėjęs apie pacientą vardu Gary Fowlke. Mintis, kad „spaudai reikėtų pateikti operatyvią gydymo rezultatų suvestinę“, jam atrodė įžeidžianti, be to, gydytojas netikėjo, jog žiniasklaida pajėgi suprasti, kokie pavojingi bet kokie vėžio gydymo būdai, jau nekalbant apie eksperimentinius. Populiari televizijos laida tikrai nebuvo geriausia vieta mokslinei informacijai skelbti. Nepaisant to, tiesa buvo ta,

kad kalbėdamas su žiniasklaida Rosenbergas niekada neužsiminė apie tą mirtį ir siaubą keliantį šalutinį poveikį.³⁵

Rosenbergas sakė, kad buvo nusprendęs paskelbti apie G. Fowlke mirtį klinikiniam tyrimui pirma, nei Stahl ištaikys progą apie ją paklausti. Bet žala buvo padaryta. Sensacingi straipsniai apie Rosenbergo eksperimento rezultatus didžiąjai daliai pasaulio pirmą kartą pristatė vėžio imunoterapiją. Ir jei po to visuomenės viltys iškilo iki dangaus, dabar jos ne mažiau skausmingai trenkėsi į žemę.

„Viešai aptardami mokslo pasiekimus, mokslininkai turi išlaikyti pusiausvyrą tarp visuomenės teisės žinoti ir nuogąstavimų, kad dėl nepakankamos visuomenės kompetencijos rezultatai bus netinkamai suprasti arba pagimdys nerealius lūkesčius, – vėliau prisiminė Rosenbergas. – Tą kartą pasiekti minėtos pusiausvyros man nepavyko.“

Visgi banguojančios sensacingos žiniasklaidos naujienos neturėjo įtakos duomenims arba Rosenbergo laboratorijos rezultatams, gautiems gydant vėžiu sergančius pacientus. Ir nors tikslus biologinis imunoterapijos mechanizmas vis dar buvo neaiškus, 1992 m. sausio 16 d. FDA leido naudoti IL-2 inkstų vėžiu sergantiems pacientams. Tiesa, tai nebuvo panacėja ar net pirmo pasirinkimo metodas. Tačiau, kaip didžiuodamasis pareiškė Rosenbergas, tai buvo pirmasis JAV patvirtintas vėžio gydymo būdas vien tik stimuliuoti paciento imuninę sistemą.³⁶ Šiandien daugelis mokslininkų mano, kad derinamas su naujausiais imunologinio vėžio gydymo pasiekimais, tokiais kaip imuninės patikros taškų inhibitoriai, IL-2 gali pasirodyti net svarbesnis, nei tada manė net pats Rosenbergas. Visgi bene svarbiausia buvo tai, kad Nacionalinis vėžio institutas paskelbė pasauliui, jog vėžio imunoterapija gali veikti ir veikė. Tiesa, su ja susiję moksliniai procesai vis dar buvo menkai suprantami. Rosenbergo metodus ir sėkmės procentus buvo sunku pakartoti³⁷, be to, reikėjo atlikti dar daug fundamentalių imunologinių tyrimų. Kita vertus, negalima buvo paneigti nei juodu ant balto užrašytų duomenų, nei likusių gyvų pacientų egzistavimo. Perfrazuodamas Winstoną Churchillį Rosenbergas IL-2 tyrimų poveikį įvertino taip: tai nėra nei pabaiga, nei pradžia, o greičiau vėžio imunoterapijos istorijos pradžios pabaiga.

Šios prošvaistės įkvėpė grupelę jaunų gabių mokslininkų rinktis šią sritį ir išsaugoti jos branduolį. Taigi kelis ateinančius dešimtmečius dau-

gybės talentų, dirbusių (ir vis dar dirbančių) Rosenbergo laboratorijoje, sąrašas bus skaitomas kaip „Kas yra kas“ puslapiu apie didžiausius imunologinio vėžio gydymo laimėjimus.

Visgi visiems kitiems – onkologams mokslininkams, kurie studijavo tuo metu, kai Colley'io vardas skambėjo kaip keiksmazodis, įtariai žvelgusiems į neatkartojamus rezultatus, o ypač plačiai visuomenei, kuriai Rosenbergas atrodė lyg gelbėtojas nuo šios neišgydomos ligos, o IL-2 – tokio išgelbėjimo pažadas, prieštarinti imunoterapijos rezultatai reiškė katastrofą. Vėžio imunologija tapo mokslu, apie kurio „proveržį“ pernelyg dažnai skelbė antraštės žurnalo „Time“ viršelyje. Jo šlovės valanda atėjo ir praėjo, ir prožektorių šviesos nukrypo kitur.

Ėjo XX a. dešimtas dešimtmetis ir atrodė, kad manipuliavimas DNR – tai akivaizdus ateities vėžio gydymo metodas. Buvo nustatyti onkogenai – genai, kurių mutacijos padidina ląstelės tikimybę susirgti vėžiu, taip pat genai supresoriai, kurie, atrodo, slopina tokias destabilizuojančias mutacijas, ir tyrėjai nukreipė dėmesį į juos. Netrukus šias kryptis papildė taikinių terapija ir „slopinimo keliai“³⁸ – mažos molekulės imtos kreipti į metaboline priemones, kuriomis vėžys formuoja savo kraujotaką, kad galėtų toliau augti ir daugintis. Šie gydymo būdai, panašiai kaip radioterapija, chemoterapija ir chirurgija, tiesiogiai kovojo su liga, o ne skatino jai priešintis imuninę sistemą. Žmonėms tai atrodė prasminga, be to, šie metodai tam tikru laipsniu veikė. Dėl naujų mokslinių technologijų minėti vaistai tapo lengviau prieinami, pigesni ir veiksmingesni negu anksčiau, o vėžiu sergantiems pacientams jie dovanojo papildomas gyvenimo savaites ar net mėnesius. Dabar šiems metodams buvo skiriamos antraštės pirmuosiuose leidinių puslapiuose – taigi jie užtemdė imunoterapijos tyrimus, o tai lėmė mažesnę šių finansavimą. Proveržį imunoterapijos istorijoje pakeitė „bankrotas“.

„Mes ieškome šviesos“, – rašė Gėtė, o vėžio imunoterapijos galimybės vis dar yra tamsoje blyksintys žiburėliai. Visgi geriausi ir talentingiausi jaunieji mokslininkai, rinkdamiesi karjerą, nebegalvojo apie vėžio imunoterapiją. Didelė dalis specialistų, baigusių mokslus XX a. devintojo dešimtmečio pabaigoje ir dešimtajame dešimtmetyje, rinkosi geriau finansuojamas ir perspektyviau atrodančias mokslinių tyrimų kryptis. Vieni iš jų nusprendė tobulinti radioterapiją ir chemoterapiją. Daugelis pasirinko „kelio slopini-

mo“ mokslą. Taigi onkologai ir toliau tradiciškai „pjaustė, degino ir nuodijo“ vėžį, nes ankstesnė karta juos išmokė, kad tai – vieninteliai iš tiesų patikimi ginklai.

Pagrindinius, tačiau būtinus imunoterapijos tyrimus ir toliau vykdė tik grupelė šių metodų perspektyvumu nuoširdžiai įsitikinusių ir tyliai atsiskyrusių mokslininkų, tokių kaip Lloydas Oldas, Ralfas Steinmanas ir kiti. Tuo metu Steve'as Rosenbergas, sekdamas dr. Philo Greenbergo pavyzdžiu ir bandydamas rasti naujus bei geresnius būdus, kaip išauginti ir perkelti T ląstelių kariuomenes, kurios galėtų atpažinti ir sunaikinti auglius, nuo IL-2 perėjo prie naujų tikslų ir technologijų.³⁹ Nors galbūt jums taip neatrodo, žvelgiant į tai, kiek mažai vėžio imunoterapijos specialistų dalyvauja nacionalinėse vėžio konferencijose (dažniausiai tai būna tie patys asmenys, neretai ilgus metus leidžiantys menkai finansuojamose laboratorijose), tačiau vis dar yra daugiau galimybių pasiekti sėkmę šioje srityje. Dauguma šių metodų buvo grįsti tuo, kuo ir toliau tikėjo vėžio imunologai – egzistuoja ląstelės, kurios vis dar gali atpažinti naviko antigenus ir nužudyti vėžį: T ląstelės.⁴⁰

Ši prielaida skatino kelti daug kartų girdėtus klausimus: jeigu T ląstelės gali atpažinti vėžio antigenus (o jos gali tai padaryti) ir jeigu Greenbergas bei kiti sugebėjo išauginti ištisą T ląstelių armiją ir išmokyti jas atpažinti naviko antigenus, kad šios galėtų pulti ligą (taip ir buvo), kodėl vėžiu sergantiems pacientams imuninis atsakas nepasireiškė netaikant šių priemonių? Jeigu imuninė sistema gali atpažinti ir sunaikinti navikus, kodėl ji to nedaro? Kodėl mes apskritai susergame vėžiu?

Į šiuos klausimus galimi du atsakymai: arba imunoterapeutai klydo, arba formulėje dar kažko trūksta.

Tai įdomūs klausimai. Dr. Rosenbergas siekė eksperimentų teoriją kuo greičiau pritaikyti praktiškai, net užbėgdamas už akių pagrindinėms imunologinių tyrimų išvadoms, kurios galėtų paaiškinti tokio gydymo rezultatus. Visgi buvo akivaizdu, kad kažko dar trūksta, kažkas dar neatrasta, panašiai kaip nežinomas dëlionės elementas, neleidžiantis T ląstelėms pakilti į kovą prieš vėžį arba išjungiantis jas, nors šios dar nebaigė savo darbo. Be to, tai netaikoma imuninei sistemai arba jos kovai su ligomis apskritai – šis paslaptingas mechanizmas, rodos, įsijungdavo tik imuninei sistemai kovojant su vėžio ląstelėmis.

Jeigu esate onkologas chemoterapeutas arba molekulinis biologas, mintis apie nematomą poveikį jums gali skambėti keistai ir nelabai moksliskai,⁴¹ o tai reiškia, kad ir vėžio imunoterapija, jūsų manymu, nėra vi-savertis mokslas. Taigi jūsų požiūris lemia, kokiais tyrimais nusprendėte tikėti ir kaip juos aiškinti.

Imunoterapijos cinikai (sudarantys didžiąją dalį vėžio, imuninės sistemos arba abiejų šių sričių specialistų) manė, kad nematomas „veiksnys“, dėl kurio vėžio imunoterapija neveikia, yra labai paprastas faktas: vėžys ir imuninė sistema tarpusavyje nesąveikauja, jie neturi ko pasakyti vienas kitam, todėl negalima priversti jų stoti į kovą. Kalbant apie bet kokią priešvėžinį interferono, IL-2 ar BCG poveikį buvo teigiama, kad T ląstelė tiesiog atpažino ląstelę užkrėtusio ir vėžį paskatinusio viruso antigeną. Niekas netvirtino, kad T limfocitai neatpažįsta virusais užkrėtų ląstelių – juk būtent tai jie ir daro. Be to, užsikrėtus virusu (pavyzdžiui, ŽPV) padidėja tam tikrų vėžio formų išsivystymo tikimybė.⁴² Šis modelis atitiko faktų modelį, labiausiai primenantį Okamo skustuvą* – jo šalininkai tvirtino, kad Rosenbergas tiesiog klaidingai aiškino tai, ką matė. Vėžinės ląstelės antigenai nepakankamai svetimi organizmui, kad T ląstelės galėtų juos atpažinti, nes priešingu atveju būtų galima sukurti sėkmingus skiepus nuo vėžio. Tačiau tokių skiepų nėra.

Vėžio imunologai galėtų ginčytis, kad jie tiesiog norėjo atkreipti dėmesį į vilties žiburėlius, tačiau jiems nepakako biologijos pagrindų savo argumentams sustiprinti. Buvo tik vienas būdas atremti priešininkų argumentus – rasti tai, kas paaiškintų vėžio imunoterapijos problemą ir leistų T ląstelėms patikimai atpažinti, aptikti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Šiose lenktynėse labiausiai pasisėkė tiems, kurie net nebandė to padaryti.

* Okamo skustuvu vadinamas principas, kurio autoriumi laikomas anglas pranciškonų vienuolis, filosofas Viljamas Okamas (g. 1285). Jis teigia, kad bet kokio reiškinio paaiškinimui turi būti naudojama kaip galima mažiau prielaidų. *Vert. pastaba.*

KETVIRTAS SKYRIUS

„EUREKA“ IŠ TEKSASO

Atsitiktinumas renkasi paruoštą protą.

– Lui Pasteras

Pralaužti ledus vėžio imunoterapijos srityje galiausiai pavyko ne itin pasiturinčiam lūpinės armonikėlės virtuozui iš Teksaso, kuris, tiesą sakant, net netyrė vėžio.

Jimą Allisoną būtų galima pastatyti kažkur tarp Jerry'io Garcia ir Benjamino Franklino – jame dera šiek tiek šių abiejų garsių asmenybių bruožų: Jimas muzikantas ir mokslininkas, kurio ūmų būdą bei aštrų protą kiek sušvelnina alus bei humoro jausmas. Bet visų pirma jis smalsus ir atidus stebėtojas, rodos, pernelyg nesirūpinantis kitais dalykais – vienas iš tų laimingų mokslininkų, kurie džiaugiasi klydę devyniasdešimt devynis kartus, kad pasirodytų teisūs šimtąjį kartą. Būtent ši savybė padėjo jam 2018 metais pelnyti Nobelio premiją.

Allisonas savo gimtąjį Aliso miestą Teksase¹ praaugo dar mokydamasis vidurinėje mokykloje, o ją baigęs turėjo rinktis neakivaizdinį sustiprintos biologijos kursą, kuriame buvo drįstama paminėti net Čarlzą Darviną. Paskaitos vyko Ostine, šiame mieste taip pat veikė geriausias valstybinis Teksaso universitetas ir virte virė muzikinis gyvenimas. Toks derinys buvo

Jimui Allisonui prie širdies, taigi baigęs vidurinę ir būdamas vos septyniolikos jis ir persikėlė į Ostiną, nusprendęs tapti kaimo gydytoju, kaip tėvas.

Ostinas 1965–1973 metais svetingai priėmė muzikalius jaunuolius.² Jimas grojo lūpine armonikele ir netgi tapo populiarius. Šiame mieste, kuriame žemę drebino tokie laukiniai naujos kartos kantri muzikantai kaip Willie Nelsonas ir Waylonas Jenningsas³, Allisonas grojo honkitonką, o Luckenbache linksmino „Lone Stars“ futbolininkus. Apskritai, buvo smagu, nors parengiamoji medicinos studijų programa jam atrodė tuščias laiko švaistymas.

Taigi 1965 m. Jimas nusprendė atsidėti biochemijai ir širdžiai nemiela kalimą iškeitė į darbą biochemijos laboratorijoje, kurioje vėliau tyrė fermentus, rengdamasis ginti daktaro disertaciją. Taip jau nutiko, kad jo tiriami fermentai suskaidė cheminę medžiagą, pelėms sukeliančią tam tikros rūšies leukemiją.⁴ Būsimasis biochemijos mokslų daktaras Allisonas turėjo išsiaiškinti biocheminį šių fermentų veikimo mechanizmą,⁵ tačiau jam taip pat buvo smalsu, kaip jie paveikė vėžį.

„Perskaičiau visą imunologinę literatūrą, kokią tik radau bibliotekoje“, – pasakojo Allisonas.⁶ Eksperimento metu jis pastebėjo, jog fermentas tiesiog nutraukė bet koki auglio maitinimą, taigi šis galiausiai nekrozoavo ir išnyko – tapo dar viena negyvų ląstelių sankaupa, kuria pasivaišino makrofagai ir dendritinės ląstelės. Iš perskaitytos literatūros Allisonas jau žinojo, kad šios minkštakūnės, į amebas panašios ląstelės nėra vien tik šiukšlininkai – jos gali tarnauti ir kaip karo lauko žurnalistai, nuolat pranešinėdami karščiausias naujienas apie organizmo kovą su ligomis. Tokios naujienos slypi negyvoje ir sergančiose ląstelėse, kurios suskaidomos į baltymų gabalėlius – ligos sukėlėjų antigenus. Pirmieji pasirodo makrofagai (ir dendritinės ląstelės) – jų pilna visur. Radusios ką nors įdomaus, šios ląstelės atplėštus svetimų baltymų gabalėlius nešasi į limfmazgius, kad galėtų juos parodyti ir kitiems. (Limfmazgiai yra nelyginant „Rick’s“ kavinė Kasablankoje – čia galima sutikti gerų vaikinių, blogų vaikinių, žurnalistų, kareivių, dendritinių ląstelių, T ir B ląstelių ir netgi ligos pažeistų ląstelių).⁷ Taip B ir T ląstelės aptinka derantį antigeną ir yra suaktyvinamos.

Stebint, ką makrofagai daro su negyvu pelės auglio audiniu, Allisonui kilo mintis: „Bet juk taip veikia skiepai!“ Skiepai supažindina organizmo imuninę sistemą su negyva (iškiepyta) ligos forma, tad imuninė sistema

gali paruošti tinkamą atsaką – suburti prieš ligos sukėlėjus nukreiptų T ląstelių klonų armiją, kuri prireikus būtų pajėgi juos atremti. Ar ne tą patį jie padarė nužudydami naviką, kurį vėliau pašalino makrofagai? Galbūt negyvos auglio ląstelės, kurias makrofagai sudrasko ir „parodo“ imuninei sistemai, irgi veikia panašiai kaip skiepai? Taigi, toliau svarstė mokslininkas, ar tai reiškia, kad atlikdamas eksperimentą jis, paprastai tariant, pasiekijo peles nuo šios konkrečios kraujo vėžio formos? Ar jos dabar tapo atsparios vėžiui?

„Po galais, panorau tai išsiaiškinti! Taigi pradėjau dar vieną eksperimentą – nusprendžiau, kad šioms pasveikusioms pelėms, kurios netoliese gardžiavosi ėdalų, vėl suleisiu auglio ląstelių, tačiau šį kartą negydysiu fermentais ir pažiūrėsiu, kas nutiks.“ Tai net nebuvo eksperimentas – mokslininkas neprašė leidimo, nerašė protokolo, nedarė nieko panašaus. Jis tiesiog paleido švų pernelę nesitaikydamas. Ir... nieko nenutiko. „Pelėms auglių daugiau neatsirado, – pasakojo Allisonas. – Tada dar kartą suleidau dešimt kartų didesnę dozę, bet pelės vis tiek nesusirgo. Po to naviko medžiagos įsvirkščiau dar penkis kartus daugiau, ir auglių neatsidaro! Kažkas vyko, ir tai buvo nuostabu!“

Nors šis atsitiktinis ir vienkartinis eksperimentas nieko neįrodė („Kai kas sakė, kad tą galima pakartoti su žmonėmis – tiesiog paimkite gabalėlį naviko, jį kuo nors apdorokite ir susiřvirkřkite vėl. Bet tai taip paprastai neveikia.“), jis leido Allisonui šiek tiek praskleisti imuninės sistemos paslaptis ir galimybes dengiantį šydą. Ši sritis nepaprastai jį sudomino. Dabar mokslininkas norėjo jas ištyrinėti – pirmiausia dirbdamas San Diego „Scripps“ institute iš karto po to, kai apsigynė daktaro disertaciją,⁸ o vėliau – nedidelėje laboratorijoje, kurią vėžio centras „MD Anderson“ atidarė netoli Smitvilio, Teksase (dovanotoje žemėje ir valstybės lėšomis). Taip, pasak Allisono, „gubernatorius skatino ekonomiką“.

„Vaizdas buvo keistokas, – pasakojo mokslininkas. – Aštuoniolikos akrų valstybinio parko viduryje⁹ buvo pastatyti keli laboratorijos pastatai ir pasamdyti šeši darbuotojai. Mes turėjome iřtirti kancerogenezę [t. y. vėžio atsiradimo procesą]. Ař beveik nieko apie tai nežinojau.“ Tačiau jis pasitėlkė keletą imunologinių metodų, kurie padėjo sukurti veiksmingus eksperimentus. Tuo metu, pasak Allisono, vėžio centras „MD Anderson“ pamiršo apie šią laboratoriją,¹⁰ – „jie beveik paliko mus ramybėje“. Ši dar-

bo vieta Allisonui puikiai tiko – bent jau tuo metu. Jo kolegos buvo šviešaus proto, entuziastingi panašaus amžiaus mokslininkai – vyriausiems iš jų dar nebuvo nė keturiasdešimties. Laboratorijoje jie laikė alų, dirbo iki išnaktų, padėjo vieni kitiems atlikti eksperimentus ir dalijosi išmintimi.

Gyvenimą dar labiau pasaldino tai, kad nereikėjo dėstyti, nebuvo jokios administracinės atsakomybės, užtat buvo motociklas „Norton Commando 850“ ir Nacionalinių sveikatos institutų bei Nacionalinio vėžio instituto finansavimas, pakankamas, kad Allisonas galėtų daryti tai, kas jam iš tiesų buvo įdomu – tyrinėti neseniai atrastus T limfocitus.

„Tai buvo nuostabus metas moksle, nes apie imunologiją buvo žinoma dar labai nedaug, – pasakojo mokslininkas. – Turiu galvoje, kad visi suvokė, jog turime imuninę sistemą, nes buvo sukurti skiepai. Tačiau išsamiau niekas apie nieką nieko nežinojo.“

Vienas iš dalykų, apie kuriuos niekas nieko nežinojo, buvo tai, kaip T ląstelė atpažįsta ligos pažeistą ląstelę. Allisonas perskaitė visus mokslinius darbus šia tema, kokius tik sugebėjo rasti, o tada ir juose cituojamus straipsnius. „Pradžioje pamaniau, kad esu kvailys, nes to nesuprantu. Tada pagalvojau – ne, kvailiai jie, nes patys nesupranta, apie ką kalba!“

Tuo metu egzistavo daugybė teorijų apie tai, kaip T ląstelė atpažįsta antigenus.¹¹ Viena vyraujanti teorija skelbė, kad kiekviena T ląstelė turi unikalius receptorius (ant jos paviršiaus tam tikru būdu išsidėsčiusius baltymus), kurie „pastebi“ konkretų sergančios ląstelės antigeną, prisiglaudžia prie jos ir atlieka tai, ką galima prilyginti raktų įkišimui į spyną.

Ši teorija atrodė pagrįsta, tačiau niekas nesugebėjo rasti nė vieno tokio receptoriaus. Jeigu jie egzistuotų, jų turėtų būti devynios galybės, išsisklaidžiusių tarp daugybės T ląstelės paviršių dengiančių baltymų (kurių tiek daug, kad atrasti nauji įvardijami skaičiais, panašiai, kaip naujai aptiktos žvaigždės).¹² Tokie baltymai-receptoriai turėtų būti molekulės, išsidėsčiusios tam tikra dvigubos grandinės forma. Kelios laboratorijos buvo gana tvirtai įsitikinusios, kad T ląstelių veikimo mechanizmas panašus į B ląstelių veikimą. Allisonas manė, kad tai kvaila.

„Žmonės iš Harvardo, Johno Hopkinso, Jeilio ir Stenfordo universitetų jau tvirtino radę molekulę, kuri yra T ląstelės receptoriaus, – prisiminė mokslininkas. – Kadangi B ląstelės gamina antikūnus, daugelis tų tyrėjų įsivaizdavo, kad T ląstelių receptoriai turi būti panašūs į antikūnus.“¹³

Kad ir kaip jis atrodytų, galėtumėte juo manipuliuoti, jei tik gebėtumėte jį atrasti. Suvaldykite T ląstelės receptorių ir imuninės sistemos žudymo mašiną galėsite nukreipti į ką tik panorėję. Toks atradimas galėtų turėti didžiulį poveikį žmonijai, o jo atradėjams pelnyti neblėstančią šlovę.

Allisonas buvo įsitikinęs, kad T ląstelės nėra tik B ląstelių atmaina – lyg kokios B ląstelės žudikės. Jeigu T ląstelės egzistuoja (o jos egzistuoja) ir jeigu jos skiriasi nuo B ląstelių (taip ir yra), šie skirtumai esminiai. T ląstelės receptoriaus, kuris leistų jai „pamatyti“ taikinį – konkretų antigeną, molekulinė struktūra buvo vienas iš esminių dalykų, skiriančių jį nuo B ląstelės receptoriaus. Jis turėtų kitaip atrodyti, nes kitaip veikė ir atliko kitas funkcijas.

Kartą Allisonui, sėdinčiam paskutinėje auditorijos eilėje ir klausančiam kvietinio „Gebenės lygos“ mokslininko paskaitos šia tema, staiga šovė mintis. Viskas tapo taip akivaizdu: jeigu jis galėtų rasti būdą palyginti B ir T ląsteles – sugalvotų laboratorinį eksperimentą, kuris leistų jas padėti vieną šalia kitos ir leisti pertekliniams paviršiaus baltymams sunaikinti vieniems kitus, receptorių turėtų būti ta molekulė, kuri galiausiai išliktų. Iš esmės jis ieškojo adatos šieno kupetoje, taikydamas paprastą metodą – sudeginti ją ir išsijoti pelenus. Tai, kas liks, ir bus ieškoma adata.

Taigi Allisonas nuskubėjo į laboratoriją ir kibo į darbą. „Pirmą kartą mane aplankė sėkmė, – vėliau prisiminė jis. – Dabar radau tą, kas yra T ląstelėse, tačiau ko nėra nei B ląstelėse, nei jokiose kitose ląstelėse¹⁴ – taigi tai turi būti T ląstelių receptorių!“ Be to, jis atskleidė, kad šis receptorių sudarytas iš dviejų – alfa ir beta – grandinių, ir parašė apie tai straipsnį.

Allisonas tikėjosi paskelbti savo atradimą viename žymiausių recenzuojamų mokslinių žurnalų.¹⁵ Tačiau nei „Cell“, nei „Nature“, nei joks kitas A kategorijos recenzuojamas žurnalas nenorėjo skelbti jaunesniojo mokslo darbuotojo iš Smitvilio, Teksase, minčių. „Galviausiai savo tyrimo rezultatus paskelbiau naujame žurnale, pavadintame „Journal of Immunology“. Nors tai nebuvo tokio lygio leidinys kaip „Science“ arba „New England Journal of Medicine“, šie rezultatai pagaliau buvo atspausdinti ir paskelbti pasauliui.¹⁶

Straipsnio pabaigoje parašiau: „Tai gali būti ląstelių antigeno receptoriai, ir yra priežastis, kodėl manau, kad tai T ląstelių antigeno receptoriai“, o tada tiesiog išvardijau visas tas priežastis.“ Tai buvo drąsus pareiškimas

aktualiausia imunologijos tema. „Ir niekas jo nepastebėjo, – pasakojo Allisonas. – Išskyrus vieną laboratoriją.“

Šiai laboratorijai vadovavo įžymi biologė Philippa (Pippa) Marrack – San Diego Kalifornijos universiteto Los Andžele mokslinė bendradarbė. Nors ši laboratorija (kurioje ji dirbo kartu su savo vyru dr. Johnu Kappleriu) dar nebuvo spėjusi nustatyti T ląstelių receptorių, tačiau turėjo mokslinių būdų patikrinti, ar Allisono rezultatai teisingi. Taigi dr. Marrack pakartojo Allisono eksperimentą ir nustatė tiksliai tokį patį baltymą kaip Allisonas – ir tik vieną tokį baltymą. Ji buvo sukrėsta, ypač todėl, kad šį atradimą padarė laboratorija, apie kurią mokslininkė nieko nebuvo girdėjusi. Allisonas pasakojo, kad Marrack jam paskambino ir papasakojo organizuojanti Gordono konferenciją – elitinį uždarą renginį, kurį galima palyginti su gamtos mokslų srities Davoso forumu. Mokslininkė pakvietė Allisoną skaityti pranešimą minėtoje konferencijoje – jis jautėsi taip, lyg būtų pakviestas į aukščiausiosios lygos rungtynes.

Gordono konferencija padėjo veržliam jaunam mokslininkui tapti žinomam akademinėje bendruomenėje, negana to, jam buvo pasiūlyta skaityti paskaitas Stenfordo universitete kaip kviestiniam lektoriui. Dabar, kai T ląstelių antigeno receptorių (TCR) pagaliau buvo identifikuotas, o jo dviejų grandinių molekulinė struktūra aprašyta, prasidėjo lenktynės dėl didžiojo prizo – T ląstelės DNR užkoduotų genų iššifravimo.

„Tuo metu buvo ką tik sugalvota, kaip būtų galima dirbti su DNR ir klonų genaais, taigi dabar kiekvienas stengėsi klonuoti šį [T ląstelės receptoriaus baltymo] geną, – pasakojo Allisonas. – Dvidešimt penkerius metus tai buvo imunologijos šventasis gralis, ir niekas nesugebėjo jo surasti. Dabar visi lipo vieni kitiems ant kulnų. Manau, kiekvienas suprato, kad šių lenktynių laimėtojo laukia Nobelio premija.“

Tų pačių metų rugpjūtį Stenfordo universiteto imunologas daktaras Markas Davisas neplanuotai pasakė kalbą kas trejus metus rengiamame dideliame imunologijos kongrese Japonijoje – paskelbė, kad jo laboratorija nustatė pelės T ląstelės receptoriaus beta grandinę. Kitamet jis paskelbė tą patvirtinančią informaciją prestižiniame britų žurnale „Nature“ kartu su garsaus Kanados genetiko ir biologo dr. Tako Mako, sėkmingai identifikavusio žmogaus T ląstelių receptoriaus beta grandinę, straipsniu. Bet dar liko genas kitoje T ląstelės receptoriaus pusėje – alfa grandinė. Davisas kar-

tu su savo bendradarbe ir žmona dr. Yueh-Hsiu Chien buvo auditorijoje, kai apie šį laimėjimą paskelbė Masačusetso technikos instituto imunologas Susumu Tonegawa.¹⁷ Būtent Davisas prieš kelerius metus buvo pasidalijęs su Tonegawa savo laboratorijos genų klonavimo metodais, tad dabar jau jautėsi taip, lyg jam būtų tekę už tai sumokėti. Lėktuvu skrendant namo Chien pasakė savo vyrui atpažinusi skaidrę su brūkšninį kodą primenančiu „pirštų atspaudu“, kuris, pasak Tonegawos, koduoja alfa grandinę. Davisas nusprendė nepraleisti progos. Jis nuskubėjo į savo laboratoriją, visą parą tyrinėjo Tonegawos geno skaidrę, tada parašė straipsnį šia tema ir 19 val. DHL lėktuvu išskraidino jį į Londoną, kur straipsnis buvo padėtas ant mokslinio žurnalo „Nature“ redaktoriaus stalo. Paties Tonegawos straipsnis apie alfa grandinės geną ant to paties stalo atgulė po kelių dienų.

Nors abiejų mokslininkų darbai buvo labai panašiai pavadinti, juose buvo skelbiama apie tą patį atradimą ir jie buvo išspausdinti tame pačiame 1984 m. žurnalo numeryje.¹⁸ Daviso ir Chen straipsnis ant reaktoriaus stalo pateko pirmiau, pelnydamas autoriams neblėstančią šlovę ir citatas biologijos vadovėliuose.¹⁹ Po dvejų metų, 1987-aisiais, Susumu Tonegawai buvo įteikta Nobelio medicinos premija už jo ankstesnį, taip pat proveržį sukėlusį B ląstelių genų tyrimą. Nobelio premijos už T ląstelių receptoriaus geną kol kas dar niekas negavo. Vėliau Tonegawa paliko imunologiją ir ėmėsi tirti molekulinį mechanizmą, susijusį su tuo, kaip mes įsimename ir ką bei kaip pamirštame.

*

„Šiaip ar taip, mes klonavome daug medžiagos, – prisiminė Allisonas. – Bet ne tos, kokios reikėjo. Galiausiai buvau pakviestas į seminarą [Kalifornijos universitete] Berklyje. Jaučiausi keistokai, nes nebuvau lankęsis didelėse laboratorijose. Niekada nebuvau Harvarde. Jaučiausi ne toks kilmingas, kaip dauguma Berklyje ir panašiose vietose dirbančių mokslininkų.“ Visgi po dviejų savaičių Allisonas gavo pritrenkiantį pasiūlymą visu etatu dirbti Berklio universitete²⁰ už atlyginimą, mokamą iš didžiulės Howardo Hugheso medicinos instituto subsidijos. Allisonui buvo pažadėta, kad eidamas šias pareigas jis turės nuosavą laboratoriją, gaus mokslų daktaro atlyginimą ir galės tyrinėti, ką tik panorėjęs. Be to, jam nereikės dėstyti ir nerimauti dėl atlyginimo. Vienintelė jo pareiga būtų kas trejus

metus vykti į Howardo Hugheso medicinos instituto pagrindinę buveinę, perskaityti dvidešimt penkių minučių pranešimą penkiasdešimties geriausių pasaulio mokslininkų akivaizdoje ir pristatyti savo darbą tyrinėjant T ląsteles.²¹

Darbas Berklio universitete padėjo Allisonui daug geriau suprasti T ląsteles nei prieš dešimtmetį, kai mokslininkas pirmą kartą karštai jomis susidomėjo. Dabar visuotinai sutariama, kad egzistuoja skirtingų rūšių T ląstelės, turinčios skirtingas ypatybes, koordinuojančias imuninį atsaką į ligą. Kai kurios ląstelės „padeda“ imuniniam atsakui, siųsdamos cheminius nurodymus per citokinus – panašiai puolėjai reguliuoja beisbolo žaidimą. Kitos ląstelės – T ląstelės žudikės – po vieną naikina užkrėstas ląsteles, dažniausiai cheminiu būdu nurodydamos joms nusižudyti. Pirmiau minėti ir dar daugelis kitų procesų prasideda tik tada, kai suaktyvinama T ląstelė. Toks suaktyvinimas yra įgytojo imuninio atsako pradžia – iki tol T ląstelės tiesiog plūduriuoja ir laukia. Tačiau kas „įjungia“ T ląsteles? Kas priverčia jas mobilizuotis kovai su liga?

„Manėme, kad toks „jungiklis“ yra T ląstelės antigeno receptorius“, – pasakojo Allisonas. Ši prielaida atrodė labai logiška. Visgi po to, kai pavyko nustatyti T ląstelių receptorius, paaiškėjo, kad minėta prielaida, deja, neteisinga.²² T ląstelės receptorius galėjo „pastebėti“ pažeistos ląstelės antigeną, su kuriuo jis buvo susijęs kaip raktas su spyna, tačiau šio rakto nepakako T ląstelei „užvesti“. ²³ Ne jis duodavo signalą „Pirmyn!“

„Tai supratęs tariau: „O, šaunu, T ląstelės dar sudėtingesnės, nei atrodė“, – prisiminė Allisonas. – Taigi galvosūkis pasirodė esantis painesnis, ir jį spręsti buvo smagiau.“

Jeigu T ląstelės receptoriaus ir antigeno atitiktis nebuvo vienintelis signalas, reikalingas T ląstelei „įjungti“, tai reiškė, kad ląstelę tuo pačiu metu turi sužadinti viena, o gal net kelios kitos molekulės.²⁴ Galbūt T ląstelei reikėjo dviejų signalų – panašiai, kaip seifui atrakinti reikia dviejų raktų, arba kaip užvedant automobilį nepakanka pasukti raktelį – dar būtina paspausti greičio pedalą? Bet kur tas T ląstelės greičio pedalas?²⁵ Jį pavyko aptikti po trejų neilgų metų – tai buvo dar viena T ląstelės paviršiuje esanti molekulė, pavadinta CD28.²⁶ Santrumpa CD reiškia „diferenciacijos klasterį“, arba, kitaip tariant, „dalyką, kuris aiškiai skiriasi nuo kitų panašių jį supančių dalykų“.

CD28²⁷ pasirodė esąs tas antrasis signalas, kurio reikia T ląstelėms suaktyvinti.²⁸ Tai buvo svarbus atradimas, bet netrukus Allisonas ir kiti mokslininkai suprato, kad viskas ne taip paprasta. Nors T ląstelės receptoriui susidūrus su atitinkamu antigenu ir CD28 tuo pačiu metu duodant atitinkamą signalą, T ląstelė būdavo suaktyvinama, tačiau pabandžius tai atlikti su bandomosiomis pelėmis paaiškėjo, kad netrukus imuninės sistemos aktyvumas nuslopdavo. Nors mokslininkams pavyko rasti užvedimo raktelį ir greičio pedalą, tam, kad T ląstelė „pajudėtų“, reikėjo dar ir trečio signalo. Taigi tyrėjai leidosi į šio signalo paieškas.

Vienas iš Allisono studentų, neseniai apsigynęs daktaro disertaciją Matthew (Maxas) Krummelis palygino baltymo CD28 struktūrą su kitomis molekulėmis, ieškodamas panašumų kompiuterizuotame molekulių nuotraukų albume – pasak Allisono, „taip mes tais laikais vadinome genų banką“. Maxas vadovavosi idėja, kad jeigu pavyktų aptikti panašiai atrodančią molekulę, galbūt paaiškėtų, kad ji daro panašius dalykus ir, apskritai, yra susijusi. Taigi Krummelis netrukus rado kitą molekulę, labai panašią į tą CD28 dalį, kuri kyšo iš ląstelės – receptoriaus dalį.²⁹ Minėta molekulė buvo neseniai identifikuota, taigi turėjo pavadinimą ir numerį.³⁰ Tai buvo ketvirtoji citotoksinė (ląstelė žudikė) T imuninė ląstelė (limfocitas), aptikta vienoje partijoje, tad ją atradęs mokslininkas Pierre'as Goldsteinas pavadino šią ląstelę su T limfocitu susijusiu citotoksiniu baltymu Nr. 4 arba, sutrumpinus, CTLA-4.³¹

Tuo pačiu metu trečiojo signalo problemą tyrė ir tyrimų miestelyje „BristolMyers Squibb“ Sietle dirbantys mokslininkai Jeffrey'is Ledbetteris bei Peteris Linsley'us. „Linsley'us sukūrė antikūną, galintį užblokuoti CTLA-4“, – prisiminė Allisonas. Mokslininkų grupė paskelbė straipsnį, kuriame daroma išvada, kad CTLA-4 ir yra trečiasis signalas „pirmyn“, arba dar vienas T ląstelės greičio pedalas, kurį reikia „nuspausti“ norint suaktyvinti imuninį atsaką.³²

Nors tai, kad kitas mokslininkas aplenkė juos kurdamas antikūną, galėjo nuliūdinti (ypač Krummelį, kuris rengdamas savo disertaciją antikūnui skyrė trejus metus), Allisonas vis dėlto nusprendė tęsti eksperimentus su CTLA-4. Apie jį dar reikėjo daug ką sužinoti. Be to, Allisonas nebuvo visiškai tikras, kad Linsley'ui su kolegomis pavyko iki galo atskleisti T ląstelių suaktyvinimo paslaptį.

„Žinojau, kad yra du būdai, leidžiantys judėti greičiau, – pasakojo mokslininkas. – Vienas – paspausti greičio pedalą, o kitas – atitraukti koją nuo stabdžio.“ Allisonas tvirtino, jog Linsley'aus grupė vykdė eksperimentus laikydamosi prielaidos, kad CTLA-4 yra dar vienas signalas „pirmyn“, iš esmės – antrasis CD-28. „Taigi pasiūliau: eksperimentuokite manydami, kad [CTLA-4] duoda „išjungimo“ signalą. Netrukus mes tą ir nustatėme – CTLA-4 buvo „išjungimo“ signalas.“³³

Allisono laboratorija dabar turėjo gana aiškų vaizdą, kokių veiksmų reikia imtis, kad T ląstelė būtų suaktyvinta kovai su liga. Pirmiausia, T ląstelė turėjo atpažinti ligos pažeistą ląstelę pagal jos unikalų baltymo „pirštų atspaudą“ – kitaip tariant, ji turėjo susidurti su T ląstelės receptorių atitinkančiu antigenu. Paprastai tokį antigeną pristato dendritinė ląstelė arba makrofagas. Susijungimą su šiuo antigenu galima prilyginti automobilio raktelio pasukimui.

Kiti du signalai (CD28 ir CTLA-4) buvo panašūs į to paties automobilio greičio ir stabdžio pedalus. CTLA-4 buvo stabdis, ir iš šių dviejų pedalo būtent jis buvo galingesnis. Įmanoma paspausti abu pedalus vienu metu (eksperimentuodamas Krummelis nustatė, kad tai šurkštus būdas kontroliuoti suaktyvinimo spartą), bet tokiu atveju stabdžiui tekdavo pirmenybė, ir, nepaisant visų pastangų, T ląstelė „nepajudėdavo“. Vadinasi, kad imuninis atsakas nusloptų, pakanka sužadinti CTLA-4.

Galbūt tai skamba painiai, tačiau yra būtent taip. Allisono laboratorija atrado sudėtingą saugos mechanizmą, kuris yra didesnės patikros ir pusiausvyros sistemos aspektas, neleidžiantis imuninei sistemai įsisiautėti ir pulti sveikų organizmo ląstelių. Kiekviena saugos sistema yra tarsi saugiklis, suveikiantis, jeigu T ląstelė užprogramuojama pulti ne tą antigeną, pavyzdžiui, nepažeistą nuosavą ląstelę. Taigi prieš paverčiant T ląsteles žudymo mašinomis, vertėjo užduoti klausimą: ar neabejojate dėl to? Jeigu imuninė sistema tinkamai suaktyvinama ir nukreipiama prieš patogenus, esate sveiki. Tačiau jeigu ji nusprendžia pulti nuosavas ląsteles, susergate autoimunine liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė, Krono liga, kai kurios diabeto formos, reumatoidinis artritas, vilkligė ir šimtai kitų. Nuo jų neapsaugo net sudėtinga atsako sistema. Taigi T ląstelės suaktyvinimo mechanizmas, apimantis dvigubą signalą ir dvigubą patikrą, yra tik viena iš daugelio imuninėje sistemoje „įtaisytų“ dubliuotų saugiųjų atsako kilpų. Anksčiau tokie

T ląstelės suaktyvinimo „patikros taškai“ nebuvo aptikti,³⁴ tačiau dabar Allisono laboratorija kartu su Čikagos universitete veikiančia Jeffo Bluestone'o laboratorija vieną tokių tašką rado.³⁵ Bluestone'as sutelkė dėmesį į tai, kaip naująjį atradimą pritaikyti organų transplantacijai ir diabeto gydymui, slopinant nepageidaujamą imuninį atsaką. Tačiau Allisonas tikėjosi, kad šios žinios pasitarnaus kitoje srityje.

Jam biologija buvo įdomi, ligos keistos ir žavios, imunologija šauni. Visgi Allisonas pripažino, kad vėžys „apvogė“ jį asmeniškai.³⁶ Dar vaikystėje jis dėl jo neteko mamos³⁷ – atsisveikindamas laikė jos ranką net nesuprasdamas, kokia liga ir kodėl pražudė jo mamą, tik žinodamas, kad jos nebėra. Panašiai jis neteko daugumos šeimos narių, ir nors niekada nebuvo garsiai to pasakęs, kažkur proto gelmėse Allisonas visada tikėjosi, kad vienas iš jo mokslinių tyrimų rezultatų bus vėžio gydymas. Taigi dabar jis planavo dar vieną eksperimentą, kuris turėjo tapti intelektiniu keliu į emocijų tikslą.

„Pagrindinė mūsų laboratorijos užduotis visada buvo imunologija, bet pusė, na, gal kiek mažiau, veiklos, buvo skirta navikams, – pasakojo Allisonas. – Be to, dabar pas mus dirbo nauja mokslų daktarė [Dana Leach], kuri norėjo užsiimti šia navikų kryptimi. Taigi vasarai baigiantis aprašiau eksperimentą. Pasakiau: „Norėčiau, kad pelėms įsodintumėte navikus ir sušvirkštumėte šį blokuojantį [CTLA-4] antikūną. Kitoms pelėms įsodinkite tik navikus be anti-CTLA-4, ir pažiūrėkime, kas nutiks.“ Lapkričio mėnesį ši jauna mokslų daktarė pranešė rezultatus: anti-CTLA-4 gavusios pelės pasveiko nuo vėžio, augliai išnyko. Tačiau CTLA-4 blokatoriaus negavusioms pelėms jie augo toliau. Allisonas buvo apstulbęs – paprastai bandymų rezultatai atrodo ne taip. „Žvelgiant į duomenis, tai buvo „tobulas“ eksperimentas – 100 proc. nugaišusių ir 100 proc. išgyvenusių pelių. Be abejo, kažkokių rezultatų tikėjausi. Bet tai buvo 100 procentų. Tai reiškė, kad arba mes ką tik išgydėme vėžį, arba siaubingai suklydome.“

Eksperimentą reikėjo pakartoti. „Mes tą ir padarėme – tuo metu buvo Padėkos diena, o panašūs eksperimentai užtrunka porą mėnesių.“ Allisonas prisiminė, kad eksperimentą vykdančio mokslo daktaras nesirengė atsakyti kelionės po Europą per Kalėdų atostogas... tik jau ne dėl būrio pelių.

Allisonas liepė jam vėl pradėti eksperimentą. „Tiesiog dabar sušvirkškite atitinkamas medžiagas visoms pelėms ir darykite ką suplanavęs.“

Norėdamas užtikrinti, kad stebėjimai būtų kuo mažiau šališki, Allisonas nurodė tiesiog pažymėti narvus raidėmis A, B, C ir D. „Aš pats įvertinsiu peles. Nieko man nesakykite.“ Allisonas vėliau turėjo patikrinti kiekvieno narvo pelių rezultatus, tačiau iki eksperimento pabaigos nežinojo, ko kiekvienai konkrečiai grupei buvo sušvirkšta.

„Tai buvo nelengva“, – vėliau prisiminė mokslininkas. Jis ateidavo kiekvieną dieną ir matė, kad A narve laikomų pelių navikai vis didėja. Kiekvieną naviką jis matuodavo slankmačiu, pažymėdavo rezultatus ant priklijuoto lapo, tada pereidavo prie B narvo... ir jame matė tą patį vaizdą – pelių navikai didėjo. Tas pats vyko ir C bei D narvuose. Buvo daug pelių, daug skaičių, tačiau viena tendencija. Kitaip tariant, absoliuti nesėkmė.

Ar atostogauti išvykęs mokslų daktaras sumovė ir šį eksperimentą? Allisonas jautė, kad juda atgal. Galiausiai Kūčių vakarą jis buvo laboratorijoje, spoksodamas į keturis pelių narvus, kuriuose buvo pelės su vis augančiais navikais. „Tada tariau sau – mėšlas, neketinu jų matuoti! Man reikia nuo viso šito atsipūsti.“

Mokslininkas grįžo po keturių dienų ir pastebėjo, kad padėtis iš esmės pasikeitė. Dviejuose narvuose esančių pelių navikai ėmė trauktis, o kituose dviejuose ir toliau augo. Sužinojęs, kuriame narve kokios pelės buvo laikomos, jis daugiau neabejojo. Kad imuninis atsakas pradėtų formotis, prireikė laiko (panašiai kaip ir skiepijant), tačiau galiausiai šis atsakas įsijungė. Diena iš dienos ir stebėtinai greitai šios tendencijos tęsėsi, galiausiai viskas įvyko taip pat, kaip ir pirmą kartą – rezultatas buvo 100 proc. Eksperimentas buvo tobulas.

Prieš pradėdamas šį eksperimentą Allisonas nežinojo, kur link juda, bet staiga pasiekė kelionės tikslą. Mokslininkai suprato biologinį mechanizmą, įprasminantį dešimtmečius kauptus trikdančius duomenis. Navikai naudojami T ląstelių saugos mechanizmais, stabdydami priešvėžinį organizmo imuninės sistemos atsaką. Gal tai buvo vėžio evoliucija, gal išgyvenimo triukas, o gal ir viena, ir kita. Svarbiausia, kad jeigu Allisonas sugebėjo užblokuoti ji pelių organizme, galbūt tą patį galima atlikti ir žmonėms. Tai, kas vyko narvuose, nebuvo proveržis – tai buvo naujas pasaulėvaizdis, kurį patvirtino duomenys. Akimirksniu aplankantis nušvitimas – „eureka“ moksle iš tiesų nevyksta taip dažnai, kaip rodoma filmuose. Tačiau dabar

buvo galima šaukti EUREKA! T ląstelės atpažino vėžį, vėžys pasinaudojo galimybe išjungti T ląsteles, bet jūs sugebėjote jį užblokuoti.

Ką dar įmanoma padaryti? Tas klausimas ir jo sužadinta viltis ir buvo viso tyrimo esmė. Ir štai įvyko proveržis.

*

Pasirodė, kad CTLA-4 ir yra vadinamasis T ląstelių „patikros taškas“ – pačios Motinos gamtos įmontuotas žudymo jungiklis, kyšantis virš T ląstelės paviršiaus ir skirtas suvaldyti šias ląsteles žudikes, kad jos neišsiaišautų. Allisonas suprato, jog vėžys užvaldo šį „jungiklį“, siekdamas sustabdyti (arba „išjungti“) prieš jį nukreiptą imuninį atsaką.

Allisono laboratorijoje buvo pagamintas antikūnas, kuris atitiko CTLA-4 receptorius kaip spynoje nulūžęs raktas. Jis užblokuodavo patikros tašką, ir vėžys nebegalėjo juo naudotis. Kai kurie biologai imuninės patikros taškų inhibitorių veikimą prilygina po važiuojančio automobilio stabdžio pedalų patekusiam plytos gabalui.

Patikros taškų slopinimas skyrėsi nuo ankstesnių vėžio imunoterapijos bandymų, kuriais buvo siekiama sukelti arba sustiprinti organizmo imuninį atsaką į vėžį, nes šiuo atveju, užblokavus imuninės patikros taškus, vėžys nebegalėjo išjungti natūralaus imuninio atsako.

Ilgus dešimtmečius mokslininkai bandė išsiaiškinti, kodėl nepavyksta rasti vėžį patikimai veikiančios imunoterapijos. Daugelis manė, jog problema ta, kad T ląstelės negali atpažinti naviko antigenų – tokiu atveju su vėžio imunoterapija neverta prasidėti.

Allisono laboratorija pasiūlė kitokį scenarijų. T ląstelės gali pamatyti vėžį, tačiau CTLA-4 molekulė veikia kaip stabdis arba imuninės patikros taškas, stabdantis imuninį atsaką. Galbūt šio patikros taško blokavimas arba slopinimas antikūnu ir buvo ta trūkstama dėlionės detalė, kurios ieškojo vėžio imunologai?³⁸

Taigi dabar Allisono laboratorija³⁹ turėjo antikūnus, pajėgius užblokuoti T ląstelių CTLA-4 receptorius. Mokslininkai tikėjo, kad gali blokuoti vėžio ląsteles tol, kol vėžys vėl gaus progą nuslopinti suaktyvintas T ląsteles – teoriškai tai buvo vaistas, galintis padėti vėžiu sergantiems pacientams. Tačiau norint įgyvendinti tokio vaisto galimybes ir net sužinoti, ar jis apskritai veikia, pirmiausia reikėjo jį išbandyti. O norint išbandyti vaistą

pakankamai dideliu mastu, pradžioje būtina jį pagaminti. Deja, Allisonas nepajėgė tuo sudominti jokios farmacijos bendrovės.

Viena problema buvo ta, kad ėjo 1996 metai, ir dauguma vaistų gamintojų nebuvo prisitaikę gaminti tokio tipo vaistų. Paprasčiausios ir labiausiai paplitusios produktų rūšys buvo mažosios molekulės. Pagaminti reikiamą jų kiekį buvo palyginti nesudėtinga, o ir pats gamybos procesas buvo daug paprastesnis nei tas, kurio reikėjo sukurti dideliame Jimo Allisono antikūnui, turinčiam blokuoti CTLA-4. Daugelis vaistų nuo vėžio buvo mažųjų molekulių produktai – jie negydė vėžio, tiesiog kurį laiką jį puldavo. „Tuo metu būtent tokie vaistai buvo farmacijos varomoji jėga, – pasakojo Krummelis. – Ir taip bus dar ateinančius penkiolika metų.“

Kita problema buvo ta, kad nors anti-CTLA-4 buvo „vaistas nuo vėžio“, jis atspindėjo tokią gydymo filosofiją, kuri siūlė veikti ne patį vėžį, bet imuninę sistemą – išlaisvinti ją, kad ši galėtų atlikti savo darbą.

Kitaip tariant, tai buvo vėžio imunoterapija. Ankstesnė patirtis liudijo, kad vėžio imunoterapijos rizikingos. Tokio vaisto (kaip ir bet kurio kito vaisto) gamyba, bandymai, rinkodara ir platinimas kainuotų daugybę milijonų dolerių ir užtruktų ilgus metus. Tai buvo didesnė rizika, nei dauguma farmacijos įmonių norėjo prisiimti ar galėjo sau leisti, ypač atsižvelgiant į tai, kad dauguma onkologų nepasitikėjo tokiu požiūriu.

Be to, Allisonas sužinojo turintis dar ir trečią problemą. Per ne vienus metus trukusį laikotarpį nuo CTLA-4 atradimo iki tol, kol Allisono ir Bluestone'o laboratorijos suprato, kaip ši molekulė veikia, farmacijos milžinė „Bristol-Myers Squibb“ kreipėsi dėl laikinojo patentu. Visgi nors farmacininkų patentas, tarsi koks žemės grobikų apsitvertas sklypas, buvo pirmesnis už Allisono, jis buvo pagrįstas klaidingu CTLA-4 veikimo supratimu.

„Bristol-Myers Squibb“ patente CTLA-4 buvo laikoma „greičio pedalas“. Jame buvo teigiama, kad antikūnai jungiasi prie CTLA-4 kaip agonistai, sužadindami T ląsteles. Proveržį sukėlęs Allisono ir Bluestone'o atradimas skelbė, kad CTLA-4 iš tikrųjų yra „stabdžių pedalas“, slopinantis imuninį atsaką. Taigi unikalus Allisono patentas buvo skirtas antikūnui, kuris blokuoja šį stabdį ir kurį galima panaudoti kaip vaistą nuo vėžio. Allisonas buvo teisus, o „Bristol-Myers Squibb“ klydo. Galiausiai Allisonas ir jo bendradarbiai tikriausiai būtų laimėję ginčą, tačiau tuo metu milijardo dolerių vertės bendrovei iškeltas ieškinys jiems nė kiek nepadėjo.

„Pradiniam jauduliui nuslopus, stojo mirtina tyła, – pasakojo Krummelis. – Galėjai girdėti, kaip soduose dūzgia bitės.“

Po dvejų metų važinėjimo ir pokalbių mokslininkai galiausiai rado nedidelę Naujajame Džersyje veikiančią farmacijos bendrovę, kurią įkūrė grupė imunologų iš Dartmuto medicinos mokyklos.⁴⁰ „Medarex“ nebuvo didelė ir neturėjo tokių gilių kišenių kaip „BristolMyers Squibb“ ar „Roche“, tačiau joje buvo genetiškai modifikuotų pelių, galinčių gaminti žmogaus (o ne pelių) antikūnus.⁴¹ Kartu su Allisono intelektine nuosavybe tokios pelės galėjo tapti gyvomis farmacijos gamyklomis, pajėgomis pagaminti pirmiesiems klinikiams bandymams su žmonėmis reikalingą antiCTLA-4 kiekį, kuris gali netgi tapti vaistu nuo vėžio ir padėti žmonėms. Tačiau tam galbūt prireiks dar penkiolikos metų, ir daug labiau tikėtina, kad viskas ir vėl baigsis tik nuo vėžio pasveikusiomis pelėmis.

PENKTAS SKYRIUS

TRYŠ „P“

*Jeigu pakeisite požiūrį į dalykus, dalykai,
į kuriuos žiūrite, pasikeis.
– Maxas Planckas*

Naujas vėžio imunoterapijos atradimas buvo tas, kad CTLA-4 yra T ląstelių patikros taškas, kuris stabdo imuninį atsaką. Užblokavus šį patikros tašką, užblokuojamas ir stabdis. Allisonas pastebėjo, kad po to T ląstelės (bent jau pelių) pradėjo kitaip reaguoti į vėžį.

Tad buvo iškelta platesnė prielaida, kad T ląstelių patikros taškas gali būti svarbus visiško ir sėkmingo imuninės sistemos atsako į vėžį – o galbūt ir į kitas ligas – elementas, kuris anksčiau buvo nežinomas. Nors toks atsakas apima daug svarbių žaidėjų, vis dėlto kovoje su vėžiu „žvaigždė“ yra būtent T ląstelė. Dauguma vėžio imunoterapijos metodų buvo siekiama paskatinti tą „žvaigždę“ veikti, tačiau pradžioje to padaryti nepavyko. Rosenbergas, Greenbergas ir kiti tikėjosi, kad paslaptis – citokinas IL-2, galintis padidinti T ląstelės energiją ir pačių ląstelių skaičių. Skiepy nuo vėžio kūrėjai bandė suaktyvinti šią ląstelę „parodydami“ T ląstelėms baltymus, išskirtus iš vėžio ląstelių, kurias jie turėjo atpažinti ir sunaikinti. Visi šie metodai buvo grindžiami bendra moksline prielaida – įsitikinimu,

kad T ląstelės gali atpažinti navikų ląsteles kaip organizmui svetimus elementus, o tada pakilti į kovą – pasidauginti ir sunaikinti priešus. Tačiau vėžiu sergantiems asmenims taip įvykdavo nedažnai, reikšmingų rezultatų nepavyko pasiekti ir pasitelkus IL-2, vakcinas ar kitus metodus. Ilgą laiką niekas negalėjo atsakyti į klausimą, kodėl taip yra.

„Aš tą atradau, – vėliau man pasakys Allisonas, kalbėdamas tiek apie atsakymą į šį klausimą apskritai, tiek apie vieną iš imuninės patikros taškų, kuris neleido suaktyvinti T ląstelių ir nukreipti jų į kovą prieš vėžį.¹ – Bet to neįrodžiau.“

Įrodymai po truputį kaupėsi kitų mokslininkų laboratorijose, dirbančiose imuninės sistemos ir vėžio fronto linijoje. Jų eksperimentai neturėjo nieko bendra nei su Allisonu, nei su CTLA-4, tačiau Berklio mokslininkai Allisono atrastą patikros taško molekulę sugebėjo įpinti į jau šimtus milijonų metų rašomą biologijos istoriją. Jie paėmė atradimą ir paaiškino jo ištakas. Allisonas rado trūkstamą dëlionės detalę, o kiti mokslininkai tuo pačiu metu atskleidė evoliucijos paveikslą, kuriam anksčiau trūko būtent šio elemento.

*

Pasikalbėkite su bet kuriuo mokslininku, dirbančiu ar dirbusiu vėžio imunoterapijos srityje per pastarąjį pusšimtį metų, ir išgirsite keletą tų pačių pavardžių. Visgi tik nedaugelis jų bus tariosios taip pagarbiai kaip dr. Lloydo Oldo.² Oldas praktiškai buvo vėžio imunologijos veidas ir balsas jos tamsiausiomis valandomis.

Šis Niujorko Memorialiniame Sloano Ketteringo vėžio centre dirbęs aukštos kvalifikacijos imunologas ir gerbiamas mokslininkas bei tyrėjas paliko pėdsaką ir visuotinai pripažinto mokslo, ir atstumtos jo podukros – imunologijos – srityse.³ Nors Oldas tiesiogiai netęsė Colley'io tyrimų, savo darbu jis iš dalies rėmė Vėžio tyrimų institutą, kurį įsteigė Colley'io dukterė Helena, pripažino ir vystė Colley'io tiksliai nesuformuluotas prielaidas ir iki pat savo mirties 2011 m. išliko vėžio imunologijos šviesuliu.⁴ Penkiasdešimt metų jis švelniai traukė į šią sritį naujus talentus, padėdamas suvienodinti ir patobulinti racionalų mokslinį požiūrį į įvairių strategijų, kuriomis buvo bandoma apginkluoti imuninę sistemą kovai su vėžiu, tyrimus.⁵

Daugelis šių metodų buvo susiję su Oldo sukurta naviko paderme, pavadinta „Meth A“. Tai buvo auglio modelis, su kuriuo jis galėjo eksperimentuoti, taip pat spąstai įvairiems baltymams, galimai susijusiems su imuniniu atsaku.

Vienas iš tokių baltymų buvo cheminės žinios nešiklis, kurį mokslininkas įvardijo kaip galimai svarbų auglio naikavimo veiksnį, tad jis buvo pavadintas naviko nekrozės faktoriumi (TNF). Dabar mes žinome, kad TNF yra citokinas – vienas iš dešimčių galingų cheminių signalų, inicijuojančių tam tikrus imuninio atsako į ligą veiksmus. TNF yra dalis nurodymo, kurį T ląstelė duoda kitai mirčiai pasmerktai ląstelei – minėtai ląstelei įsakoma tvarkingai nusižudyti.

Mūsų organizmas nuolat atsisako senų ir pažeistų ląstelių, leisdamas jų vietą užimti naujoms. Šis natūralus savaiminio ląstelių susinaikinimo procesas (vadinamas *apoptoze* – sąvoka kilusi iš graikų kalbos žodžio, kuris reiškia „mažėjimas“) yra ląstelės gyvavimo ciklo dalis. Jį dar galima pavadinti visuotine ląstelių talka. Per metus kiekvieno iš mūsų organizmas pašalina galybę susinaikinusių ląstelių – beveik tiek, kiek patys sveriamo. Pasitelkdamas šį natūralų procesą organizmas atsikrato pažeistų, užkrėstų ar mutavusių ląstelių. Apoptozė vaidina gyvybiškai svarbų vaidmenį dar prieš mums gimstant – net ankstyvose vaisiaus vystymosi stadijose. Kai kurios vėžį sukeliančios mutacijos nuslopina ląstelės apoptozę, taigi užuot susinaikinusios ir užleidusios vietą sveikoms ląstelėms, tokios mutantės ima nevaldomai daugintis. Atsparumas apoptozei yra vienas iš esminių vėžio požymių. Eksperimentuodamas Oldas siekė geriau suprasti šį mechanizmą ir vėl įjungti ląstelės gebėjimą susinaikinti.

Buvo daroma prielaida, kad TNF dalyvauja apoptozės procese. Pasitelkęs bandomąsias peles mokslininkas nustatė, kad papildomas TNF kiekis skatina imuninę sistemą naikinti naviko „Meth A“ ląsteles – šią vėžio tyrimų kryptį galima palyginti su butelyje surinkto laivo modelio išardymu. Tačiau norėdamas iš tikrųjų suprasti TNF vaidmenį imuninio atsako mechanizme, Oldas iš sistemos turėjo pašalinti citokiną – t. y. pašalinti arba užblokuoti su citokinu susijusią sistemos dalį ir pažiūrėti, kas nutiks arba ko nenutiks.

Įdomu, kad per pusę šalies pločio nuo jo nutolęs dr. Robertas Schreiberis⁶ tuo metu jau vykdė tokį bandymą. Iš Ročesterio (Niujorko valstijoje) kilęs Schreiberis vadovavo imunologijos tyrimams Sent Luiso Vašingto-

no universiteto medicinos mokykloje, tačiau nebandė priversti imuninės sistemos daryti ką nors ypatinga arba pakelti ją į kovą su vėžiu. Panašiai kaip ir buvęs jo kolega Jimas Allisonas (abiejų vyrų keliai susikirto institute „Scripps“, kuriame jie dirbo apsigynę daktaro disertacijas), Schreiberis tiesiog norėjo kuo daugiau sužinoti apie imuninę sistemą, mažais žingsneliais vieną po kitos atverdamas jos paslaptis. Tai buvo sudėtinga ir palyginti neištirta teritorija, o kai kurių atsakymų į nagrinėjamus klausimus paieškomis nepakako ir viso gyvenimo.

Tuo metu Schreiberio laboratorijoje dirbo penkiolika specialistų, kurie tyrė imuninės sistemos informacijos nešiklius – citokinus. Keletas citokinų jau buvo nustatyti ir atrodė, kad kiekvienas iš jų išsitraukęs į sudėtingą signalų, veiksmų ir reakcijų šokį. Be to, šioje laboratorijoje buvo sukurta daugybė patentuotų antikūnų, išaugintų Armėnijos žiurkėnams.⁷ Kiekvienas antikūnas atitiko konkretų citokiną. Taip pat buvo įrodyta, kad kiekvienas jų blokuoja tik vieną konkretų signalą, nepaveikdamas kitų, ir kiekvienas pašalina vieną grandį iš didesnės imuninio atsako reakcijų grandinės.⁸ Laboratorijos specialistai buvo šios konkrečios srities lyderiai, o Schreiberis entuziastingai užsiėmė šiais tyrimais. Jis teigė, kad tai „labai smagus užsiėmimas“.

Vieną eilinį 1988 m. pavasario antradienį⁹ Schreiberis sulaukė Lloyd Oldo skambučio, pakeitusio jo tyrimų ir viso gyvenimo kryptį. Pradžioje, rodos, nieko ypatinga nenutiko – Oldui reikėjo gerų antikūnų, kurie blokuotų TNF. Jis teiravosi, ar Bobas Schreiberis sutiktų šiek tiek jų paskolinti. „Žinoma, aš sutikau“, – prisiminė Schreiberis. Tiesą sakant, jeigu tik Oldas būtų susidomėjęs, Schreiberis būtų atsiuntęs jam visą asortimentą antikūnų – o šioje laboratorijoje jų buvo daug. Ir nors tai buvo patentuoti laboratorijos produktai, mokslo pažangai jų nebuvo gaila. Tas pats kaip paskolinti kaimynui puodelį cukraus.

Schreiberio laboratorijos specialistai sulašino antikūnus į mėgintuvėlius, supakavo juos į talpyklas su skystu azotu ir per naktį nusiuntė į Oldo laboratoriją. Netrukus Oldas paskambino dar kartą. Jis buvo susijaudinęs. „Lloydas tvirtino, kad mūsų nusiųsti TNF antikūnai puikiai veikia“, – prisimena Schreiberis. Jie nusitaikė į TNF ir nutildė imuninei sistemai skirtą citokinų kovos šauksmą. Nors šie antikūnai visiškai nenuslopino pelių imuninio atsako, tačiau gerokai jį sušvelnino.

Oldas taip pat išbandė kai kuriuos kitus antikūnus, kuriuos jam perdavė Schreiberis ir kurių molekulės blokavo kitų imuninės sistemos citokinų signalus. Ypač jį nustebino tai, kad geriausiai veikė citokiną gama interferoną (IFN γ) blokuojantis antikūnas – TNF imuninį atsaką jis sustabdė net geriau nei tas, kuris turėjo tiesiogiai blokuoti TNF. Tai reiškė, kad išjungus IFN γ , beveik visiškai nuslopinamas organizmo imuninis atsakas į Oldo tiriamo auglio ląsteles.

„Tada Lloydas paklausė: „Kaip, jūsų manymu, tai veikia?“, – prisiminė Schreiberis. Šis klausimas buvo esminis. Stengiantis į jį atsakyti prireikė daugybės eksperimentų, pereinant nuo navikinių ląstelių tyrimų mėgintuvėlyje prie naviko ląstelių, persodintų pelėms Bobo Schreiberio laboratorijoje. Be to, Oldas suprato, kad Schreiberis buvo visa širdimi atsidavęs šiam projektui,¹⁰ o Lloydas Oldas jau turėjo nemažai patirties, kaip jaunos šaunius biologus įtraukti į vėžio imunoterapijos tyrimus.

Taigi Schreiberio laboratorija išaugino Oldo „Meth A“ naviko ląsteles ir persodino jas dviem skirtingoms pelių grupėms. Tai buvo Oldo eksperimento atmaina – minėtą eksperimentą Oldas atliko stengdamasis atsakyti į klausimą apie gama interferoną, tačiau kitu būdu. Užuot naudoję gama interferoną blokuojančius antikūnus, mokslininkai tada pasitelkė peles, turinčias mutaciją, kuri pažeidė jų gama interferono receptorius.¹¹ Interferono poveikis kitų, sveikų (laukinio fenotipo) pelių imuninei sistemai šioms pelėms mutantėms nepasireiškė. Be to, Oldo minėtoms pelėms persodinti navikai puikiai prigijo ir mutavusios pelės susirgo vėžiu, o tuo tarpu normalios pelės, turinčios normalią imuninę sistemą, nesusirgo.¹²

Schreiberis buvo tikras tyrinėtojas, bet jo laboratorija nesidomėjo nei vėžio terapija,¹³ nei jokia kita terapija apskritai. „Taigi pasakiau Lloydui, kad menkai nusimanau apie tai, kas vyksta navikų imunologijos pasaulyje, – pasakojo Schreiberis. Oldas jį patikino, kad tai ne problema. – Jis gana nemažai papasakojo man apie tai telefonu.“

Naudodamas Lloydas Oldas sukurtą specialią naviko ląstelių liniją, Schreiberis rado būdą, kaip sustabdyti prieš jas nukreiptą imuninį atsaką blokuojant specialiai išvestų pelių citokinų pavojaus signalą. Taigi dabar Oldas telefonu domėjosi, ką apie tai mano Schreiberis – ar toms pelėms egzistuoja didesnė (o gal mažesnė) tikimybė susirgti tikru vėžiu? Ne transplantuotu vėžiu, susidarančiu persodinus bandomuosius navi-

kus, o tikru „nuosavu“ vėžiu, išsivystančiu dėl paties organizmo ląstelių mutacijų?

Atsitiktinai ar sąmoningai, Oldo užduodami klausimai nuosekliai vedė pašnekovus į intelektualinės kovos lauką, kuriame Oldas praleido visą savo karjerą. Schreiberis to nežinojo – jis visiškai nesidomėjo dėl vėžio imunoterapijos vykstančiomis kovomis ir net neįtarė, kad savo prestižinę laboratoriją ketina nukreipti į akademinį minų lauką.

Tiesą sakant, jis jau tą buvo padaręs. Nors Bobas Schreiberis to nesiekė, tačiau savo veikla jis jau ėmė ieškoti atsakymo į pagrindinį vėžio imunologijos klausimą: ar vėžys ir imuninė sistema kaip nors susiję tarpusavyje?¹⁴

Mintį, kad jie susiję, 1909 m. pirmą kartą išsakė vokiečių gydytojas ir mokslininkas Paulas Ehrlichas¹⁵ – jis spėjo, kad imuninė sistema stebi ir saugo mūsų organizmą ne tik nuo organizmui svetimų, bet ir nuo mutavusių nuosavų ląstelių ir kad be tokios „imuninės priežiūros“ vėžys būtų kur kas dažnesnis. Po penkiasdešimties metų kur kas geresnis navikų biologijos supratimas ir persodintų organų atmetimas vėl atgaivino Ehrlichio idėjas, kurios, savo ruožtu, net keliems mokslininkams padėjo pelnyti Nobelio premiją – tarp jų galima paminėti žymų australų virusologą F. Macfarlane'ą Burnetą, amerikietį rašytoją ir gydytoją Lewisą Thomasą, na, ir Lloydą Oldą. Visgi šiai teorijai labai kenkė akivaizdus faktas, kad gydant vėžiu sergančius pacientus ji, regis, neduoda jokių rezultatų.

Ir nors tokie vėžio imunologai kaip Oldas ir toliau primygtinai tvirtino, kad vėžys ir imuninė sistema dar susikibs kovos arenoje, daugelis kitų mokslininkų buvo tvirtai įsitikinę priešingai. Norėdami tai įrodyti, jie galėjo remtis beveik kiekvieno pasaulio vėžio specialisto ir imunologo klinicine patirtimi bei Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro eksperimentu su beplaukėmis pelėmis.¹⁶

*

Beplaukės pelės yra laboratoriniai gyvūnai, turintys genetinę mutaciją, dėl kurios jiems visiškai neauga kailis. (Visi peliukai gimsta beplaukiai ir rožiniai, tačiau beplaukės pelės tokios išlieka visą gyvenimą.) Ši mutacija buvo labai naudinga mokslininkams, nes leido lengvai atskirti mutantes nuo įprastų pelių. Tai buvo svarbu, nes beplaukės pelės neturėjo ne tik kailio, bet ir užkrūčio liaukos¹⁷ – nedidelio drugelio formos organo, kuriame bręs-

ta T ląstelės.¹⁸ Be užkrūčio liaukos nėra T ląstelių, taigi, kaip buvo manoma, ir įgytojo imuninio atsako.

1974 m. Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro tyrėjas dr. Ošiasas Stutmanas dviem pelių grupėms – beplaukėms ir laukinio fenotipo pelėms (kurių imuninė sistema taip pat buvo normali) – sušvirkstė didelę dozę kancerogeninės medžiagos, vadinamos 3-metilcholantrenu. Jeigu tiesa, kad T ląstelės stebi mutavusias ląsteles (kurias atpažįsta unikalūs antigenai) ir kovoja su jomis, imuninės sistemos neturinčios pelės turėtų kur kas greičiau ir sunkiau susirgti vėžiu, negu laukinio fenotipo jų pusseserės. Tačiau Stutmanas nustatė, kad navikai greitai išsivystė abiejose pelių populiacijose,¹⁹ o jų skaičius ir augimo sparta iš esmės nesiskyrė. Tarp bandomųjų narvų nebuvo jokio esminio skirtumo, taigi eksperimentas pirmo išvadą, jog imuninė sistema nepastebi vėžio, taigi norint nuo jo apsiginti nėra prasmės bandyti pasitelkti imuninę sistemą.

Recenzuojamame moksliniame žurnale „Nature“ pasirodęs Stutmano straipsnis buvo tarsi sprogsi bomba²⁰ – jis, rodos, patvirtino, kad maža, bet gyvybinga vėžio imunoterapijos tyrimų sritis neturi jokių perspektyvų. Visgi vėžio imunologijos ateitimi tvirtai tikintys mokslininkai, tokie kaip Oldas, manė, jog eksperimento išvados klaidingos, nes jis buvo grindžiamas klaidinga prielaida – tokį reiškinį mokslininkai vadino „iš šiukšlių šiukšlės ir gausi“. Tačiau tuo metu niekas nepajėgė nustatyti tos klaidingos prielaidos. Pasak mokslinio žurnalo „British Journal of Cancer“, kalbant apie didžiosios dalies akademinės bendruomenės požiūrį į vėžio imunoterapiją ir šių tyrimų finansavimą, Stutmano straipsnis buvo „pražūtingas“.

Schreiberis nesiekė paneigti bandymo su beplaukėmis pelėmis rezultatų ir neieškojo kitų paslėptų Stutmano eksperimento trūkumų²¹ – jis apie tai net nežinojo. Tyrėjas tiesiog pabandė atsakyti į maloniai užduotą gana įdomų Oldo klausimą.²²

Pradžioje bandymai buvo atliekami su dviem normalių laukinio fenotipo pelių populiacijomis. Pusei tiriamųjų buvo išvirkšta Schreiberio antikūnų, kurie blokavo įgytajai imuninei sistemai duodamą citokinų signalą „ieškoti ir sunaikinti“. Kitų pelių imuninė sistema nebuvo paveikta. Po to abiem pelių populiacijoms buvo išvirkšta preparato, kuris paskatino ląsteles mutuoti, ir dėl to ėmė formuotis navikai.²³

„Gyvūnams, kurių imunitetas buvo nuslopintas, atsirado daugiau navikų, ir jie vystėsi greičiau negu normaliems gyvūnams, – rašė Schreiberis. – Tai buvo tikrai įdomu.“ Tai buvo geras eksperimentas. Dabar atėjo metas pasidalyti jo išvadomis. Tuo metu Schreiberis nuoširdžiai tikėjo, kad tai bus labai paprasta.

*

Kiekvieną savaitę universiteto laboratorijų vadovai rinkdavosi į konferencijų salę pasidalyti savo eksperimentų ir tyrimų naujienomis. Schreiberis nekantriai laukė artėjančio susitikimo – jis norėjo papasakoti įdomią naujieną ir tikėjosi daug klausimų. Jei mokslininkas ko nors ir nesitikėjo, tai tik ne aršaus pasipriešinimo. „Navikuose nėra pavojaus signalų“, – tvirtino vienos laboratorijos vadovas. „Vėžio ląstelės pernelyg panašios į normalias ląsteles, kad organizmas jas palaikytų svetimomis, – sakė kitas. – Todėl imunitetas jų nepastebi.“

Schreiberis negalėjo tuo patikėti – duomenys rodė ką kita, o duomenys ir yra mokslo pagrindas. Visgi jo kolegės nekreipė dėmesio į duomenis, bet kažkodėl asmeniškai pasipiktino Schreiberio teiginiais. Trumpai tariant, šis jautėsi taip, lyg kalbėtų apie religiją, o ne apie empirinį mokslą. Labiau siai jį nustebino tai, kad jis pažinojo šiuos žmones: jie buvo puikūs mokslininkai, jo kolegės ir bendraamžiai. Daugelis buvo jo draugai. Tad jeigu jam artimi mokslininkai taip sureagavo į gautas išvadas, ko galima tikėtis iš platesnio pasaulio? „Tai buvo pirmoji užuomina, – pasakojo Schreiberis. – Supratau, kad prašnekus apie vėžį, kažkas pasikeičia.“

Mokslininkai tik žmonės – jie turi savo įsitikinimus, į kuriuos nereatai įdeda visą širdį. Kartais tai lemia netyčinį ir nesąmoningą šališkumą bei tam tikrą intelektualinį aklumą. Kitaip tariant, netgi mokslininkai ima elgtis nemokslškai. Schreiberis išsiuntinėjo savo straipsnį žymiesiems moksliniams žurnalams ir išsamiai išaiškino gautas išvadas. Jis turėjo gerų, patikimų duomenų, leidžiančių manyti, kad užblokavus konkretų citokiną pelės tampa imlesnės vėžiui. „Atsakymai mane tikrai nustebino, – prisiminė Schreiberis. – [Žurnalų redaktoriai] rašė maždaug taip: „Tu bandai pasakyti, kad imuninė sistema pastebi vėžį. Ar nežinai, kad taip nėra?“

Tiesą sakant, Schreiberis nieko „nebandė pasakyti“ – jis tiesiog pristatė mokslinius duomenis. „Tai kartojosi ir kartojosi, – pasakojo moks-

lininkas. – Aš taip pat kartojau: „Bet pažiūrėkite į duomenis. Jie visiškai aiškūs!“²⁴

Robertas Schreiberis – nepaprastai malonaus būdo, netgi švelnus žmogus. Tačiau jis pripažino, kad tokie atsakymai „pradėjo labai erzinti“: „Mes gavome puikius duomenis, bet šie žmonės tiesiog neigė mokslą sakydami: „Netikiu, kad imuninė sistema gali pastebėti naviką.“ Mokslininkas suprato, kad vėžio biologijos mokslo bendruomenė taip tvirtai įsitikinus, jog imunologija yra laiko švaistymas, kad net nesivargino į ją įsigilinti. Schreiberis ir Oldas pažvelgė giliau ir atrado kažką naujo, tačiau dabar niekas nenorėjo sutikti su jų išvadomis, nes šios prieštaravo jų prietarams.

Galiausiai imunologai nusprendė, kad vienintelis būdas įveikti tą neišmanymą – užlieti mokslo pasaulį informacija: daugiau eksperimentų, daugiau pelių ir daug, daug daugiau duomenų, kurie būtų tokie įtikinami ir vienareikšmiai, kad „net kritiškiausias recenzentas privalėtų pritarti straipsniui“.

Tam prireikė dar trejų metų. Buvo gauta daug vienareikšmių duomenų. Bet ir jie nepaveikė. Didieji mokslo žurnalai (Schreiberis buvo per daug mandagus, kad minėtų jų pavadinimus) ir toliau vengė skelbti šių mokslininkų atradimus.

Dabar Schreiberio jau nebestebino intelektiniai fejerverkai, nors kai kuriuos karštus ginčus mokslinėse konferencijose jis vis dar prisimena su šiokia tokia nuoskauda. „Galiausiai žmonės iš tikrųjų pradėjo laukti konflikto, – juokėsi biologas. Šaunus jo darbas tapo „spektakliu“, tačiau bent jau nebuvo ignoruojamas. – Iš tikrųjų manau, kad tai atkreipė daugiau dėmesio į išvadą.“

Užuot toliau kartoję eksperimentus, kurie galėtų pralaužti ledus ir „laimėti“ nesiliaujančias diskusijas, Schreiberis ir Oldas atsitraukė. Per trejus tyrimų metus buvo pastebėta daug kitų įdomių dalykų apie vėžį ir imuninę sistemą.

Pelėms, kurių imunitetas buvo užblokuotas, greitai išsivystė daug navikų, bet vėžinės ląstelės buvo silpnos ir paprastos. Kai šie navikai buvo persodinti pelėms su nepažeista imunine sistema, ši labai greitai atpažindavo ir sunaikindavo juos.

Kita vertus, „normalius“ normalių pelių navikus persodinus pelėms be imuninės sistemos, viskas vyko atvirkščiai – navikai augdavo tarsi piktžolės, ir pelė netrukus nugaišdavo.

„Tada, – prisiminė Schreiberis, – staiga atsivėrė visas paveikslas.“ T ląstelės pastebi ir nužudo daugumą mutavusių ląstelių pirma, nei jos sukelia bet koki pavojų tapti vėžiu. Dėl to išlieka tik vėžinės ląstelės su palankiomis mutacijomis, kurios padeda ląstelėms išgyventi ir augti. Lygindamas šių dviejų pelių populiacijų navikus, Schreiberis pastebėjo, kad imuninės sistemos neturinčių pelių navikai buvo paprasti, aiškiai pastebimi ir be gynybos mechanizmų – silpnos antilopės pasaulyje, kuriame nėra plėšrūnų, todėl jos gali laisvai daugintis ir tapti gausia banda. Kita vertus, Schreiberis ir Oldas nustatė, kad kalbant apie peles su nepažeista imunine sistema, tokių ląstelių „banda“ buvo stipresnė ir atsparesnė. Atrodė, kad evoliucijos spaudimas veikia kaip savotiškas redaktorius, atmetantis visas silpniausias vėžines ląsteles ir užtikrinantis, kad išliks tik elegantiškos, galingos ir sumanios žudikės.

Anksčiau diskusijos vyko tik dėl to, ar imuninė sistema geba atpažinti vėžį, ar ne. Visgi šie eksperimentai atskleidė kur kas sudėtingesnę ryšį tarp imuninės sistemos ir šios ligos – tai šokis, kuriame kiekvienas partneris reaguoja į kitą ir atitinkamai elgiasi. Mokslininkai užregistravo duomenis, pavadino šį reiškinį „imuniteto redagavimu“²⁵ ir vėl išsiuntinėjo savo išvadas žurnalams. Galiausiai į tokį duomenų cunamį nebebuvo galima nekreipti dėmesio, tad šis straipsnis buvo sutiktas palankiau, jo neatmetė net prestižinio mokslinio žurnalo „Nature“ redaktoriai.

Pagaliau mokslininkai turėjo naują galimą vėžio veikimo modelį. „Apibrėžėme pirmąjį ir paskutinįjį proceso etapus“, – pasakojo Schreiberis. Pirmajame etape imuninė sistema nužudydavo vos atsiradusias vėžines ląsteles – mokslininkai šį procesą pavadino *pašalinimu*. Antrasis etapas susijęs su mutavusiomis ląstelėmis, kurių imuninė sistema nenužudė – jos vis dar organizme ir toliau mutuoja. Šios nuo imuninės sistemos pasprukusios ląstelės gali tapti mums pažįstamu vėžiu, kuris, kaip žinome, yra sudėtingas, gudrus ir pakankamai stiprus, kad „paspruktų“.²⁶

Renkant šią gausybę duomenų, Schreiberiui reikėjo daugybės pelių. „Jos tikraja žodžio prasme graužė mūsų subsidijas“, – krintosi imunologas ieškodamas išeities. Tai buvo normalią imuninę sistemą turintys gyvūnai – nė vienai iš šių pelių, net ir veikiamų stiprių kancerogenų, neišsivystė navikai. Schreiberis spėjo, kad jų augliai galimai buvo kontroliuojami imuninės sistemos arba „snaudė“ organizme. Norint rasti atsakymą, reikėjo rasti būdą užblokuoti imuninę sistemą – mokslininkai tą ir padarė.

„Daugeliui pelių, kurios, mūsų manymu, nesirgo vėžiu, augliai atsirado labai greitai.“²⁷ Ištyrę juos imunologai suprato, kad tai labai „papras-ti“ navikai – jie nedėjo jokių pastangų pasislėpti nuo imuninės sistemos. Daugeliui auglių buvo būdinga stipri mutacija, liudijanti, kad juose esama baltymo (antigeno), kurį sveika imuninė sistema galėtų lengvai atpažinti kaip svetimą ir sunaikinti.²⁸ Tai reiškė, kad šie navikai nematomi snaudė organizme visą laiką – imuninė sistema juos kontroliavo, bet iki galo ne-nužudė. Jie kažkaip gebėjo išgyventi pelėse kontroliuodami šeiminingų imuninę sistemą. Kaip jie tai darė? Kaip naviko ląstelėms pavyko išgyventi?

Schreiberis žinojo, kad Jimo Allisono laboratorija jau aptiko vieną atsakymą – imuninės patikros taškus. Pakilusi į kovą prieš naviką, imu-ninė sistema sunaikindavo silpniausią „bandos“ dalį – ląsteles, turinčias akivaizdžiai svetimų antigenų, kuriuos T ląstelės atpažindavo. Bet nors imuninė sistema aktyviai naikino silpnesnes mutacijas, kai kurios išliku-sios mutavusios ląstelės gebėdavo pakeisti savo genus ir paviršiuje išskirti kažką tokio, kas sustabdė T ląstelių puolimą. Tokie „stop“ signalai rodė, kad navikai paveikė suaktyvintus patikros taškus, pavyzdžiui, T ląstelėse esančius CTLA-4 – jie įsigudrino įjungti žudymo mašinų rankinį stabdį ir išgyventi. Oldo ir Schreiberio eksperimentai atskleidė Allisono aptiktų už-blokuotų antikūnų patikros taškų veikimo mechanizmą, o patikros taškai padėjo paaiškinti jų stebėjimus, kaip liga tuo pačiu metu gali būti nemato-ma, išplitusi ir klaidingai laikoma recidyvu.

Tai reiškė, kad kai kurios vėžio formos tam tikrą „pusiausvyros“ su imunine sistema būseną gali išlaikyti ilgus metus, o gal net visą gyveni-mą. Imuninė sistema atpažįsta ir sunaikina kai kurias vėžines mutacijas, bet tai tik praretina silpniausią „bandą“ ir suteikia galimybę kitoms vėžio ląstelėms nuslopinti puolimą, toliau mutuoti ir persigrupuoti. Galiausiai, tam tikrai progai pasitaikius, išlikusios vėžio ląstelės gali rasti būdą vėl „pasprukti“ iš pusiausvyros būsenos. Vėžinės ląstelės ir T ląstelės reaguoja vienos į kitas ir keičiasi, tarsi atlikdamos įmantrų imuninį šokį.

Šis vaizdas atspindėjo kai kuriuos onkologų klinikose stebėtus atvejus, pavyzdžiui, kai onkologiniams ligoniams pasireikšdavo staigus recidyvas, nors prieš tai ligos požymių nebuvo šešiolika metų, arba vėžiu susirgdavo asmenys, kurių imuninė sistema buvo susilpnėjusi ar pažeista dėl amžiaus, lėtinio uždegimo arba imunodeficitinės ligos. Jis taip pat padėjo suprasti,

kodėl atsinaujinęs vėžys dažnai nebereaguodavo į anksčiau veiksmingą gydymą.

Po septynerių metų patikslinta trijų „P“ (pašalinimo, pusiausvyros ir pasprukimo) modelio versija leido iš naujo apibrėžti mūsų supratimą apie kai kurių vėžio rūšių ir imuninės sistemos ryšį.²⁹ Imunoredagavimas apibūdina, kaip imuninė sistema apsaugo ir gina šeiminingą nuo vėžio ir netgi kaip formuoja kai kurių navikų genetiką. Navikai, kuriems pavyksta „pasprukti“, geba pasitelkti įvairias gudrybes ir išvengti imuninės sistemos arba ją išjungti – tarp šių gudrybių buvo ir gebėjimas pasinaudoti T ląstelėje esančiais patikros taškais. Allisonas rado vieną tokį tašką, netrukus buvo atrasti ir kiti. Mokslininkas kėlė prielaidą, kad užblokavus šiuos taškus galima užkirsti kelią svarbiam vėžio išsivystymo mechanizmui ir leisti imuninei sistemai iki galo atlikti savo darbą.³⁰ Šios prielaidos tapo Allisono klinikinių tyrimų pagrindu. Schreiberiui ir Oldui 2004 m.³¹ paskelbus straipsnį apie tris „P“, tapo aišku, kad ši teorija dera su tuo, ką Allisonas atrado 1996 m. Taigi iš skirtingų vietų pajudėję mokslininkai susitiko viename taške, o 2017 m. Allisonas ir Schreiberis pasidalijo prestižinę Balzano premiją, kuri jiems buvo įteikta už vienas kitą papildančius darbus.

Jimas Allisonas, kalbėdamas pietinio Teksaso akcentu, visa tai išdėstė kur kas aiškiau: „Taip, aš tai atradau, o Bobas įrodė.“

*

Schreiberis ir Oldas savo straipsnį paskelbė kaip tik tada, kai mokslininkai įžvelgė dar daugiau gudrybių, kurių imasi vėžys, norėdamas „išjungti“ imuninę sistemą. Imuninis redagavimas tebegyvuoja kaip svarbi sąvoka, tačiau siekiant labiau pabrėžti atskleistą imuninės patikros taškų vaidmenį jos aiškinimas pasikeitė. Dabartinį požiūrį bene geriausiai iliustruoja 2014 m. paskelbtas „vėžio imuninio ciklo“ modelis³²: nors dauguma vėžio ląstelių ekspresuoja antigenus, kuriuos T ląstelės gali atpažinti ir užpulti, vėžys išsivystė taip, kad galėtų manipuliuoti T ląstelių patikros taškais ir taikyti kitas gudrybes, norėdamas išjungti imuninę sistemą ir išgyventi – priešingu atveju vėžio tiesiog nebūtų. Minėtas gudrybes būtų galima pavadinti savotiška ketvirtąja „P“: vėžys vystosi, kad galėtų *perjungti* T ląstelių žudymo jungiklius (įskaitant tokius imuninės patikros taškus kaip CTLA-4).

Šis modelis padeda paaiškinti, kodėl imuninei sistemai ir įvairiems vėžio imunoterapijos metodams anksčiau nepavyko įveikti šios ligos. Tol, kol vėžys galėjo veikti imuninės patikros taškus ir slopinti T ląsteles, pasikliauti imunine gynyba nebuvo pagrindo. Visgi dabar kai kurie patikros taškai buvo atrasti ir galėjo būti užblokuoti. Tai atvėrė galimybę santrumpą papildyti penktąja „P“ raide, kuri reikštų vėžio Pabaigą.

2001 m. Allisono vaistą, anti-CTLA-4, kurį jis buvo užpatentavęs kaip 10D1, ėmėsi gaminti „Medarex“³³ kaip eksperimentinį vaistą MDX010.³⁴ Taigi buvo galima pradėti ilgą kelią siekiant gauti JAV Maisto ir vaistų tarnybos (FDA) patvirtinimą. Pirmasis žingsnis buvo įsitikinti, jog vaistas pakankamai saugus, kad būtų galima atlikti jo tyrimus. Mažomis dozėmis jį toleravo makakos, kurioms jis neturėjo reikšmingo toksiško poveikio.³⁵ Po to preparatas tomis pačiomis dozėmis buvo skirtas žmonėms, t. y. pacientai gavo vienkartinę 3 mg MDX010 (antikūno anti-CTLA-4) injekciją, kuri buvo sušvirkšta privačioje vėžio klinikoje netoli KULA. Tyrime dalyvavo tik devyni pacientai – drąsūs ir viltį praradę savanoriai, kurie sirgo 4 stadijos metastazavusia melanoma ir kuriems nebebuvo likę jokio kito gydymo būdo. Visi jie norėjo pasitarnauti mokslui ir visi tikėjosi dar pagyventi. Net skyrus tokias nedideles dozes, septyniems pacientams pasireiškė išbėrimai ir kiti nepageidaujami reiškiniai, atitinkantys išlaisvintą imuninių atsaką, tačiau jie nebuvo tokie sunkūs, kad užkirstų kelią pradėti pirmąjį tikrą MDX010 klinikinį tyrimą.³⁶

2003 m. pradžioje Jimas Allisonas apsilanko žieminę striukę ir išvyko į Betesdą (Merilando valstijoje), kur drauge su dr. Steven'o Rosenbergo komanda iš Nacionalinių sveikatos institutų laboratorijos pradėjo pirmąjį eksperimentinio vaisto klinikinio tyrimo su žmonėmis etapą. Ir vėl buvo surinkta nedidelė grupė vilties netekusių melanoma sergančių pacientų, kurie varžėsi dėl 21 galimybės dalyvauti tyrime.³⁷ Beveik visi jie jau buvo išbandę ankstesnę imunoterapijos formą (IL-2 arba interferoną) ir beveik pusė buvo gydyti chemoterapija. Naujasis vaistas būdavo sulašinamas per devyniasdešimt minučių kas tris savaites. MDX010 ir vėl įveikė saugos barjerą, trys pacientai reagavo į vaistą – du iš jų visapusiškai, o viena pacientė tyrimo metu netgi pastebėjo, kad navikai sparčiai nyksta.³⁸ Kai kurių kitų pacientų vieni navikai mažėjo, kiti – didėjo, o dar kitiems per visą dvylikos savaičių klinikinio tyrimo kursą nepasireiškė jokio atsako.³⁹ Keli paci-

entai patyrė toksinių reakcijų, netgi tokių sunkių autoimuninių reiškinių, kad buvo gydyti reanimacijoje. Gydytojams pavyko suvaldyti citotoksinių poveikį,⁴⁰ ir galutiniai rezultatai leido pereiti prie 2-ojo tyrimo etapo. Tikėtasi, kad daugiau pacientų, didesnės vaisto dozės ir papildomas laikas lems statistiškai reikšmingus teigiamus rezultatus ir palyginti nedidelius toksinius reiškinius. Jeigu 2-ojo etapo rezultatai būtų geri, tyrėjai galėtų praleisti trečiąjį – galutinį – etapą ir pereiti tiesiai prie šio vaisto nuo vėžio patvirtinimo.

Kitų klinikinių tyrimų sėkmės kriterijai turėjo būti gana kuklūs, nes išleidžiami nauji vaistai. Antikūnas anti-CLTA4 buvo bandomas kaip galimas „paskutinės eilės“ vaistas, skirtas tam tikroms melanomos atmainoms gydyti. „Paskutinė eilė“ reiškia, kad toks vaistas skiriamas tik išsėmus visas kitas gydymo galimybes. Allisonas manė, kad labai mutavę ir gerai išreikštus antigenus turintys navikai, tikėdamiesi apgauti imuninę sistemą, turėtų labiausiai pasitikėti tokiais elementais kaip CTLA-4.⁴¹ Taigi melanoma, pasižyminti didelėmis ląstelių mutacijomis ir prastais vėlyvųjų stadijų išgydymo rodikliais, atrodė geras šio daug vilčių teikiančio naujojo vaisto taikiny.

Melanoma nėra labiausiai paplitusi odos vėžio forma, tačiau ji lemia tris ketvirtadalius visų mirčių nuo odos vėžio. 2000 m. 75 proc. pacientų, kuriems buvo diagnozuota 4 stadijos melanoma, neišgyveno nė metų. Penkerių metų barjero neįveikė devyniasdešimt procentų pacientų. Viena iš priežasčių, kodėl būtent ši liga buvo įtraukta į pirmąjį naujos imunoterapijos tyrimą, buvo ta, kad geresnio pasirinkimo tiesiog nebuvo.

*

Melanoma – ypač klastingas ir agresyvus vėžys, išsivystantis iš labai pakitusių odos ląstelių. Jis greitai plečiasi⁴² ir nuolat mutuoja.⁴³ Dėl to metastazavusia melanoma sergantiems pacientams vaistai būdavo dažnai keičiami stengiantis neatsilikti nuo greitai mutuojančių vėžio ląstelių. Vėžio specialistai, pavyzdžiui, Memorialiniame Sloano Ketteringo vėžio centre dirbantis dr. Jeddas Wolchokas, daugybę kartų buvo šių varginančių ir dažnai bergždžių pastangų liudytojai.⁴⁴ „Metastazavusią melanomą nedaug kas veikia“, – sakė Wolchokas. Vėžys retai susijęs su geromis naujienomis, tačiau melanoma ypač niūri. Visgi dabar Wolchokas, kuris buvo pagrindinis

Allisono vaisto 2-ojo etapo klinikinio tyrimo vykdytojas ir surinko šio tyrimo dalyvių grupę, tikėjosi geresnių rezultatų.

Wolchokas – berniukiško veido ir švelnaus būdo vyras, tad sunku įsivaizduoti, kad imuninės onkologijos srityje jis dirba ilgiau nei kone bet kuris kitas jo kartos atstovas.⁴⁵ Panašiai kaip Danas Chenas ir kiti gydytojo bei mokslų daktaro kvalifikaciją turintys imunoterapeutai, įgiję ir klinikinės, ir darbo laboratorijoje patirties, Wolchokas susidūrė su dideliu savo kolegų chemoterapeutų pasipriešinimu. Vis dėlto jis niekada nesiliovė tikėjęs, kad imuniniai metodai gali įveikti vėžį. Minėto klinikinio tyrimo metu Wolchokui buvo trisdešimt, tad jis buvo per jaunas, kad būtų laikomas atsidavusiu imunologijos rėmėju, tačiau jo įsitikinimus šio metodo veiksmingumu sustiprino patirtis iš vasaros stažuotės Memorialiniame vėžio centre. Mokslininkas matė, kaip vienas pacientas, gavęs eksperimentinę imunoterapinę vakciną nuo vėžio, netrukus pasiekė visišką remisiją. Šis įvykis ir netrukus po jo sekusi asmeninė pažintis su legendiniu Lloyd Oldu praktiškai nulėmė Wolchoko karjeros kelią. Per savo karjerą⁴⁶ bei nuolat skaitydamas gausius iš Nacionalinių vėžio institutų laboratorijų gaunamus straipsnius⁴⁷ mokslininkas dar tvirčiau įsitikino, jog tam tikromis sąlygomis T ląstelės galima suaktyvinti ir nukreipti prieš žmogaus naviko antigenus, kad šios pultų ir įveiktų vėžį.⁴⁸

Negana to, Wolchokas sekė Allisono laboratorijos skelbiamus straipsnius ir mąstė, ar tik teksasietis nebus iš naujo apibrėžęs tas „tam tikras sąlygas“. Atrodė, kad CTLA-4 yra trūkstama grandis – stabdis, apie kurį jie niekada nežinojo, nors jis visą laiką buvo. Tai paaiškintų daug dalykų, kuriuos Wolchokas matė laboratorijoje ir klinikoje dirbdamas su vakcinomis.⁴⁹

Wolchokas gana anksti pasisiūlė įtraukti į CTLA-4 vaistų klinikiškus tyrimus. Dabar jis ir jaudinosi, ir nervinosi. Iš pirmojo etapo tyrimo vykdytojų jis buvo girdėjęs ir vilčių teikiančių rezultatų, ir siaubo istorijų. „Jie labai pabrėžė šalutinį poveikį“, – prisiminė Wolchokas. Tarsi kamuojami potrauminio sindromo, šie mokslininkai nuolat kartojo, kad būtina labai rimtai vertinti šalutinį poveikį. Nors visiems tai buvo nauja teritorija, tačiau aiškiai pasklido žinia, kad „be stabdžių“ veikianti imuninė sistema gali būti baisus ir net mirtinas ginklas.

*

Prieš pradėdant šiuos klinikinius tyrimus, įmonė „Medarex“ nusipirko farmacijos milžinė „Bristol-Myers Squibb“ (BMS). BMS turėjo galias kišenes, todėl galėjo finansuoti šį gana rizikingą sumanymą, be to, jai pakako išteklų, jei tektų patirti nesėkmę.

Kalbant apie klinikinius tyrimus, laikas yra pinigai, tad įmonės nori arba įsitikinti nesėkme, arba kuo greičiau pateikti naują vaistą rinkai. Paprastai naujiems vaistams reikia trijų klinikinių tyrimų etapų. Kiekvienas etapas užtrunka ne vienus metus ir kainuoja daugybę milijonų dolerių. Ne nuostabu, kad naujieji savininkai iš BMS tikėjosi, jei tik įmanoma, paspartinti brangų naujojo vaisto patvirtinimo FDA procesą.

Tradiciškai nauji vaistai nuo vėžio tvirtinami įrodžius, kad jie duoda geresnius rezultatus negu ankstesni standartiniai vaistai – tokius rezultatus apibrėžia iš anksto suderintų taisyklių rinkinys. Minėtos taisyklės yra klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis – iš esmės, jo tikslai. „BristolMyers Squibb“ pasiūlė susitarimą, kuris pakeitė tokius tyrimo vertinimo parametrus siekiant sutrumpinti procesą ir pasiūlyti nedviprasmišką sėkmės standartą, kad 3 etapo tyrimo nebereikėtų. Galiausiai naujojo vaisto gamintojai nebandė pakeisti jokios tradicinės chemoterapijos, o tik norėjo pasiūlyti paskutinę galimybę pacientams, sergantiems tokiu vėžiu, kokio paprastai nepavyksta išgydyti.

Taigi BMS pasiūlė FDA sudaryti sandorį. Vertinamoji baigtis, arba „gero atsako rodiklis“, turėtų būti 30–50 procentų pacientų, kurių navikai per trijų mėnesių tyrimą susitraukia. Jeigu pavyktų tai pasiekti, vaistas būtų patvirtintas praleidžiant 3-įjį etapą – jis būtų pasiūlytas rinkai. Tačiau jiems nepavyko kur kas anksčiau. Tuo metu BMS buvo taip tvirtai įsitikinusi, kad pasieks nustatytus vertinimo parametrus, jog nesugebėjo pripažinti pati save įspraudusi į kampą.⁵⁰ Farmacininkai nesuprato, kaip veikia imuninis vaistas – iš esmės tada to nesuprato niekas, nes veiksmingų tokio pobūdžio vaistų paprasčiausiai nebuvo. Užuoat tą pripažinę, farmacininkai šį proveržio vaistą nusprendė vertinti panašiai kaip tradicinę chemoterapiją. FDA sutiko. BMS džiaugėsi pergale... ir tyrimas nepavyko. Axelis Hoosas žinojo, kad taip gali nutikti.

*

Axelis Hoosas – gydytojas ir medicinos mokslų daktaras, mokslus baigęs gimtojoje Vokietijoje. Šis puikių manierų akiniuotas vyriškis „Gebenės lygos“ studentų pamėgta šviesių plaukų šukuosena kalba su niekuo nespainiojamu kryžiuočių akcentu ir visada dėvi nepriekaištingus kostiumus. Baigęs medicinos studijas Hoosas tapo chirurgu, vėliau Niujorko Memorialiniame Sloano Ketteringo vėžio centre studijavo specializuotą chirurgiją, molekulinę patologiją ir navikų imunologiją bei įgijo imunologijos mokslų daktaro laipsnį, o po to dar baigė Harvardo verslo mokyklą. Taigi Hoosas – dar vienas iš įžvalgių imunoterapeutų, puikiai pasiruošusių pagauti krentančią žvaigždę,⁵¹ nors tam reikėjo didžiulių pastangų.

Šis mokslininkas horizonte dairėsi vaisto, galinčio pakeisti visą vėžio gydymą, ir jo „radaras“ užfiksavo Allisoną bei jo antikūną anti-CTLA-4. Hoosas stebėjo, kaip „Medarex“ tą antikūną paverčia vaistu, pradeda bandymus su žmonėmis, o tada šią įmonę praryja „Bristol-Myers Squibb“. Būtent to jis ir laukė – (galbūt) tinkamo vaisto, kuriuo užsiimtų farmacijos įmonė, turinti pakankamai išteklių, kad galėtų džiaugtis sėkme. Taigi Hoosas pateikė prašymą ir tapo BMS imunoonkologijos programos pasauliniu vadovu – asmeniu, kuriam reikia ir kostiumų, ir baltųjų chalātų bei kuris atsakingas už visus galbūt revoliucinio vaisto tyrimus.⁵² Jis pasirinko tinkamiausią laiką... suprasti, kur slėpi spąstai.

*

Visą tą laiką, kai FDA užsiėmė vartotojų saugumo užtikrinimu ir leidimais teikti vaistus rinkai, vėžio terapijoje gydymo tikslas buvo navikas.⁵³ Jeigu vaistai veikia, augliai traukiasi. Priešingu atveju vėžys ir toliau progresuoja.⁵⁴

Klinikiniams tyrimams svarbūs ir patys tyrimo parametrai, ir tai, kaip jie aprašomi. Taigi nauji vaistai nuo vėžio buvo vertinami pagal tai, ar jie ligos progresavimą sustabdydavo ilgesniam laikui negu senieji vaistai. Šis laimėtas laikas buvo vadinamas išgyvenimu be progresavimo ir tai buvo standartinė priemonė kiekvienam naujam vėžio gydymo metodui vertinti.

Išgyvenimas svarbus. Taip pat svarbu jaustis geriau. Vėžiu sergantys pacientai (mes visi) norime abiejų šių laimėjimų. Visgi savijauta yra subjek-

tyvus veiksnys ir ją sunkiau standartizuoti bei įvertinti kiekybiškai negu ligos progresavimą, kuris nustatomas fiziškai matuojant šešėlius kompiuterinės tomografijos nuotraukose.⁵⁵

*

Vėžio imunoterapija buvo naujas, neirodytas ir beveik neišbandytas gydymo būdas, labai skyręsis nuo ankstesnių. Ji veikė imuninę sistemą, o ne tiesiogiai auglį, todėl niekas nežinojo, kaip šios terapijos poveikis pasireikš. Apibūdinant gydymo rezultatus kaip išgyvenimą be progresavimo buvo daroma prielaida, kad naujas, dar nepažįstamas vaisto veikimo mechanizmas kažkuo primins senąjį. Galiausiai pasirodė, kad toks stereotipinis mąstymas veda į aklavietę. Būtent jis visiškai užkirto kelią pirmosios kartos vėžio imunoterapijos vaistams.⁵⁶

Daugelis tyrėjų anksčiau niekada nebuvo matę, kaip veikia šis vėžio gydymo metodas, tačiau klinikinius tyrimus vykdę vyrai ir moterys netruko suprasti, kad imuninė terapija skiriasi nuo taikinių terapijos, chirurginio gydymo, spindulinio gydymo arba chemoterapijos. Todėl skiriasi ir gydymo rezultatus apibūdinantys rodikliai.⁵⁷

Tyrimų laikotarpis buvo trumpas, ir pacientų išgyvenimo be ligos progresavimo grafikai buvo banguotos linijos, zigzagai. Navikai tai padidėdavo, tai sumažėdavo, tai vėl padidėdavo – vaistas arba neveikė, arba veikė kitaip nei chemoterapija. Bet koku atveju popieriuje šie rodikliai reiškė nesėkmę.

Visgi klinikoje Jeddas Wolchokas pamatė visai kitokį vaizdą. Nors kai kuriems pacientams kompiuterinė tomografija rodė pablogėjimą, jie teigė, kad jaučiasi geriau. Vieniems pacientams navikai augo, kitiems vienoje vietoje išnykdavo, bet atsirasdavo kitoje.

Vėžio imunoterapija veikė dviejų aktyvių sistemų – naviko ir imuninės sistemos – sankirtoje. Mokslininkai jau seniai žinojo, kad autoimuninių ligų, pavyzdžiui, Krono ligos, progresavimo negalima išreikšti tiese. Tokiomis ligomis sergančių žmonių tomografijos vaizdai ir tyrimai atrodo lyg reportažai iš mūšio tarp dviejų galingų jėgų – savęs su savimi. Panašus bangavimas buvo būdingas ir gydymo anti-CTLA-4 rezultatams. Taigi tyrėjai ėmė svarstyti, galbūt jie bus matę imuninės sistemos, o ne naviko atsaką. CTLA-4 paskatino imuninę sistemą reaguoti į vėžį taip pat,

kaip ir į bet kokią infekciją: karščiavimo bangomis, tinimu ir uždegimu. Tai buvo puolimas, kurį reguliavo saugos patikrinimai „Ar tikrai to reikia?“

Klinikinio tyrimo rezultatai parodė, jog liga neprogresavo tik 5,8 proc. pacientų. Tokie rezultatai reiškė, kad net ir patvirtinus šį gydymo metodą, vargu ar būtų verta jį rinktis. Panašiai nusprendė ir FDA: „Eikite šalin, toks vaistas mūsų nedomina“, – pasakojo Hoosas. Pagal duomenis naujasis stebuklingas Jimo Allisono vaistas buvo ne ką veiksmingesnis už Colley'io toksinus, o daugeliu aspektų viskas buvo kur kas blogiau.

Dauguma vaistų gamintojų vienu metu vysto daugybę potencialių vaistų tikėdamiesi, kad bent vieni iš jų pasiteisins ir grąžins kitų pridarytas skolas. Kad verslas gerai sektųsi, farmacininkams nebūtina laimėti aukso puodo – pakanka, kad jie dažniau būtų teisūs negu klystų. Esant tokiam verslo modeliui anti-CTLA-4 atsisakymas būtų kaina, kurią tenka sumokėti už tęsiamą verslą.

Tuo pačiu metu savo sukurto anti-CTLA-4 antikūno tyrimus vykdė kita farmacijos milžinė – „Pfizer“. Hoosas įtarė, kad abiejų vaisto variantų biologinis mechanizmas tas pats – skiriasi tik klinikiniams tyrimams pasirenkamos dozės ir subjektai, kuriems priklausė duomenys. Abu klinikiniai tyrimai prasidėjo beveik tuo pačiu metu, pirmieji rezultatai taip pat iš esmės buvo vienodi, tačiau pamačiusi skaičius „Pfizer“ nutraukė tyrimą. Hoosas buvo pasiryžęs tęsti. BMS daug investavo į šį vaistą. Be to, jo veikimas atrodė moksliškai ir logiškai pagrįstas. Egzistavo nepriekaištingi duomenys, patvirtinantys, kad imunoterapija gali būti veiksminga gydant vėžį.

„Visada, kai nutinka kas nors naujo, turite atsisakyti ankstesnių įpročių ir senojo mąstymo, – pasakojo Hoosas. – Daugeliui žmonių tai nelingva.“

Taigi Axelis Hoosas ėmė ir paskambino Wolchokui – jaunam onkologui ir ryškiai imunoterapijos žvaigždei, kuris šiems tyrimams atidavė visą savo širdį. Taip elgėsi visi šioje srityje dirbantys mokslininkai. Hoosas norėjo pranešti jiems, kad kalbasi su tyrimo komitetu. „Mes neatsisakysime programos dėl antrojo klinikinio tyrimo etapo rezultatų, – pažadėjo Hoosas. – Neketiname paleisti šios galimybės.“

Hoosas planavo kovoti ir norėjo būti tikras, kad Wolchokas ir kiti tyrėjai pasirengę prie jo prisijungti.

„Tas skambutis mums buvo labai svarbus, – prisiminė Wolchokas. – Nes klinikoje prasidėjo neįtikėtini dalykai.⁵⁸ Duomenys tiesiog palaidojo keletą stebuklingų istorijų.“ Vienas toks stebuklas Wolchoko laboratorijoje įvyko Sharon Belvin, o kitas – ponui Homerui.⁵⁹

Sharon Belvin dalyvavimas Wolchoko vykdomame MDX010 kliniki-niame tyrime nebuvo pirmoji jos pažintis su Memorialiniu Sloano Ketteringo vėžio centru. Ji jau buvo išbandžiusi keletą vėžio gydymo būdų, įskai-tant chemoterapiją ir IL-2. Kai kurie šių metodų trumpam padėjo, tačiau galiausiai baigėsi nesėkme ir, Wolchoko nuomone, šiai dvidešimt ketverių metų moteriai gyventi buvo likusios vos kelios savaitės. Tačiau po trečiojo gydymo ji pakilo iš neįgaliųjų vežimėlio ir jautėsi pakankamai gerai, kad tarp susitikimų su gydytojais pavedžiotų savo šunį. Moteris kur kas geriau ir atrodė – daili, jauna sportiška blondinė tarsi ėmė veržtis iš suskilinėjusio pilko apvalkalo. Atrodė, kad vaistas jai padeda,⁶⁰ ir ji nebuvo vienintelė.

Penkiasdešimtmetis ponas Homeras sirgo 4-os stadijos melanoma, kuri pažeidė jo inkstus, kepenis ir limfmazgius. Liūdną vyriškio padėtį at-skleidė kompiuterinės tomografijos vaizdai, o po dvylikos savaičių gydymo anti-CTLA-4 antikūnais šie vaizdai atrodė dar blogiau. Visgi kraujo tyri-mai parodė nepaprastai išaugusį limfocitų skaičių – tai reiškė, kad T ląste-lės stojo į kovą su vėžiu, ir baigiantis tyrimui pacientas pranešė, jog jaučiasi geriau. Deja, bendriems klinikinio tyrimo rezultatams buvo svarbu tik tai, kad jo kepenyse padaugėjo metastazių, be to, padidėjo navikas inkste.

Skaičiai reiškė kriterijus, tačiau proveržį paskatino būtent pacientų istorijos. „Istorijos tapo šios tyrimų srities pamatu, – pasakojo Wolcho-kas. Tradiciškai mokslininkai nesivadovauja istorijomis. – Net ir daugybė pavyzdžių neatstoja duomenų, tačiau kartais pasakojimai tikrai svarbūs.“ Jų reikšmė ypač išauga tada, kai biologinis mechanizmas dar nėra iki galo supastas.

Taigi su šiuo naujuoju vėžio imunoterapijos vaistu, kuris buvo pa-vadinintas *ipilimumabu*, arba *Ipi*, vyko kažkas svarbaus. Nors jo poveikis skirtingiems pacientams pasireiškė nevienodai, o kai kuriems apskritai nepasireiškė, jis buvo realus. Keli pacientai pastebėjo sumažėjus auglius, keli – juos padidėjus, o daugelis matė abi šias reakcijas vienu metu. „Turė-jome pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo taip arti mirties, kad jau buvo siunčiami į slaugos ligoninę“, – prisiminė Wolchokas. Jie dalyvavo tyrime,

ėmė jaustis geriau, tačiau tomografijos vaizdai rodė pablogėjimą. Galiausiai jie grįžo namo, o ne į slaugos ligoninę, nors tyrimo duomenys buvo neigiami. „Tie patys pacientai paskambindavo po šešių mėnesių džiaugdamiesi: „Neįtikėtina! Aš dar gyvas!“ Jų vėžys išnyko. Galiausiai tą patvirtindavo ir vaizdinimo technologijos.“⁶¹ Be to, tokius rezultatus stebėjo ne tik Wolcho-ko komanda.

Hoosas buvo pačiame tyrimų duomenų centre. Jis galėjo susipažinti su visame pasaulyje vykdomų tyrimų informacija, taip pat gaudavo gydytojų pranešimus su tokiais pat nevienareikšmiais rezultatais, kokius stebėjo ir Wolchokas.

„Kai kurie klinikiniai tyrimai, žvelgiant paviršutiniškai, atrodė prieštaringi, – prisiminė Hoosas. – Pacientai tvirtino, kad jaučiasi daug geriau, tačiau tomografijos vaizdai atrodė kur kas prasčiau. Taip buvo todėl, kad imuninė sistema į navikus siuntė ląstelių armijas, ir KT nuotraukose augliai atrodydavo didesni.“

Taigi trumpuoju laikotarpiu pacientų pojūčiai buvo jautresni už vaizdinimo technologijas. „Simptomai pacientams sumažėdavo, tačiau žvelgdami į tomografijos vaizdus gydytojai nematė jokio pagerėjimo, – pasakojo Hoosas. – Tai paskatino manyti, kad už šio gydymo metodo slypi kur kas daugiau, nei mato akys.“ Taip pat paaiškėjo, kad norint tiksliau įvertinti imunoterapijos poveikį, būtina labiau pasikliauti gydytojo pastabumu ir mažiau – skenuotais navikų vaizdais.

Ilgainiui mokslininkai tikėjosi geriau suprasti, kaip turėtų atrodyti sėkmingas vėžio imunoterapijos preparato klinikinis tyrimas, ir perrašyti FDA skirtus kriterijus. Tačiau jei būtų nuspręsta atsisakyti vaisto, tokios ateities galėjo ir nebūti.

„Negalite primesti FDA naujų kriterijų“, – tvirtino Hoosas. Užuot keitus žaidimo taisykles, pakako pakeisti vertinimo parametrus.

Kalbant apie šiuos tyrimus, „išgyvenimo be ligos progresavimo“ kriterijuje akcentas nuo „be progresavimo“ perkeliamas į paciento „išgyvenimą“. „Tai geriausia galima vertinamoji baigtis, – sakė mokslininkas. – Jeigu vaistas tikrai naudingas, jis turėtų padėti pacientui ilgiau išgyventi.“

Nors toks kriterijus gali atrodyti akivaizdus, tačiau jis nebuvo įtrauktas į klinikinio tyrimo protokolą. Pagal chemoterapinių vaistų vertinimo kriterijus pacientai, kurie jautėsi geriau, bet jų navikai KT nuotrauko-

se neatrodė mažesni, buvo laikomi asmenimis, kurių organizmo atsakas „nestandartinis“. Jie išgyveno, tačiau vertinant tyrimo sėkmę į tai nebuvo atsižvelgiama.

Hoosas tikėjo, kad priešingu atveju tyrimas būtų pripažintas sėkmingu: „Jeigu nekreipsite dėmesio į naviko progresavimą ir sutelksite dėmesį tik į paciento išgyvenimą, statistinės kreivės patvirtins, kad sukūrėme naują reikšmingą vaistą ir galbūt kovoje su vėžiu pasiekėme proveržį.“

Wolchocko pacientui ponui Homerui anti-CTLA-4 buvo skiriamas ir pasibaigus dvylikos savaičių klinikiniam tyrimui. Tyrimo pradžioje jis jau ruošėsi į slaugos ligoninę, tačiau šešioliktą vaistų vartojimo savaitę siaubingi pilvo skausmai liovėsi, ir pacientas jautėsi taip gerai, kad netgi ryžosi trumpai paatostogauti su draugais. Po metų atlikta tomografija parodė, kad navikas ir kiti organizmo pažeidimai beveik visiškai išnyko. Visgi tuo metu, 2006 m., vertinant tyrimo sėkmę pono Homero atvejis nebuvo laikomas palankiu. Po dvylika savaičių trukusio antiCTLA-4 klinikinio tyrimo navikai KT vaizduose nė kiek neatrodė sumažėję. Jis neatitiko „išgyvenimo be ligos progresavimo“ kriterijaus, todėl šio paciento atvejis tapo argumentu prieš vaisto, kuris galiausiai išgelbėjo jo gyvybę, patvirtinimą.

Kaip mokslininkai galėjo įrodyti naujųjų vaistų veiksmingumą? „Mums nereikėjo dėl to įtikinėti FDA, – prisiminė Hoosas. – Jeigu galite įrodyti, kad dėl vaisto pacientai išgyvena ilgiau, FDA nesvarbu, kodėl vaistas prailgino jų gyvenimą. Jeigu tik tai tiesa. O tai buvo realu!“

Hoosui buvo kur kas sunkiau įtikinti BMS vadovus tęsti tyrimą, jį išplėsti ir naudoti kitus vertinimo parametrus, atspindinčius bendrąjį išgyvenamumą. „Pakeitus vertinamąją baigtį nuo „išgyvenimo be ligos progresavimo“ į bendrąjį išgyvenimą, tyrimas tampa ilgesnis, – pasakojo mokslininkas. – Net trejais metais!“ Trejus metus trunkantis penkių šimtų pacientų klinikinis tyrimas farmacijos bendrovei gali kainuoti daugybę milijonų dolerių. Ir nepamirškime, kad būtų tiriamas eksperimentinis vaistas, kurio jau nepavyko patvirtinti standartiniais metodais.

Visgi bendrovė sutiko tęsti tyrimą.

„Buvome pakankamai tvirtai įsitikinę, kad einame teisingu keliu. Bet vis tiek galėjo nepasisiekti, ir tai galėjo lemti įvairiausias priežastys. Tyrimas galėjo būti netinkamai suplanuotas. Galėjome nesulaukti įmonės palaikymo. Galėjome pasirinkti netinkamą pacientų grupę arba nustatyti ne-

tinkamą vertinamąją baigtį. Arba, galiausiai, padaryti klaidingas išvadas, net jeigu tyrimo metu viską darėme teisingai. Nesėkmę galėjo lemti devynios galybės priežasčių. Klinikinių tyrimų pasaulyje taip jau yra. Atlikti eksperimentą iki galo ir per anksti nepasitraukti pajėgia tik pakankamai ištvermingi tyrėjai, – pasakojo Hoosas. – Bet tik taip įmanoma sulaukti tikrojo proveržio.“

Tai buvo išsamus ir kruopščiai parengtas planas, kuriam įgyvendinti reikėjo milijonų dolerių ir ne vieno metų. Visgi jis galiausiai pakeitė medicinos veidą. Šį revoliucinį gydymą Hoosas su tikram vokiečiui būdingu kategoriškumu apibendrino vienu sakiniu. „Taigi jeigu turite veikiantį mechanizmą (CTLA-4), užsispyrimo ir tikėjimo bei jų neprarandate vykdydami klinikinį tyrimą, taip pat sukuriate metodą, leidžiantį tinkamai įvertinti tyrimo rezultatus ir pademonstruoti juos FDA bei kitiems, kurie turi jais patikėti, vadinasi, kažką pasieksite, – su šypsena kalbėjo mokslininkas. – Taip paprastai galima išdėstyti „Ipi“ istoriją. (...) „Dabar kalbant apie onkologiją galima vartoti žodį „gydymas“. Išgydyti vėžį jau nebėra tik svajonė arba žiaurus pažadas, kurio neįmanoma tesėti. Dar nežinome, kurie pacientai bus tie pasveikę laimingieji, tačiau tokių yra ne vienas. Kai pradėjome šiuos tyrimus 2011 m., matėme išgyjančius pavienius pacientus.“

Mokslininkams pirmą kartą iškodavus ilgesnio tyrimo rezultatus, pasirodė, kad metastazavusia melanoma sergančių pacientų išgyvenamumas gerokai padidėjo. „Ipilimumabas išgyvenamumą pagerino net 20 procentų, – tęsė Hoosas. – Tai gana didelis žingsnis teisinga linkme, o šie skaičiai ir toliau auga.“ Dar geresni rodikliai pasiekiami taikant sudėtinę terapiją – gaunami vis nauji duomenys ir rodikliai keičiasi beveik kas mėnesį. „Vienų pacientų būklė pagerėjo laikinai, bet kitiems liga visiškai išnyko ir daugiau nebesugrįžo – taigi, galima sakyti, kad jie iš tiesų pasveiko.“

*

„Ipi“ nėra panacėja nuo vėžio, tačiau šio vaisto sėkmė reiškė vėžio imunoterapijos proveržį. Jis vėl įžiebė vėžio tyrėjų bendruomenės entuziazmą ir ateinantiesiems dešimtmečiams pakeitė tyrimų kryptį. Staiga pasirodė, kad į ilgus nepavykusių vėžio imunoterapijos eksperimentų metus reikia pažvelgti iš naujo turint omenyje tai, kad anksčiau mokslininkai bandė išjudinti imuninę sistemą tuo pat metu laikydami įjungtą „rankinį stab-

PROVERŽIS

dį“. Ir štai dabar paaiškėjo, kaip jį išjungti. Be to, mokslininkai ėmė geriau suprasti vėžio gudrybes, kurių šis imasi, kad liktų nepastebėtas imuninės sistemos – tai paskatino imunologija susidomėti įvairiausių mokslo sričių specialistus, o tie, kurie jau dalyvavo šiose lenktynėse, ėmė dar atkakliau ieškoti naujų imuninės patikros taškų ir galimų naujų stabdžių. Svarbiausia, kad dėl šio proveržio daugiau niekas neabejoja, jog žmogaus imuninei sistemai galima padėti atpažinti ir nužudyti vėžį – taip buvo atvertas naujas, vilčių teikiantis frontas šimtmečius trunkančiame kare su šia liga.

Galima sakyti, tai buvo vėžio „penicilino“ atradimas. Šis etapas dar nesibaigė, ir tai nuostabu. Tačiau vėžio imunoterapijos istorija labai aiškiai atskleidžia ir tai, kad viltis reikia brandinti labai atsargiai.

ŠEŠTAS SKYRIUS

ŽAIDIMAS SU LIKIMU

Mes ieškome šviesos.

– Gėtė

Kiekvieno vėžiu sergančio žmogaus istorija – tai kelionė. Kai kuriems pacientams ji būna ilgesnė ir sunkesnė. Brado MacMillino kelionė truko dvylika metų. Viskas prasidėjo 2001 m. nuo dėmės ant kulno – tamsaus apskritimo po suragėjusia oda, kuris atrodė lyg burbuliukas lede. Bradas mėgo bėgioti ir savaitgaliais žaisdavo krepšinį, todėl jam ant kojų kartais atsirasdavo kraujo pūslių. Tiesa, atrodė, kad ši dėmė didėja. Po kas-mečio sveikatos patikrinimo vyriškis buvo nukreiptas pas odos gydytoją. Gydytoja norėjo nedelsiant pašalinti darinį.

Skuba nustebino Bradą, kaip ir tai, kiek daug pėdos audinių buvo išpjauta operacijos metu. Gydytoja nuėjo į laboratoriją, nurodžiusi Bradui palaukti.

Žmoną jis rado laukiamajame, vienišą sėdinčią kėdžių jūroje. Buvo penktadienis, penkios valandos popiet, ir artinosi Atminimo dienos savaitgalis. Atrodė, kad laboratorijos darbuotojai pasiliko darbe tik dėl šio paciento, ir tai buvo neįprasta. O viskas, kas medicinoje neįprasta, baugina. Bradas juokavo netekęs gabalėlio mėsos, Emilė bandė aptarti savaitgalio

planus, kol galiausiai grįžo dermatologė. Ji pasakė, kad nors reikia atlikti daugiau tyrimų, tačiau Bradas sergąs melanoma, todėl turėsiąs grįžti kitą savaitę. Gydytoja trupam nutilo. Ji pažvelgė į Bradą ir į Emilę. „Šį savaitgalį maloniai elkitės vienas su kitu“, – pridūrė gydytoja. Buvo sunku neieškoti paslėptos šių žodžių prasmės.

Sutuoktiniai bandė ją suprasti važiuodami namo. Bradas augo XX a. aštuntajame ir devintajame dešimtmečiais, kai niekas nenaudojo nuo saulės apsaugančių kremų. Šviesiaplaukis berniukas iš Pietų Kalifornijos tiesiog negalėjo neįdegti. O juk įdegis ir sukelia odos vėžį, tiesa? Vėžys dažniausiai reiškia, kad jūsų gyvenimo būdas jus pasivijo. Per savo gyvenimą Bradas buvo gavęs nemažą UV spindulių dozę, bet juk ne ant kojos pado! Šitos vietos saulė nepasiekė. Vienintelis panašus atvejis, kurį jis pajėgė prisiminti, buvo muzikos žvaigždės Bobo Marley'aus liga, kuriam melanoma išsivystė ant kojos piršto. Bobui gerai nesibaigė, kita vertus, muzikantas nekreipė dėmesio į gydytojų patarimus. Brado gydytoja paragino sutuoktinius būti malonius vienas kitam, ir į šį patarimą jie nusprendė nežiūrėti pro pirštus.

Trisdešimt vienerių Bradas vis dar jautėsi nenugalimas. Iš prigimties jis buvo optimistas ir mėgavosi gyvenimu, o likimas, rodos, buvo jam palankus. Bradas neseniai įsidarbino technologijų bumu laikotarpiu klestinčiame technologijų startuolyje ir turėjo sveiką vienerių metų dukreėlę. Šeima nebuvo turtinga, tačiau su viltimi žvelgė į ateitį. Prasidėjo naujasis tūkstantmetis – kompiuteriai sėkmingai įveikė 2000-ųjų problemą, ir dabar iš Silicio slėnio ritosi naujų produktų, paslaugų bei technologijų bangos. San Fransisko regiono gyventojai buvo šventai įsitikinę, kad sunkus darbas ir išmanesnės technologijos gali išspręsti visas problemas – net ir ant kojos atsiradusios melanomos. Bradas buvo nusiteikęs ryžtingai: „Po velnių, nupjaukite visą pėdą, jei tik reikia“, – sakė jis gydytojui.

Tačiau tyrimų atsakymai parodė, kad toks sprendimas nepadės įveikti ligos. Melanoma jau buvo išplitusi. Ji buvo nukeliavusi iki pakinklio limfmazgių. Tam tikra prasme tai buvo gera žinia – vėžys buvo tik kojoje, ir tik žemiau kelio. Nors melanoma prasideda odoje, ji susijusi ne tik su oda. Šis vėžys greitai plinta ir, pasiekęs 4 stadiją, t. y. gyvybiškai svarbius organus, ypač plaučius ar smegenis, tampa mirtinas. Brado stadija buvo 3b.

Šoką pakeitė bravūra. Jis su tuo susidoros. Chirurgas išpjovė viską, ką matė, po to pažeistos vietos buvo paveiktos spinduliuote, kuri turėjo

įveikti visas nematomas vėžio ląsteles. Toks buvo standartinis gydymas. Bradas norėjo kažko daugiau. Spindulinis gydymas buvo ikiskaitmeninis, artimesnis 1902-iesiems, nei 2002-iesiems, o pacientas ieškojo pažangaus ir ekstremalaus gydymo. Toks variantas taip pat jau buvo įmanomas. Nors jis nebuvo visiškai naujas, tačiau JAV Maisto ir vaistų tarnyba (FDA) patvirtino jį būtent tais metais. Tiesa, šis metodas daugumai pacientų nepadėjo, o jo poveikis buvo nenuspėjamas. Jis vadinosi „imunoterapija“, ir dauguma žmonių nebuvo tikri, kad tai tinkamas kovos su vėžiu būdas. Bradas suprato, kad verta bent jau pabandyti.

*

Nors interferonas¹ – vienas iš labiausiai pervertintų „stebuklingų“ vaistų, jis taip pat yra svarbus ir galingas citokinas. Brado onkologas paaiškino, kad nors šis vaistas padėjo nedidelei vėžiu sergančių pacientų daliai, kai kuriems jis buvo veiksmingas, ypač derinamas su spinduline terapija ir chemoterapija. Gydymo rezultatai buvo nepatikimi, o vaistas – toksiškas, tad dauguma klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų ištisus metus jautėsi, lyg sunkiai sirgtų gripu. Visgi vaisto veiksmingumo įrodymų pako gauti FDA patvirtinimą, nors imunoterapijos idėja kol kas buvo vystoma intuityviai. Su peršalimo simptomais Bradas kovojo apelsinų sultimis ir saulės šiluma, be to, jis buvo neracionaliai, nors ir teisingai, įsitikinęs, kad jo imuninė sistema ypač stipri ir turi daugiau galimybių įveikti ligą.

Pagal gydymo protokolą interferoną reikėjo vartoti metus – didžiąją jo dalį pacientas turėjo susišvirkšti namuose. Su šaltkrėčiu ir gripą primenančiais simptomais Bradas daugiausia kovojo geru vyrišku humoru, tačiau po truputį pradėjo prarasti sveiką nuovoką.

Emilė pastebėjo, kad sutuoktinis vis irzlesnis. Paprastai jis nebūdavo toks prislėgtas, bet vėlgi, vyrą vienu metu užgriuvo ir vėžys, ir atsakingas darbas – kas juo dėtas nesielgtų kiek keistokai? Visgi „keistumas“ netrukus peržengė visas ribas. Bradas vis dažniau ėmė kalbėti apie tai, kad naujieji kolegos rezga prieš jį sąmokslus.

Jis buvo įsitikinęs tą vasarą Vašingtone įvykdęs liūdnei pagarsėjusią Kongreso stažuotojo žmogžudystę. Jautėsi atsakingas ir už katalikų kunigų pedofilijos skandalą. Per vakaro žinias išgirdęs blogų naujienų Bradas siedavo jas su savimi. Naktį jis neramiai žingsniuodavo po namus, paklus-

damas galvoje skambantiems balsams. Vieną naktį vyras skubiai pakvietė žmoną į vonios kambarį, tada užrakino duris, sušnabždėjo „Būk labai atsargi“ ir liepė Emilei kviešti policiją. Užuoť paklususi, žmona iškvietė greitąją pagalbą. Bradas buvo nuvežtas į psichiatrijos ligoninę, kur jam buvo skirta vaistų nuo psichozės. Be to, teko nutraukti interferono vartojimą.

Tos savaitės buvo nelengvos ir Bradui, ir, žinoma, Emilei, tačiau pamažu vaistai nuo psichozės pradėjo veikti, interferonas pasišalino iš Brado organizmo, ir į šeimą „grįžo“ pažįstamas ir mylimas vyras. Psichozė – retas ir bauginantis šalutinis interferono poveikis, kuris, laimė, nėra nuolatinis. Tai – gera naujiena. Bloga žinia buvo ta, kad Bradas nebegalėjo tęsti suplanuoto vėžio gydymo.

Tada gydytojas rekomendavo alternatyvą – naują eksperimentinį imunoterapinį vaistą nuo vėžio, kurio klinikiniai turėjo netrukus prasidėti. Galbūt tai ir būsiąs tas adjuvantas, kurio ieškojo Bradas – naujausias ir moderniausias vaistas. Vienas iš klinikinio tyrimo centrų buvo Stenfordo universiteto Vėžio tyrimų centro klinika, kuriai vadovavo Brado onkologo kolega dr. Danielis S. Chenas.²

Danas Chenas buvo gydytojas ir mokslininkas, turintis medicinos bei filosofijos mokslų daktaro laipsnius. Jis tuo pačiu metu dirbo ir onkologijos klinikoje, kurioje rūpinosi melanoma sergančiais pacientais, ir imunologijos laboratorijoje. Nuo mažens buvo tikimasi, kad šis pirmosios kartos mokslininkų imigrantų vaikas³ savo karjeros kelią susies su dėstyimu ir moksline veikla. Laimė, jis buvo talentingas ir domėjosi mokslu. Masačusetso technologijos institute jaunuolis pasirinko molekulinės biologijos studijas, o paskutinę akimirką nusprendė siekti bendro medicinos ir filosofijos mokslų daktaro laipsnio. Jis grįžo į Vakarus, medicinos mokyklos morge susipažino su mergina ir ją vedė. Jo žmona Debė tęsė akušerijos studijas, o Chenas Pietų Kalifornijos universitete baigė medicininės onkologijos kursą ir apsigynė mikrobiologijos bei imunologijos daktaro disertaciją. Po to jaunasis mokslų daktaras įsidarbino prestižinėje Marko Daviso vadovaujamoje laboratorijoje Stenforde, kurioje buvo pirmą kartą iššifruotas T ląstelių receptorius.⁴

Chenas greitai suprato, kad dirbti abiejose medicinos mokslo pusėse – ir prie bandymų stalo, ir prie ligonio lovos – nelengva, bet verta. Stenfordo vėžio tyrimų centre Chenas vadovavo metastazavusios melanomos klinikai

ir dirbo su pacientais, tačiau taip pat daug laiko praleisdavo laboratorijoje, stengdamasis geriau suprasti, kaip sąveikauja vėžys ir imuninė sistema, bei pasitelkęs technologijas nukreipti šią sąveiką reikiama linkme. Tuo pačiu metu jis prisidėjo prie patentuotos mikroschemos, kuri buvo skirta vizualizuoti T ląstelių sąveiką su skirtingais antigenais, kūrimo – tai buvo tarsi videoskopas, kuris imuninio atsako pėdsakus rodė lyg žėrinčias auras ir citokinų žvaigždžių sprogamus.

Puldinėti tarp vėžio klinikos ir laboratorijos bei skirstyti savo laiką ligai kaip galvosūkiui ir ligai, nuo kurios priklauso gyvenimas ir mirtis – toks derinys gali atrodyti savaime suprantamas, ir kai kurie mokslininkai būtent taip ir elgiasi. Visgi tarp sauso mokslo ir humanistinio gydytojo meno skirtumas maždaug toks kaip tarp spirito gamintojo ir barmeno. Laboratorijoje visas dėmesys sutelktas į ligą – vėžys joje yra ir piktadarys, ir didvyris. Jis atkakliai gina savo egzistavimą ir veikia aplinką kūrybiškai bei pasitikėdamas savimi. Šios mutavusios ląstelės, kurios, ne taip kaip daugelis organizmo ląstelių, nesensta, taip pat priešinasi raginimams mirti dėl didesnio gėrio. Didesnis gėris – tai laukiamajame sėdintys pacientai. Jeigu vėžiu suserga jūsų draugas, jūsų pacientas ar jūsų motina, į šią ligą imate žvelgti visiškai kitaip. Kartais norite tiesiog grįžti į laboratoriją ir išmokti naikinti.

Tuo metu didžiausia veiksmingos vėžio imunoterapijos viltis buvo vakcina. Vakcinos puikiai veikė peles, be to, ne taip kaip interferonas, jos buvo pritaikytos konkrečiam navikui ir nukreiptos būtent į jį, taigi šalutinis poveikis buvo nedidelis. Danas Chenas tyrė vieną iš tokių perspektyvesnių vėžio vakcinų – kovai su melanoma skirtą peptidą E₄₆₉₇, kurį sukūrė dr. Davidas Lawsonas. Bradas galėjo tapti vienu pirmųjų ją išbandžiusių pacientų – jeigu tik sutiktų būti bandomąja jūrų kiaulyte. Pacientas neatmetė šios galimybės – suprato, kad didžiausias pavojus būtų sėdėti ir tiesiog viltis, kad vėžys nebegrįš.

Be to, jam patiko Danas Chenas. Vyras jautėsi artimas gydytojui, ir šis ryšys buvo abipusis. Panašiai kaip ir Bradas, Chenas buvo atletiškas X kartos atstovas iš Kalifornijos, ambicingas ir gerbiamas specialistas, kuris mėgo gerą viskį, grojo elektrine gitara ir tikėjo galįs pakeisti ateitį. Gydytojo požiūris į ateitį Bradui nepaprastai patiko. Chenas ne tik tikėjo, kad imuninę sistemą įmanoma pasitelkti kovai su vėžiu, bet ir labai entu-

žiaistingai vertino šią tyrimų kryptį. Be to, pacientams suprantama kalba dėstydamas sudėtingą informaciją apie imunitetą (to nesugebėjo daugelis onkologų) jis buvo nepaprastai iškalbingas ir kantrus. Bradas galėjo užduoti gydytojui tiesius klausimus ir gauti aiškius atsakymus. Taigi vyrai netrukus susidraugavo.

Kartą per savaitę Bradas automobiliu kirsdavo tiltą ir vykdavo pas Cheną. Jei tik būdavo įmanoma, Bradas registruodavosi pačioje gydytojo darbo dienos pabaigoje, kad baigę procedūras jie dar kelias valandas galėtų pasikalbėti apie mokslą. Kiekvieną savaitę Chenas užsimaudavo pirštines ir sušvirkšdavo 1 cm^3 eksperimentinės vakcinos Bradui po oda nugaros pusėje. Kitą savaitę gydytojas nykščiu palpuodavo patinusią injekcijos vietą. Ilgainiui injekcijos vieta vis labiau ėmė panėšėti į kraterį – išopėjo ir įdubo. Tai reiškė, kad imuninė sistema reagavo taip agresyviai, jog iš to įkarščio ištirpdė šiek tiek audinio. Brado organizmo reakciją į vakciną gydytojas apibūdino kaip „nuostabų, patį stipriausią kada nors matytą imuninį atsaką“.

„Tik pažiūrėk“, – sakydavo Bradas, atsisėgdamas kelnų diržą. Vyras didžiavosi, kad jo imuninė sistema „spardo vėžiui sėdynę“, ir atrodė, kad kraujo rodikliai irgi tą patvirtina. E_{4697} neabejotinai pažadino Brado imuninį atsaką. Bet ar ši vakcina paskatino imuninę sistemą pulti ir nužudyti vėžio ląsteles?

„Galite matyti, kad T ląstelės šioje vietoje elgiasi taip, kaip ir tikėtasi“, – sakė Chenas. Atrodė, kad Brado injekcijos vietoje greitai vystosi tai, ką imunologai vadina „navikui būdingu“ imuniniu atsaku: čia susirinko T ląstelių armija, pasiruošusi kovai su melanomos antigenu, dar vadina mu GP100 – taip konkrečiai buvo apibūdintos Brado melanomos ląstelės. Kraujo atliekamą darbą patvirtino ir tomografijos vaizdai. Nors buvo dar per anksti daryti išvadas (be to, gydytojas to niekada nebūtų sakęs savo pacientui), bet Chenas suprato: jei tai, ką jis matė vykstant Brado organizme, tęsis, poveikis imunoterapijos sričiai gali būti milžiniškas. Bradui tai buvo gyvenimo ir mirties klausimas.

„Visgi kartais matote tai, ką norite matyti, – pasakojo Danas Chenas. – Brado atveju pastebėjome stiprų organizmo imuninį atsaką į vakciną.“ Chenas galėjo tai pamatyti naudodamasis savo antigeno vizualizacijos įrenginiu – vėžio antigenų atsakas priminė fejerverkus. Kita vertus, Bradas

buvo netipinis pacientas, ir toks stiprus vietinis atsakas į vakciną pasireiškė toli gražu ne visiems.

Bendrosios populiacijos imuninės sistemos reakciją į svetimus antigenus Chenas aprašė naudodamas normaliojo pasiskirstymo kreivę. Dauguma žmonių yra šios kreivės viduryje – jų atsakas statistiškai „normalus“. Mažesnę, bet vis dar didelę gyventojų, kurių atsakas itin stiprus, dalis yra kreivės dešinėje, o silpnai reaguojantys asmenys – kreivės kairėje. Brado atvejis būtų pažymėtas labai toli dešinėje. Jo organizmas puikiai atsakė į praktiškai bet koki gydymą, bent jau iš pradžių. „Atrodė, kad tai gera žinia Bradui, – prisiminė Chenas. – Tačiau šis atvejis suteikė apgaulingų vilčių visai tyrimų sričiai, nes pacientas buvo netipiškas.“ Daugumai kitų tiriamosios grupės narių vakcina neturėjo jokio poveikio. Tai kėlė įtampą ir liūdino. Atrodė, kad klinikinis tyrimas vis labiau primena loteriją.

„Šiuo metu vėžio imunoterapiją žmonės vertina kaip didžiulę sėkmę, – pasakojo Chenas. – Ir ji tikrai buvo proveržis. Tačiau tiesa ta, kad už šios sėkmės slypi kur kas ilgesnė nesėkmių istorija, o visos tos nesėkmės reiškia neišgyjusių pacientus.“

Visi tinkamai surinkti duomenys vertingi – galima pasimokyti net iš nesėkmingų tyrimų. Taigi vakcina netapo veiksminga imunoterapijos priemone – žvelgdamas atgal Chenas netgi svarstė, galbūt ji padarė daugiau žalos nei naudos. Kita vertus, šis klinikinis tyrimas padėjo surinkti nemažai duomenų. Be to, tuo metu atrodė, kad vakcina iš tiesų padėjo Bradui.

*

Praėjus beveik trejiems metams po tyrimo vyras vis dar išgyveno remisiją ir tikėjosi, kad galbūt vėžys jo gyvenime netrukus nuslinks į užmarštį ir liks tik tema, kurią galima paminėti verslo ar politinėje kalboje. Taigi Bradas manėsi įveikęs vėžį, o jo startuolį tuo metu nupirko tarptautinė įmonė. 2005 m. Brado ir Cheno šeimos susitiko paminėti Brado gyvenimo be ligos požymių sukaktį. Chenas atsinešė keletą butelių gero Sonomos slėnio vyno, ir visi bandė nuvyti šalin mintį, kad tampo likimą už ūsų. Atrodė, kad Bradui pavyko įveikti ligą, o galbūt padėjo ir vakcina.

Tais metais Barselonoje, Ispanijoje, vyko Europos medicininės onkologijos draugijos konferencija. Cheno žmona Debė trumpam pertraukė savo klinikinę praktiką, kad galėtų savaitę praleisti tik su savo vyru, net

be vaikų. Sutuoktiniai kaip tik ėjo La Ramblos alėja Barselonoje, dairydami, kur pavalgyti Katalonijos patiekalų, kai suskambo Dano mobilusis telefonas. Gydytojas pažino Brado numerį ir suprato, kad naujienos nebus geros. Taip pat pripažino pats sau, kad jau kuris laikas neramiai laukė šio skambučio. Brado vėžys atsinaujino: mutavo, atsinaujino ir „paspruko“.

„Yra nedaug dalykų, kuriuos išgirsti sunkiau negu vėžio diagnozę, – aiškino Chenas. – Vienas iš jų nutinka tada, kai manote įveikę vėžį, tačiau šis sugrįžta vėl.“ Deja, melanomos specialistui tokia įvykių eiga buvo pernelyg gerai pažįstama. Melanoma sergančiam pacientui tai žlugdanti žinia.

Naujasis Brado vėžys susidarė šalia pagrindinės arterijos, esančios dubenyje ir ties klubakaulio skiautere. Visų pirma pacientui buvo atlikta operacija, šį kartą kur kas sudėtingesnė. Per operaciją buvo pažeistas sėdmeninis nervas, todėl Bradas nejautė dalies kojos, bet gera žinia buvo ta, kad iš šešiolikos apžiūrėtų limfmazgių chirurgas rado tik vieną vėžinį. Navikas buvo kiaušinio dydžio, juodos spalvos, dalis jo audinių buvo apmirę. Chirurgas manė, kad tokia auglio būklė bent iš dalies patvirtina sėkmingą imuninį atsaką. Galbūt jį lėmė vakcina – tai tikrai įmanoma, atsižvelgiant į tai, kad Bradas džiaugėsi ne vienais remisijos metais. Chenas nebuvo tuo tikras. Be to, sėkmė akivaizdžiai nebuvo galutinė.

Bradui ir vėl reikėjo terapijos, sunaikinsiančios vėžį, kurio nepavyko pašalinti operuojant. Taigi jis paklausė Dano, gal vėl įmanoma gauti vakcinos, kuri buvo naudota E₄₆₉₇ klinikiniame tyrime. Juk anksčiau ji veikė. Galbūt verta pabandyti dar kartą?

Tačiau Chenas žinojo, kad ne viskas taip paprasta. Vėžys, panašiai kaip ir imuninė sistema, yra gyvas ir prisitaiko, o Chenas eksperimentinė vakcina, kaip ir visos kitos vakcinos, to nesugeba. Ji neįstengė paveikti nenumatytų mutacijų arba jų mutacijų. Būtent toks nuolatinis gebėjimas vystytis – „pasprukti“ – daro vėžį sunkiai įveikiamu taikiniu.

Vakcinos suaktyvintos T ląstelės galėjo nužudyti tas vėžio ląsteles, kurios ekspresavo atitinkamą antigeną. Be to, vakcina veikė tik konkrečioje vietoje, o ne visame Brado organizme. Galiausiai vėl sukurti tokią vakciną būtų neįmanoma ir neetiška, nes klinikinis tyrimas buvo paskelbtas nepavykusi ir baigtas. Išgyvenusios vėžio ląstelės, kurių nebuvo galima pamatyti taikant vizualizacijos technologijas, augo ir mutavo.

Tobulame pasaulyje Bradas galėtų gauti naują, geresnę vakciną, kuri atitiktų naujus jo mutavusio vėžio antigenus, panašiai kaip mes kasmet gauname naujas gripo vakcinas, sukurtas pagal vėliausią gripo virusų padermę. Norint sukurti tokią vakciną, reikia greitai nuskaityti ir paciento, ir vėžio genomą, tada pritaikyti galingus bioinformatikos algoritmus, kuriuos pajėgūs įveikti tada dar neegzistavę kompiuteriai, ir palyginti visus Brado organizmo ląstelių baltymus su naviko ląstelių baltymais. Po to būtų galima nustatyti geriausius unikalius vėžio antigenus, į kuriuos būtų galima nukreipti paciento T ląsteles, o galiausiai reikia techninių galimybių visus šiuos duomenis paversti asmenine vakcina.⁵ Šiandien mes galime tai padaryti, tačiau 2006 m. toks tobulas pasaulis buvo tik mokslinė fantastika.⁶

*

Bradas dar sveiko po operacijos, kai Danas paskambino Emilei ir pateikė pasiūlymą: Bradas turėtų pamėginti dalyvauti klinikiniame tyrime, kuriam bus bandoma nauja perspektyvi vėžio imunoterapijos forma – imuninės patikros taškų inhibitoriai. Cheną daug metų žavėjo galimybės, kurias atvėrė Allisono atradimas, tad pagaliau turėjo prasidėti klinikiniai tyrimai – juos vykdė dvi farmacijos bendrovės, gaminančios konkuruojančias anti-CTLA-4 antikūnų versijas. Vienas iš šių vaistų vadinosi *tremelimumabas*, jį gamino „Pfizer“, o kitas buvo Jimo Allisono versija – *ipilimumabas*, kurį sukūrė „Bristol-Myers Squibb“. Dano kolega Pietų Kalifornijos universitete dr. Jeffrey'is S. Weberis⁷ buvo atsakingas už vieną iš trijų tokių bandymų, per kuriuos buvo tiriamas vaistų saugumas.

Chenas jau anksčiau buvo stipraus Brado organizmo imuninio atsako liudytojas – tai buvo geras ženklas, reiškęs, kad naujoji imunoterapija pacientui gali būti veiksminga. Bradas norėjo ją išbandyti. Bet ar Chenas galėjo padėti?

Chenas galėjo jį rekomenduoti, nors jo skambutis nebuvo lemiamas. Gydytojas imunologas pažinojo dr. Weberį, nes jie kartu tyrė vakcinas ir citokinus. Chenas taip pat žinojo, kad Weberio komandą skambučiais atakuoja vilties netekusių pacientų gydytojai iš viso pasaulio. Anti-CTLA-4 tyrimus gaubė tikras gandų debesis. Visi norėjo juose dalyvauti.

Dr. Weberis garsėjo kaip rūpestingas, kruopštus gydytojas. Jis nustatė griežtus kriterijus, pagal kuriuos pacientas gali būti įtrauktas į tyrimą.

Taigi Danas parašė Weberiui, pridėjo Brado ligos istoriją ir duomenis bei tarsi juokais papasakojo, kad Bradas MacMillinas pademonstravo geriausią imuninį atsaką, kokį tik Chenui teko matyti. Gydytojas nenorėjo „prastumti“ savo paciento, tiesiog pristatė jo atvejį. Weberis atsakydamas pasiteiravo, ar Chenas nori Bradą rekomenduoti įtraukti į tyrimą?

Taigi tų pačių metų rudenį Bradas pradėjo anti-CTLA-4 klinikinį tyrimą.

*

Kai kuriems pacientams CTLA-4 „stabdžių“ blokavimas gali parodyti, ar T ląstelės reaguos į vėžį, ar ne. Tačiau tokiems pacientams kaip Bradas, kurių imuninę sistemą labai lengva suaktyvinti ir kuri jau balansuoja ant autoimuninio sutrikimo ribos, išjungti „stabdžiai“ gali sukelti milžinišką pavojų.

„Brado organizmas ir vėl reagavo nepaprastai smarkiai“, – atsiminė Chenas. Kai anti-CTLA-4 atpalaidavo Brado imuninę sistemą, jos elgesys labiau priminė maištą negu tikslią karinę operaciją. Pirmoji eksperimentinio MDX010 antikūno injekcija Bradui buvo sušvirkšta spalio 5 d. Per savaitę jam smarkiai išbėrė kaklą, rankas ir veidą, o ant šlaunies netoli injekcijos vietos iškilo didžiulė pūsle. Be to, su kiekviena diena darėsi vis blogiau.

„Bradas tikrai labai prastai jautėsi, – pasakojo Chenas. – Daugiau nei mėnesį jis negalėjo valgyti ir galiausiai jam buvo skirti patys stipriausi imuninę sistemą padedantys „išjungti“ vaistai, kokius tik turėjome.“ Kitą dieną po Kalėdų Bradas atvyko pasitikrinti į ligoninę, ten jį apžiūrėjo dr. Weberis. Pacientas buvo netekęs apie dvidešimties kilogramų svorio ir ištvėręs kelias kančių savaites. Vėliau Bradas pasakojo, kad potyris, kai imuninė sistema puolė jo žarnyną, buvo pats baisiausias dalykas, kokį tik kada nors jam teko išgyventi. Apžiūros rezultatai parodė, kad nepaprastai stiprus imuninis atsakas pažeidė vyro virškinimo traktą. Bet ar šio atsako pakako visiškai sunaikinti ir Brado vėžį? Tik laikas galėjo tą parodyti.

Laikui bėgant Bradas po truputį pradėjo atsigauti nuo anti-CTLA-4 poveikio. 2007 m. išgyveno remisiją, priaugo svorio ir žengdamas į naujus metus vėl pasijuto tapęs toks, koks buvo anksčiau. Šeimos kalėdinis laiškas tiesiog spinduliavo nedrąsią viltį, o kitų metų rugpjūtį Bradas parašė draugui, kad PET ir KT tyrimai bei smegenų MRT neatskleidė jokių vė-

žio židinių. „Vėl pasiekiau 2 metų sukaktį be ligos požymių, – pastebėjo Bradas, tačiau ši kartą nesiruošė jos švęsti. – Daugiau nebenoriu žaisti su likimu!“

Be to, jis žinojo, kad Danas nepaprastai užsiėmęs – jis yra gydantis onkologas, pradėjo dirbti biotechnologijų įmonėje, be to, augina tris vaikus.

*

2006 m. Danas Chenas pradėjo eiti atsakingas pareigas įmonėje „Genentech“, pro kurios plieno ir stiklo pastate įsikūrusių laboratorijų langus aiškiai matėsi San Fransisko įlanka. Įmonei priklausantys pastatai atrodė itin modernūs. Nors čia knibždėte knibždėjo mokslininkų, tai nebuvo mokslo įstaiga. „Genentech“ buvo naujiems vaistams skirtų išteklių šaltinis.

Visgi Chenui buvo labai svarbu rūpintis pacientais,⁸ taigi mokslininkas ir toliau dirbo gydytoju Stenfordo vėžio tyrimų centre. Bradas vis dar buvo vienas iš jo pacientų, o gal, tiksliau, buvusių pacientų, kuris tapo draugu ir galbūt įveikė vėžį. Šis pacientas po paskutinio gydymo reguliariai tikrinosi, ir tyrimai patvirtindavo remisiją. Galiausiai 2008 m. jiedu su Emile ėmė jaustis pakankamai tikri, kad nustotų krūpčioti nuo kiekvieno šurmulio, ir pradėjo planuoti ateitį. Kitą rudenį Chenas gavo Brado ir Emilės laišką, kuriame jie džiaugėsi dukrelės gimimu. Dar vienas Brado laiškas gydytoją pasiekė po penkių mėnesių. Bradui vėl buvo atlikti tyrimai, parodę, kad melanoma grįžo. Ji atsirado toje pačioje vietoje – vidinėje klubo pusėje.

Danas apibėrė draugą klausimais ir pasiūlymais – ar jis jau kalbėjosi su chirurgu? Ar ištyrė konkrečias naviko mutacijas? Ar Bradas svarstė galimybę išbandyti kokį nors iš jau patvirtintų citokinų, pavyzdžiui, interleukiną-2? Nors šis gydymo metodas dar nebuvo tobulas, ir tai buvo bendrasis imunoterapinis gydymas, visada rizikingas žmogui su tokia jautria imunitine sistema kaip Brado, tačiau kai kuriems pacientams jis buvo veiksmingas. Be to, Chenas pabrėžė, kad Bradas dar neišbandė šio metodo.⁹

Brado gydymo galimybių vis mažėjo. 2010 m. vasario mėnesį onkologų turimų ginklų prieš melanomą pasirinkimas buvo ribotas. Tačiau Bradas ir Emilė nebesitikėjo įveikti ligos. Jie siekė padaryti ją kontroliuojamą, kad po kitos operacijos vėžys neišplistų. To pakaktų laimėjimui. Bradas ir Chenas kelis mėnesius trypčiojo vietoje, kol pacientas vertino visas galimybes ir bandė iššifruoti internete rastus klinikinius tyrimus. Galiausiai jis

pasirinkto taikinių terapijos vaistą „Gleevec“. Tai nebuvo imunoterapija, ir šis gydymo būdas neturėjo nieko bendra su imunine sistema – „Gleevec“ buvo mažųjų molekulių vaistas, vartojamas per burną ir nukreiptas prieš kai kurių vėžio rūšių medžiagų apykaitą. 2008 m. keli medicinos žurnalai jį pavadino „burtų lazdele“ ir „stebuklingu vaistu“. Kiti dar kartą kalbėjo apie „proveržį gydant vėžį“. ¹⁰ Tai teikė vilčių. Šis vaistas puikiai veikė pacientus, kuriems tam tikra genetinė mutacija ¹¹ sukėlė vieną iš leukemijos formų. Bradas neturėjo šios mutacijos ir nesirgo leukemija, bet vylėsi, kad „stebuklinga lazdelė“ gali padėti ir sergantiems kitokiu vėžiu. Buvo verta pabandyti. Taigi jis kreipėsi į savo gydantį onkologą iš Kalifornijos universiteto San Fransiske, prašydamas išrašyti šį vaistą „ne tyrimo dalyviui“ ir tikėdamasis, kad jį apmokės draudimas. „Aš rekomenduočiau išbandyti imunoterapiją“, – siūlė Chenas, kad ir IL-2. Gydytojas buvo įsitikinęs, kad jeigu jie nori įveikti dar kartą atsinaujinusį vėžį, kovą reikia pradėti iš karto po operacijos. Tačiau Bradas jau buvo iškentęs nelengvą šalutinį poveikį, o IL-2 taip pat buvo liūdnai tuo pagarsėjęs. Taigi jis pasakė Chenui šį metodą „pasilaikysias kaip atsarginį“, o dabar išbandysias „Gleevec“. Ši strategija kurį laiką veikė, bet 2012 m. pavasarį Bradas sužinojo nelinksmą naujieną – vėžys pasiekė ketvirtąją stadiją. Melanoma metastazavo į kepenis, o galimai ir dar kur nors. Bradas suprato, kad tai bloga diagnozė, tačiau tikėjosi ir penktą kartą aršiai susigrumti su liga, be to, turėjo minčių, kaip ją padaryti.

Per vienuolika Brado kovos su vėžiu (gydymo ir remisijos) metų onkologija buvo padariusi labai didelę pažangą. Eksperimentinis imuninės patikros taškų inhibitorius, kurį Bradas bandė dar 2004 m., dabar buvo FDA patvirtintas vaistas – *ipilimumabas*. Tląstelių „stabdžio“ CTLA-4 blokavimas puikiai veikė kai kuriems pacientams, tačiau dėl pernelyg jautrios Brado imuninės sistemos šis gydymo metodas buvo atmestas. Visgi nuo to laiko, kai Danas Chenas ir Bradas susibičiuliavo, Chenas labai žavėjosi neseniai atrastu antruoju imuninės patikros taškų inhibitoriumi. Pastaraisiais mėnesiais tas susižavėjimas dar labiau išaugo. Dabar Bradas tikėjosi, kad Chenas gali pasinaudoti kai kuriais savo gyvenimo įvykiais, kad išgelbėtų Brado gyvybę.

*

Kai Chenas 2006 m. pradėjo dirbti „Genentech“, ši bendrovė negamino jokių imunoterapijos vaistų, ir būtent tada Chenas sužinojo, kad jo viršinininkas, atsakingas už pacientų atžvilgiu ankstyvų vaistų kūrimą, gydytojas ir mokslų daktaras viceprezidentas Stuartas Lutzkeris yra vėžio biologas. Tiesą sakant, dauguma vėžio tyrimų srityje dirbančių „Genentech“ specialistų buvo vėžio biologai. „O vėžio biologai nekenė imunoterapijos, – juokėsi Chenas. – Pačia tikrąja to žodžio prasme nekenė!“ Didelė imunoterapijos istorijos dalis leido jiems tai daryti. Tačiau dėl kažkokios priežasties ši bendrovė buvo įdarbinusi ir nemažai vėžio imunoterapeutų.¹²

Viena iš jų buvo Ira Mellmanas. Dvidešimt penkerius metus trukusi Mellmano karjera buvo tikrai įspūdinga: apsigynęs mokslų daktaro laipsnį jis pradžioje dirbo Ralpho Steinmano laboratorijoje (Ralphas Steinmanas buvo žymus iš Kanados kilęs gydytojas ir medicinos tyrinėtojas, dirbęs Niujorke ir atradęs dendritines ląsteles, o 2011 m. tapęs vieninteliu žmogumi, kuriam Nobelio premija buvo skirta po mirties).¹³ Vėliau Mellmanas vadovavo katedrai Jeilio medicinos mokykloje ir buvo Jeilio vėžio centro mokslinis direktorius, jo vardą galima rasti pirmuosiuose daugelio ląstelių biologijos vadovėlių puslapiuose. Viso šito jis atsisakė, kad galėtų kurti molekules bendrovėje „Genentech“.

Šis sprendimas turėjo įvairių plusų, visgi pirmiausia buvo susijęs ne su karjera ar pinigais, o su artimaisiais ir draugais – abu jo vaikai sirgo lėtine uždegimine liga ir kiekvienais metais vis daugiau jo draugų pralaimėdavo kovą su vėžiu. „Matyti [šias kovas su liga] ir tada gauti galimybę pereiti į geriausią vietą žemėje, kurioje galima kurti naujus vaistus. Nežinau, ar taip elgtis yra moralinė pareiga, – aiškino Mellmanas, – tačiau, be abejo, tai padėjo man apsispręsti.“

„Genentech“ vadovybė rinkdavosi du kartus per savaitę ir nustatydavo milžiniško bendrovės laivo kursą. Mellmano viršinininkas naujų molekulių kūrimo srityje buvo dr. Richardas Schelleris – Laskerio apdovanojimą pelnęs biochemikas ir „Genentech“ viceprezidentas, atsakingas už mokslinius tyrimus bei ankstyvojo vystymo organizavimą. Nuo jo priklausė naujo bendrovės kurso planavimas, ir atsakingi „Genentech“ vadovai kiekvieną savaitę labai daug diskutuodavo, koks tas kursas turėtų būti. Pasak Mell-

mano, per šias diskusijas susiremdavo „slapti“ imunoterapeutai ir vėžio biologai. Nors niekas nekalbėjo apie šiuos ginčus, jie tikrai buvo „audringi“¹⁴ ir dar labiau įsisiūbuodavo prabilus apie molekulę, vadinamą PD-1. CTLA-4 praverė vėžio imunoterapijai plyšį, o PD-1 žadėjo plačiai atverti jai duris. Bent jau taip manė imunologai.

*

Panašiai, kaip ir kalbant apie daugelį kitų didžiųjų atradimų, PD-1 atrado mokslininkai, ieškoję kitko. Šiuo atveju jie bandė atrasti natūralų organizmo „kokybės kontrolės“ mechanizmą, kuris pašalina pavojingas T ląsteles prieš joms patenkant į kraujotaką.

Imunologai jau žinojo, kad T ląstelės formuojasi užkrūčio liaukoje. Kiekviena tokia ląstelė turi savitą atsitiktinai susiformavusį antigenų receptorių, skirtą pasirengti kovai su nežinomais antigenais, ir veikia loterijos principu.

Jeigu T ląsteles sužadina svetimi antigenai, jos puikiai geba apsiginti. Tačiau jeigu atsitiktinius T ląstelių receptorius suaktyvina pats organizmas (t. y. „iškrenta“ derinys, nukreiptas prieš savus antigenus), šios ląstelės tampa pavojingos. Patekusios į kraują, jos puola patį organizmą, sukeldamos tokias autoimunines ligas kaip vilkligė ir išsėtinė sklerozė. Jeigu imuninė apsauga veikia sklandžiai, tokios T ląstelės gauna nurodymą susinaikinti.

Mokslininkai ši T ląstelių susinaikinimo signalą vadino „programuota mirtimi“, arba PD. Beje, mirtis užprogramuota kiekvienoje T ląstelėje, o „mirties receptorių“ suaktyvindavo ligandas – raktas, kuris jį atitikdavo, su juo susijungdavo ir jį suaktyvindavo. Deja, iki tol niekas nebuvo atradęs tokios užprogramuotos mirties receptoriaus, arba ligando.

XX a. dešimtojo dešimtmečio pradžioje imunologas vardu Tasuku Honjo su savo kolegomis iš Japonijos Kioto universiteto bandė surasti už PD atsakingus genus ir taip identifikuoti PD receptorius. Honjo sugalvojo pašalinimo procesą¹⁵, kurį įvykdžius likę genai turėtų būti tie, kurių jis ir ieškojo. Mokslininkas jį pavadino „programuota mirtimi“, trumpiau PD-1.¹⁶

Visgi jis suklydo dėl to, ką atrado – tai nebuvo susinaikinimo signalas (nors ir išlaikė šį pavadinimą). Tiesą sakant, mokslininkas nežinojo, kokių receptorių genas atitiko arba kaip jis veikė, tačiau pelėms be šio geno pa-

laipsniui pasireiškė į vilkligę panašūs simptomai. Honjo tikėjo, kad jiems pavyko aptikti svarbų kovos su autoimunine liga mechanizmą, ir tęsė darbą.

Tačiau toliau reikalai susikomplicavo ir tapo ginčytini. Ne kiekvieno naujai atrasto dalyko ypatybes ar tikrąją reikšmę pavyksta iš karto suprasti – tai pasakytina apie daugelį atradimų. Be to, mokslininkai kartais atranda dėlionės detalių, kurių vietą pavyksta nustatyti tik todėl, kad kitas mokslininkas jau buvo atradęs derančią detalę ir to nežinojo – taip irgi dažnai nutinka. Be to, ne kiekvienas su imunine sistema susijęs atradimas vertinamas sudėtingų šios sistemos santykių su vėžiu kontekste. Taigi priskirti laurus kolektyvinio nušvitimo momentui ne visada naudinga. Svarbu tai, kad keli mokslininkai visame pasaulyje dabar naudoja naują genų sekoskaitos ir vizualizacijos technologiją bei kėlė genų, ląstelių receptorių, imuninės sistemos ir vėžio klausimus. Kai kurie iš jų – dirbdami nepriklausomai vieni nuo kitų arba drauge – iš atskirų elementų sudėliojo PD-1 dėlionę. Honjo tikrai rado tai, ką rado, ir galiausiai tapo vienu iš 2018 m. Nobelio medicinos premijos laureatų. Honjo buvo ne vienintelis, kuris tuo metu ieškojo „kitos pusės“ – PD-1 receptoriaus T ląstelėse. Tarp jų galima paminėti gydytojus ir mokslų daktarus Gordoną Freemaną bei Arlenę Sharpe – akiniuotų sutuoktinių komandą iš Harvardo, ir dr. Liepingą Cheną, kuris onkologo specialybę įgijo Pekine, o imunologijos daktaro laipsnį apsigynė Drexelio universitete ir dirbo Mayo klinikoje.¹⁷ Kiekvienas iš jų atpažino šios sudėtingos imuninės dėlionės detales ir galiausiai padėjo atskleisti, kad yra PD-1 ir ką jis pajėgus padaryti.

Liepingas Chenas stebėjo bandymus sukurti skiepus nuo vėžio. Jis matė sėkmės žiburėlius, kurie spindėjo žvelgiant į dr. Steve'o Rosenbergo komandos iš Nacionalinio vėžio instituto ir kitų mokslininkų darbus skatinant T ląstelių imuninį atsaką į vėžį, bet taip pat matė šio metodo trūkumus. Taikant minėtus metodus buvo naudojamos galingos T ląstelės – buvo dauginamas jų skaičius ir gerinama kokybė. Vakcinos nuo vėžio paskatindavo atsirasti didesni skaičių tokių T ląstelių pačiame organizme, o taikant tokius ląstelinis metodus, kokie buvo vystomi Philo Greenbergo ir Steve'o Rosenbergo laboratorijose, iš vėžiu sergančio paciento kraujo paimtos T ląstelės, kurios atpažindavo atitinkamą vėžio antigeną, būdavo padauginamos sukuriant galingą devyniasdešimt milijardų karių armiją ir vėl suleidžiamos į paciento kraujotaką. Bet jeigu šie metodai padėjo

patobulinti T ląsteles, kodėl jie neužtikrino sėkmingo navikų puolimo ir sunaikinimo? Šis paradoksas trikdė beveik kiekvieną vėžio imunoterapijos specialistą.

„Jau buvau skyręs savo karjerą vėžiui, todėl turėjau išlikti pozityvus, – pasakojo Liepingas Chenas. – Galbūt kas nors galėjo manyti: „Ak, vėžio imunologijos ir T ląstelių tyrimai neperspektyvūs. Nieko gero iš to nebus! Tiesiog pereisiu į kitą sritį!“ Bet tie, kurie nepasitraukė, tikėjo šia mokslo kryptimi. Imuniniai metodai veikia kraujyje, tačiau ne visame organizme. Kodėl? kažkas naviko mikroaplinkoje ar pačiame navike turėjo priešintis [T ląstelės puolimui].“

Taigi Liepingas Chenas 1997 m. pradėjo tirti šią naviko aplinką, o 1999 m. pranešė atradęs molekulę, kurią ekspresuoja kai kurios organizmo ląstelės (ypač gerai ją ekspresuoja tam tikri navikai) ir kuri gali būti susijusi su imuninio atsako slopinimu (arba išjungimu).¹⁸ Mokslininkas ją pavadino B7H1. 2000 m. Freemanas (jau susipažinęs su kai kuriais Honjo darbais) paskelbė straipsnį, kuriame teigė, kad ta pati molekulė, labai išreikšta kai kuriuose navikuose, yra antroji PD-1 dueto pusė, PD-1 receptoriaus ligandas, su kuriuo dera kaip *in* ir *jang*. Kartu tai reiškė, kad Liepingo Cheno atrasta molekulė B7H1 ir buvo tas atkakliai ieškomas pirmasis apoptozės, arba programuotos mirties, ligandas. Freemanas ir Sharpe jau buvo apibrėžę abi šios sistemos puses, tad naująją molekulę jie pavadino PD-L1. (Šios molekulės vis tiek neturėjo nieko bendra su „programuota mirtimi“, tačiau pavadinimas prigijo.)

Aiškūs rezultatas buvo tas, kad buvo nustatytos abi receptoriaus ir ligando sistemos pusės, ir tapo akivaizdu, kad ligandui prisijungus prie T ląstelės receptoriaus, ši ląstelė sustabdydavo puolimą.

Galbūt bet kuris iš šių mokslininkų galėjo atrasti visas detales savarankiškai, o gal kas nors net taip ir padarė, nes teikiant daugelį vėlesnių mokslo premijų jie visi buvo pripažinti lygiais kodų atradėjais, tačiau Nobelio premiją gavo vienintelis Honjo. Visgi svarbiausia tai, kad buvo nustatyta ypač įdomi ir svarbi molekulių pora. PD-1 ir PD-L1 sąveika, atrodo, veikia kaip tam tikras T ląstelės „Stop“ ženklas arba slaptas rankos mostas, tyliai, asmeniškai nurodantis T ląstelei daugiau nebepulti.

Toks signalas gali būti svarbus, kai iš pažiūros „svetima“ ląstelė, kurią ruošiasi pulti T limfocitas, iš tiesų yra besivystantis vaisius. Tačiau buvo

nustatyta, kad dėl panašios priežasties ligandą PD-L1 gausiai ekspresuoja vėžinės ląstelės. Šis ligandas nuslopina (arba išjungia) imuninį atsaką.

Nors tai dar nebuvo įrodyta žmonėms, jau buvo manoma, kad PD-1 ir PD-L1 sąveika nurodo vėžį puolančiai T ląstelei sustoti. Šį organizmo ląstelių perduodamą slaptą signalą aktyviai siuntė vėžio ląstelės (ypač – labai mutavusios ląstelės), kad T limfocitai jų neatpažintų ir nepultų. Dėl PD-L1 vėžio ląstelė imuninei sistemai atrodė kaip normali organizmo ląstelė. PD-1 ir PD-L1 sąveika sustabdydavo net suaktyvintas T ląsteles, jau susirinkusias prie naviko ir pasiruošusias žudyti. Taigi dabar prasidėjo lenktynės siekiant sukurti antikūnus, galinčius užblokuoti šį slaptą signalą, ir išbandyti juos kaip galimą vėžio imunoterapiją.¹⁹

Minėto Harvardo universiteto mokslininkai Sharpe ir Freemanas pirmieji paskelbė PD-1 kelio patentus, tačiau šie nesuteikė išimtinės intelektinės nuosavybės platinimo teisės. Taigi bet kuri pasaulio laboratorija galėjo gaminti PD-1 inhibitorių blokuojančius antikūnus. Dėl CTLA-4 imuninės patikros taško inhibitoriaus ipilimumabo sėkmės T ląstelės PD-1 signalą blokuojančių vaistų kūrimo procesas buvo paspartintas, ir septynios farmacijos bendrovės gavo licencijas gaminti antikūnus. 2006 m. pirmą kartą buvo pagaminta tiek žmogui tinkamų anti-PD-1 antikūnų, kad būtų galima pradėti vaisto nuo vėžio klinikinius tyrimus.²⁰ Po to netrukus prasidėjo lenktynės, kas greičiau sukurs ir išbandys vėžio ląstelės PD-L1 signalą blokuojantį antikūną.

*

2010 m. gruodžio 10 d. „Genentech“ darbuotojai vis dar ginčijosi dėl to, ar jų bendrovė turėtų įsitraukti į šias imunoterapijos lenktynes ir sukurti PD-L1 blokuojančius antikūnus. Šis projektas galėjo tapti rizikingu lošimu,²¹ nes tuo metu dar nebuvo patvirtintas joks imuninės patikros taško inhibitorius. Vienas iš anti-CTLA-4 vaistų, kurio klinikiniai tyrimai prasidėjo prieš devynerius metus ir labai užsitęsė, vis dar degino jo vykdytojų lėšas, o kitos įmonės tyrimas buvo nutrauktas 2-ajame etape ir kelkraštyje besimėtančios jo nuolaužos įspėjo būsimus keliautojus. Klinikinių tyrimų specialistas Danas Chenas, ląstelių kūrėjas Mellmanas ir likusieji slapti vėžio imunologijos šalininkai, susirinkę „Genentech“ konferencijų salėje, jautėsi, kad sprendžiamas klausimas „dabar arba greičiausiai niekada“.

„Sugebėjome argumentuoti, kad ši terapija yra kažkas nauja, ir mes bent jau turėtume ją išbandyti, – pasakojo Chenas. – Net jeigu niekas nesiklausė, mes manėme, kad svarbu pabrėžti, jog šis metodas labai skiriasi²² nuo kitų mūsų taikytų vėžio gydymo būdų, tad pacientams galėtume pasiūlyti iš esmės kitokį pasirinkimą.“

Mellmanas stengėsi įtikinti vadovybę pateikdamas mokslinius argumentus ir naujus duomenis. Jis tikėjo, kad net „niekingi pelių pavyzdžiai“, regis, atskleidžia vėžio ir imuninės sistemos sąveikos mechanizmą. „Tai reikė, jog, nepaisant argumentų, bendrieji duomenys apie PD-1 ir PD-L1 ryšį pakankamai įtikinami, kad būtų galima pradėti veikti.“ Chenas šiuos argumentus papildė savo patirtimi – tuo, ką matė klinikoje ir gydydamas tokius pacientus kaip Bradas. Jeigu buvo koks nors teigiamas poveikis, kurį galima išmatuoti gyvenimo mėnesiais ir savaitėmis bei kuris iš esmės skyrėsi nuo to, ką siūlė kiti gydymo būdai, net jei jis nepadėjo kiekvienam pacientui, Cheno klinikoje gydomi pacientai norėjo bent turėti galimybę išbandyti tokį patvarų ir galingą atsaką.

Mokslininkas prisiminė, kad ginčai nesiliovė ilgas valandas, kol galiausiai Schelleris pasakė: „Gana, tai nerimta – mes judame pirmyn.“ Chenas taip pat pasakojo, kad Schelleriui pakeitus nuomonę, atrodo, pasikeitė atmosfera visoje salėje, o vėliau – ir visoje bendrovėje. Mellmanas buvo priblokštas. Naujajai PD-L1 komandai buvo pavesta pademonstruoti pažangą vos per šešis mėnesius – jeigu nepavyks, sumanymas bus palaidotas su kuo mažesniais nuostoliais.

Laikas nepaprastai spaudė, tačiau mokslininkams padėjo laimingas atsitiktinumas, kurio pasekmės ruseno vienoje „Genentech“ laboratorijoje. Prieš kelerius metus „Genentech“ mokslininkai taip pat buvo susidūrę su PD-L1 ligandu ir užpatentavo prieš jį nukreiptą antikūną. Tuo metu šis ligandas buvo laikomas tik dar vienu navikinių ląstelių baltymu, kurį priskirtu numeriu reikėjo įtraukti į katalogą²³ – jis galėjo tapti taikiniu įprastiems vaistams nuo vėžio, kuriuos gamino farmacijos bendrovės ir kurie pacientų gyvenimą prailgindavo keliais mėnesiais. Tačiau dabar atrodė, kad šis antikūnas gali padėti sukurti visiškai naujo tipo vaistus.

Anti-CTLA-4 pagrindo vaistas vis dar buvo bandomas vykdant koduotus klinikinius tyrimus, kurių rezultatai dar nebuvo žinomi. Visgi jau buvo aišku, kad CTLA-4 yra imuninės patikros taškas, užkertantis kelią T

ląstelės paruošimo ir suaktyvinimo etapui. Taip pat manyta, kad PD-L1 susijęs su kitokio tipo T ląstelių slopinimu. Jis neveikė suaktyvinimo etape – atrodė, kad PD-1 ir PD-L1 sąveika nuslopina T ląstelės puolimą praėjus nemažai laiko nuo jos suaktyvinimo. Galbūt taip galima buvo paaiškinti per mikroskopą vėžio imunologų regimą vaizdą: T ląstelės, įkvėptos kovos šauksmo – suaktyvintos naviko ląstelių antigenų bei klonuotos į milijardų galingų T ląstelių kariuomenę, susiburdavo ties atitinkamą antigeną turinčiu naviku. Jos gaudavo signalą „eikite ir žudykite“. Jos buvo pasiruošusios pulti. Tačiau puolimas kažkodėl taip ir neįvykdavo. T ląstelės sustodavo. Jos nebepuldavo auglio.

Galbūt PD-1 ir PD-L1 sąveika – slaptas signalas, duodamas pačioje T ląstelių ir naviko mūšio linijoje – galėtų paaiškinti šį keistą suaktyvintų žmogaus T ląstelių nesugebėjimą sunaikinti vėžines ląsteles? Šis imuninės patikros taško inhibitorius tiksliai atitiko Cheno hipotezę apie tai, kas vyko jo klinikoje – panašiai manė ir daugybė kitų vėžio imunologų visame pasaulyje. PD-1 ir PD-L1 sąveika derėjo su stebėjimų rezultatais. Atrodė, kad ji ir yra trūkstamoji imuninio atsako dėlionės detalė. Dabar reikėjo tai patikrinti.

*

Chenui ir Mellmanui tai buvo ypač jaudinantis laikas. Šie vėžio imunologai tikėjo galintys pagaminti imunoterapinį vaistą, kuris iš tiesų veiktų, ir suprato, kaip jiems pasisėkė. Jiems buvo įjungta „žalia šviesa“ dirbti bei skirtas finansavimas, jie galėjo pasitelkti į pagalbą geriausių mokslininkų komandas ir, panašu, kad turėjo PD-L1 blokuojantį antikūną, kuris jau gulėjo ant „Genentech“ lentynų. Dabar jų uždavinys buvo paversti šį antikūną tikru vaistu tikriems pacientams. Tai nebuvo lengva, bet bent jau atrodė įmanoma.

Mokslininkai ir vėl pradėjo dirbti su pelėmis. PD-L1 blokuojantis antikūnas veikė pelėms – atrodė, kad jis vėl įjungia prislopintą imuninį atsaką į naviką, blokuodamas PD-1 ir PD-L1 sąveiką iš naviko pusės. Pelės ir vėl buvo išgydytos nuo vėžio. Kitas žingsnis buvo sukurti prieš PD-L1 nukreiptus žmogaus antikūnus ir stebėti, kaip jie blokuoja naviko signalą žmogaus organizme. Chenas buvo atsakingas už klinikinius tyrimus.

Po šešių savaitių, 2012 m. vasarį, jo komanda gavo pirmuosius 1-ojo klinikinio tyrimo etapo pacientų tyrimų rezultatus. Pirmasis į gydymą

sureagavęs pacientas buvo 101006 JDS: Jeffas Schwartzas. Tai buvo jaudinantis momentas, tačiau kalba ėjo tik apie vieną inkstų vėžiu sergantį pacientą. Chenas viršininkas klinikinių tyrimų srityje daktaras Stuartas Lutzkeris pasakė Chenui šiuo imunologiniu metodu patikėsiąs tada, jeigu Chenas įrodys, kad jis padeda kovoti su plaučių vėžiu – šis buvo pagrindinė mirties priežastis visame pasaulyje ir Lutzkerio specializacija. Chenas turėjo ir vėžiu sergančio paciento tomografijos nuotraukas. Nors šiam pacientui dar nepasireiškė visiškas atsakas, pradėjus vartoti vaistą kažkas pasikeitė. Chenas matė, kad paciento navikai, pirmiau atrode kaip apvali masė, dabar tapo dygliuoti, tarsi navikas trauktųsi išilgai šių dyglių, užuot plėtęsis į aplinkinių plaučių audinį. „Kiekvienos rūšies navikas turi savitų bruožų, kurie būdingi tik jam, – aiškino mokslininkas. – Taigi navikui ėmus trauktis ir nykti, nuotraukose irgi matome būdingą vaizdą.“ Chenas prisiminė, kaip šiuos tomografijos vaizdus atnešė į Lutzkerio kabinetą. „Jis tiesiog pažvelgė į juos ir tarė: „Augantis navikas paprastai taip neatrodo. Tai veikia.“

„Šie vaizdai pakeitė jo nuomonę šimtu aštuoniasdešimt laipsnių. Ir atminti, kad jis – vėžio biologas“, – pasakojo Chenas. Taigi jo viršininkas sutiko su bendrovės tyrimų kryptimi, tačiau Chenas jautė, kad iki tol šis nebuvo visiškai tikras, nes gerai išmanė imunoterapijos istoriją. Egzistavo tikimybė, kad brangūs ir ilgi tyrimai bus bergždi bei galiausiai baigsis, kaip ir daugybė panašių bandymų, kai sumanymo nepavyko paversti veiksmingu vaistu vėžiu sergantiems žmonėms. „Tačiau būtent tada jis pakeitė savo nuomonę: jei anksčiau aršiai priešinosi, dabar ėmė pritarti šiai naujai krypti.“

Kol apie klinikinį tyrimą nebuvo viešai paskelbta, Chenas negalėjo pasiekti visų duomenų, susijusių su PD-1 vaisto klinikiniais tyrimais, kuriuos vykdė kita farmacijos bendrovė, šiuo keliu nuėjusi jau kiek toliau. Kita vertus, kalbant apie anti-PD-L1, būtent Chenas buvo duomenų voratinklio centre ir palaikė ryšį su visais klinikinių tyrimų vykdytojais. „Netrukus tapome atsako į vaistą liudytojais, – prisiminė imunologas. – Ir šis atsakas buvo nepanašus į mums įprastą. Jis galėjo būti staigus, esminis, atrodė esąs ilgalaikis ir pasireiškėdavo pacientams, kurių atsako į imunoterapiją paprastai nesitikime, pavyzdžiui, sergantiems plaučių vėžiu. Kai kurie iš šių pacientų pranešė, kad jų navikai sumažėjo per kelias dienas ar savaitę!“²⁴

Be to, pasirodė, kad imuninės patikros taškas PD kur kas labiau susijęs su naviku negu CTLA-4. Išjungus „stabdžius“ toms T ląstelėms, kurias buvo užblokavęs CTLA-4, organizme „be stabdžių“ imdavo siautėti daugybė T ląstelių, ir toks imuninės armijos siautėjimas turėjo toksinį poveikį. Vėliau nustatyta, kad užblokavus CTLA-4, imuninę sistemą reguliuojančių ląstelių skaičius sumažėja visame organizme,²⁵ dėl to imuninis atsakas tampa bendresnio pobūdžio ir susidaro didesnis toksinis šalutinis poveikis. Tačiau imuninės patikros taškas PD suaktyvinamas būtent tuo momentu, kai ląstelės puola naviką. Užblokavus šį patikros tašką, pasireiškia mažesnis toksinis šalutinis poveikis, o kai kurių į vaistą reagavusių pacientų rezultatai esti tikrai labai ryškūs.

Taigi 2012 m. sausio mėnesį susitikęs su Bradu papietauti netoli savo biuro Chanas dirbo būtent šioje srityje. Šis seniai nesimačiusių draugų susitikimas Bradui tapo ir neoficialia gydytojo konsultacija. „Tokiems vėžiu sergantiems pacientams kaip aš reikia daugiau tokių gydytojų ir mokslininkų kaip tu, kurie stengiasi išgydyti šią ligą“, – pasakė jis Chenui. Bradas entuziastingai išklausė naujieną apie su PD-L1 susijusį vaistą, kurį bandė sukurti Danas. Nors jam tuo metu buvo remisija, vis dėlto jis taip pat buvo realistas.

Po keturių mėnesių Bradas sužinojo, kad jo liga pasiekė ketvirtąją stadiją. Vėžys pažeidė kepenis, taigi vyriškis kreipėsi į Daną Cheną ieškodamas naujų galimybių. Galbūt „stebuklingas vaistas“ galėtų būti IL-2? O gal naujas eksperimentinis vaistas, kuriuo Chenas buvo taip smarkiai susižavėjęs? „Man rodos, tu vadinai jį anti-PD-L1?“

Chenas atsargiai paaiškino Bradui jo gydymo galimybes. IL-2 jo atveju tikriausiai nėra stebuklinga priemonė. Nebuvo įrodyta, kad jis galėtų įveikti metastazes kepenyse, nors, atsižvelgiant į tai, kaip Bradas iki šiol reagavo į gydymą, šis metodas galėjo būti veiksmingas. Be to, tuo metu dar buvo renkami pacientai į kelis PD-1 ir PD-L1 tyrimus – taigi Bradas galės tuo pasidomėti. „Reikia išsiaiškinti, ar galėtum dalyvauti tokiaame tyrime, tačiau jų yra keli – vienas iš jų vyksta Tampoje ir jam vadovauja dr. Jeffas Weberis“, – pasakojo draugui Chenas. Bradas nenorėjo vykti taip toli, nors Chenas tikino, kad Weberio PD-1 tyrimas vertas skrydžių lėktuvu. „Jeigu atitiksi kriterijus, – sakė Chenas, – patarčiau tau ryžtis.“ Bradas susirado PD-1 klinikinį tyrimą ir ryšys su juo nutrūko. Kai Chenui pavyko susisiekti

su draugu, šis buvo netekęs vilties. Niekas neveikė. Po dalyvavimo tyrime Bradas išbandė IL-2, bet ir šis metodas nepadėjo. Su liga jis kovojo dvylika ilgų metų.

Spindulinis gydymas, chemoterapija, vakcinos, du skirtingi citokinai ir naujausi imuninės patikros taškų inhibitoriai – iki 2013 m. Bradas praktiškai pakartojo visą šiuolaikinę vėžio gydymo istoriją. Jis išnaudojo visus šansus, tačiau neįveikė vėžio.

Galiausiai Bradas pavargo, pavargo ir jo žmona Emilė. Chenas paklausė, ar Bradas norėtų kokios nors jo pagalbos ir sakė apie jį galvojantis. Bradas jam papriekaištavo. Taip, jam reikėjo pagalbos. Ar Danas neprisimena, kaip jiedu paskutinį kartą kalbėjosi apie jo gydymo galimybes? Prie pietų stalo Chenas ilgai gyrė naujojo eksperimentinio vaisto privalumus. Tačiau dėl ankstesnio imunoterapinio gydymo Bradas nebegalėjo dalyvauti Chen vykdomuose PD-L1 tyrimuose. Jeigu Danas galėtų panaudoti savo įtaką ir gauti jam šių vaistų arba pasiūlyti dar kokių nors naujų idėjų, jis būtų dėkingas. Priešingu atveju, ar verta apie tai kalbėti?

Chenas ir Bradas jau seniai peržengė gydytojo ir paciento santykių ribą. Jų santykiai tapo asmeniški. Ir dabar Bradas asmeniškai priėmė Chen bejėgiškumą įveikti jo vėžį. Gydytojo ir paciento santykiai – intensyvi kelionė, dažnai trunkanti ne vienus metus. Kartkartėmis ji tampa įsipareigojimu.²⁶

Po kelių mėnesių Bradas parašė dar kartą. Jis nusprendė dalyvauti MD Andersono vėžio centre Hjustone vykdomame tyrime – išbandyti į naviką įsiskverbiančius limfocitus. Chenas nerekomendavo tokio gydymo būdo, bet Bradas nusprendė, kad tai – geriausia galimybė. „Ačiū už viską“, – rašė Bradas savo gydytojui. Tai buvo paskutinė draugo žinutė Chenui.

*

Vėliau Emilė negalėjo kalbėti už Bradą, o Bradas jau nebegalėjo išsakyti savo nuomonės. Tačiau Emilė nesigailėjo dėl to, kokius gydymo būdus jis išbandė. Ji nesipiktino ir imunoterapija, kuri nepajėgė išgydyti jos vyro. Apgailestavimas ir pasipiktinimas šiuo atveju netinka. Tuo metu atrodė, kad vyksta vieno žmogaus ligos ir pasaulinių vėžio tyrimų lenktynės.

„Mes visada tvirtinome, kad depresijai pasiduosime tik tada, kada gydytojai pasakys, jog visos galimybės išsemtos“, – pasakojo Emilė. Ga-

liausiai galimybių nebeliko. Visgi ir Bradas, ir Emilė manė, kad lenktynės buvo geros. Tai buvo istorija, kurią Emilė norėjo užrašyti ir kuria norėjo pasidalyti, iš dalies išsaugodama savo vyro atminimą, o iš dalies norėdama padėkoti Danui už draugystę. Tačiau visų pirma šis pasakojimas skirtas tam, kad ir kiti galėtų iš jo pasimokyti – ypač pacientai, kurių kelias dar nesibaigė.

Ar galėjo būti kitaip? O ar gali būti dabar? Galbūt jam būtų padėjusi kita vakcina, jeigu būtų vartojama ilgesnį laiką arba būtų atnaujinta, o gal vėžį būtų pavykę įveikti derinant vakciną su imuninės patikros taškų inhibitoriumi? Daug klausimų ir galimybių, kuriomis pasinaudoti nepakako laiko.

2014-ieji, atrodo, buvo visai neseniai, tačiau imunoterapijos požiūriu praėjo visas gyvenimas. Tą patį galima pasakyti ir apie Bradą. Dabar onkologai savo pacientams sako, kad jų tikslas nebūtinai yra šiandien įveikti vėžį – svarbu išgyventi pakankama ilgai, kad būtų galima pasinaudoti naujais pažangiais metodais, kurie jau beldžiasi į duris. Deja, mokslo pažanga nepasivijo Brado ligos. Vėžio imunoterapija tapo proveržiu todėl, kad pavyko įrodyti pačią idėją, tačiau Bradui reikėjo vaistų. Taigi atsargiai vertinkime naujienas ir viltį. Proveržis – tai atvertos durys, bet ne panacėja.

*

Bet kuris onkologas, pernelyg daug galvojantis apie pacientus, kurių taip ir nepavyko išgydyti, šioje srityje ilgai neišsilaikys. Tuo metu, kai Chenas pradėjo savo klinikinę praktiką, melanoma sergančių pacientų išgyvenamumas buvo išreiškiamas vienaženkliais skaičiais. Proveržis pakeitė šiuos rezultatus ir šiems, ir daugeliui kitų vėžiu sergančių asmenų. Jis atvėrė daugiau galimybių.

Pacientas 101006 JDS, Jeffas Schwartzas, buvo pirmas, kurio organizmas visiškai sureagavo į gydymą ir į kurio tyrimų rezultatus pažvelgęs Chenas suprato, kad vėžys pasitraukė. Mokslas, kuriuo užsiima Chenas, paremtas istorijomis. Daugumoje jų dera viltis ir skausmas, kaip Brado atveju, tačiau Jeffo Schwartzo istorija visai kitokia. Jis buvo pirmasis pacientas, kurio imuninė sistema visiškai įveikė vėžį, ir Chenas galėjo tą paliudyti asmeniškai. Tai buvo kažkas panašaus į Colley'io lūžio akimirką, į tai, ką Steve'as Rosenbergas matė Veteranų ligoninės operacinėje 1968 m.

arba Jeddas Wolchokas stebėjo Memorialiniame Sloano Ketteringo vėžio centre būdamas paauglys.

„Niekada nepamiršiu Jeffo, – pasakė Chenas. – Jo būklė buvo tokia prasta, kad jau buvau beveik nusprendęs neįtraukti šio paciento į tyrimą. Ir štai, po mėnesio gaunu el. laišką iš šį pacientą gydančio gydytojo. Skaičiuodamas verkiau. Prieš įsijungdamas į mūsų eksperimentinį gydymą, šis pacientas vargiai pajėgė atsikelti iš lovos, o vos po keturių savaičių jis jau tris kartus per savaitę ėmė lankytis sporto salėje. Šis vaistas grąžino jam gyvenimą.“

Galiausiai tai buvo emocinis atlygis už laiką, padalytą tarp klinikos ir laboratorijos.

„Tokius rezultatus per savo karjerą matome nedažnai. Ar net per visą gyvenimą, – liudijo gydytojas. – Tą matyti ir būti viso to centre – neįmanoma apsaityti, koks tai nuostabus ir jaudinantis jausmas. Visada manėme, kad taip gali nutikti, bet niekas netikėjo, jog tai įvyks iš tikrųjų. Tiesa ta, kad tai veikė geriau, negu kada nors tikėjomės. Mes visada įsivaizdavome, kaip atrodys sėkmė, ir ji aplankė greičiau, negu svajojome. Manėme, kad norint sulaukti tokio atsako, reikia tikro vaistų kokteilio, nes biologija nepaprastai sudėtinga. Ir tai toks atvejis, kai klinikinė patirtis atveria kažką netikėto – jūs grįžtate atgal ir iš to mokotės.“

Kovoje su vėžiu pasiekėme lūžio tašką. Tai mūsų kartos kelionė į Mėnulį. Ir tai tik pradžia. Pagalvokite, kaip smarkiai išstobulėjo antibiotikai nuo to laiko, kai buvo atrastas penicilinas. Praėjo dešimtmečiai. Imuniteto patikros taškų inhibitorius atradome visai neseniai – PD-1 pirmą kartą buvo patvirtintas 2014-aisiais. Taigi tai proveržis, mes ką tik atradome savo peniciliną. Bet tai tik pradžia.“

SEPTINTAS SKYRIUS

CHIMERA

Vėžio imunoterapeutai ištikus dešimtmečius praleido stengdamiesi tarp šimtų milijonų kraujyje cirkuliuojančių T ląstelių atrasti tą vienintelę, kuri gebėtų atpažinti specifinius paciento naviko antigenus. Po to jie ilgą laiką kantriai bandė užauginti šias T ląsteles ir priversti jas pulti vėžį.

Tuo pačiu metu kita mokslininkų grupė laikėsi kitokio požiūrio: jie patys kūrė Frankenšteiną – laboratorijoje iš atskirų dalių sulipdytą T ląstelę, kurios paskirtis būtų ieškoti vėžio ir jį sunaikinti.

Šis naujas išradimas – T ląstelė pabaisa – yra tam tikra imuninė chimera (graikų mitologijoje chimera – būtybė, sudaryta iš liūto, ožio ir gyvatės dalių), taigi ji vadinama chimerinio antigeno receptoriaus T ląstele arba, paprasčiau ir skambiau, CAR-T.

CAR-T – tai tiesiog pertvarkyta žmogaus T ląstelė, kuri neretai dar vadinama „sudėtingiausiu kada nors sukurtu vaistu“⁴¹. Atminkime, tai nėra molekulė ar antikūnas, kaip kitais atvejais, o visa ląstelė, kuri paimama iš vėžio sergančio paciento organizmo, apdorojama laboratorijoje, kad atpažintų to asmens vėžį, ir vėl jam sušvirkščiama. Nors mokslui pajudėjus šia kryptimi tokios ląstelės kūrimo procesas skambėjo kaip mokslinė fantasti-

ka, 2017 m. FDA patvirtino šį metodą, ir dabar vaistas gaminamas Naujajame Džersyje – tam reikia dvidešimt dviejų dienų.

Nors inžinerija sudėtinga, pati idėja paprasta: T ląstelės² medžioja ir žudo tik tokį „grobį“, kurį jos užprogramuotos „pamatyti“. „Matymo“ procese dalyvauja T ląstelės receptoriaus, arba TCR.

Mokslininkai tikėjosi, kad pakeitus TCR pavyks pakeisti ir T ląstelės taikinius bei galbūt taip nukreipti šias ląsteles į kovą su liga.

Būtent taip nutiko charizmatiškajam mokslininkui iš Izraelio vardu Zeligas Eshharas – XX a. devintojo dešimtmečio pradžioje jis pradėjo mąstyti apie tai, jog aktyvioji TCR dalis, kuri „pastebi“ derančius antigenus, veikia labai panašiai kaip antikūnas.

Kiekvienas TCR „įkištas“ į T ląstelės paviršių lyg kokia baltyminė besmegenio nosis morka, o jos dalis kyšo iš ląstelės ir atpažįsta antigenų formą (taip veikia ir kibios baltyminės antikūnų letenos). Eshharas galėjo įsivaizduoti TCR galą, iššokantį iš ląstelės ir prisitraukiantį naują antikūną panašiai kaip dulkių siurblio antgalis. Tiesą sakant, tokių antgalių, skirtų atpažinti ir susijungti su skirtingu antigenu, gali būti be galo daug.

Norint paversti šią idėją tikrove reikėjo nemenkai pažengusios bioinžinerijos, tačiau 1985 m. Eshharas pateikė paprastą jos įrodymą. Primityvų CAR jis pavadino „T-kūnu“. Tai buvo T ląstelė, pertvarkyta taip, kad galėtų atpažinti palyginti akivaizdų mokslininko parinktą antigeno taikinį (t. y. baltymą, kurį išskiria grybelis *Trichophyton mentagrophytes*, dar sukeliantis „sportininko pėda“ vadinamą susirgimą.) Šis kuklus eksperimentas atvėrė tiesiog svaiginančias galimybes.

1989 m. Eshharas buvo pakviestas Nacionalinio vėžio instituto laboratorijoje pavaduoti akademinių atostogų išėjusį Steve'ą Rosenbergą ir dirbo kartu su daugybe šaunių jaunų gydytojų, įskaitant dr. Patricką Hwu. Laboratorija tyrė IL-2 ir T ląstelių perkėlimą, o joje dirbę mokslininkai atrado naujų dalykų, kuriuos Hwu bandė panaudoti kovai su daugiau vėžio formų.

Vykdydamas savo projektą jis siekė į tam tikrą T ląstelių pogrupį įterpti naviko nekrozės faktoriaus (TNF) geną ir taip padėti ląstelėms atpažinti vėžio antigenus bei nukreipti jas į kovą su navikais. Šie „į naviką įsiskverbiantys limfocitai“, arba TIL, galėjo tęsti savo misiją ir pulti naviką, tačiau dėl tuo metu nežinomų priežasčių taip ir likdavo šalia auglio. Vėliau

paiškėjo, kad puolimą sustabdydavo tokios naviko gudrybės kaip PD-L1 slopinimas ir kita naviko mikroaplinka.

Hwu siekė paversti TIL mažomis valdomomis kovinėmis raketomis, kurios galėtų įsiskverbti į naviką ir išmesti į jį atsigabentus TNF citokinus. Kad galėtų pulti skirtingus naviko antigenus, tokioms raketoms reikėjo pritaikomos valdymo sistemos. „Zeligas atskleidė, kad norint nukreipti limfocitus į tam tikrą taikinį, T ląstelę ir antikūną galima sujungti, – aiškino Hwu. – Dabar reikėjo atsakyti į klausimą, kaip paskatinti juos atakuoti vėžio ląsteles.“

Hwu jau turėjo nemažai patirties, kaip įterpti į T ląsteles naujus genus. „XX a. dešimtajame dešimtmetyje tai padaryti buvo nelengva“, – prisiminė mokslininkas. Kol genams pernešti dar nebuvo naudojami retrovirusų vektoriai (arba, pastaruoju metu, CRISPR – taisyklingai pertraukti trumpi susitelkę palindrominiai pasikartojimai), reikėdavo į T ląstelę įsmeigti mikrodadą ir atlikti mikroinjekciją. „Mudu su Zeligu kartu praleidome daug laiko, – pasakojo Hwu. – Laboratorijoje dirbome ne vieną naktį.“ Remdamiesi šios idėjos įrodymais, kuriuos pateikė Eshharo „T-kūnas“, mokslininkai siekė genetiškai pakeisti T ląstelių antigenų receptorių ir nukreipti jas pulti ką nors kita.³ Šiam metodui sukurti prireikė daugelio metų, ir jis nebuvo nepriekaištingas, tačiau visgi veikė, taigi biologai paskelbė straipsnį, kuriame savo sukurtą ląstelę pavadino CAR-T ir aprašė kai kurias nuostabas jos savybes. Mokslininkams pavyko sėkmingai pakeisti T ląstelės „vairą“, taigi, ir judėjimo trajektoriją. Visgi svarbiausia, kad jie sugebėjo pakeisti tokios T ląstelės galutinį tikslą ir nukreipti ją į konkrečias vėžines ląsteles.

Veiksmingai panaudoti CAR-T vėžiui gydyti pradžioje trukdė ribotas laikas – tokios ląstelės-robotai gyvavo per trumpai, kad spėtų pasidauginti arba galutinai sunaikinti naviką. Išspręsti šią ir keletą kitų inžinerinių problemų, kylančių kuriant „gyvąjį vaistą“, padėjo Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro bendradarbis dr. Michelas Sadelainas. Sadelainas savo naujajai CAR ląstelei nustatė svarbų naują taikinį – baltymą CD19, kuris randamas tam tikrų kraujo vėžio ląstelių paviršiuje. Rezultatas buvo daili, stilinga ir gebanti save klonuoti antrosios kartos CAR ląstelė, kuri turėjo pakankamai energijos ir svarbų tikslą.⁴ Sadelaino grupė naujosios kartos CAR genų seka pasidalijo su dr. Rosenbergo grupe iš Nacionalinio

vėžio instituto, taip pat su 150 mylių į šiaurę nuo Betesdos įsikūrusios laboratorijos vadovu – Pensilvanijos universiteto mokslininku ir gydytoju dr. Carlu June, kuris pasiskolino šias bei kitas panašias idėjas⁵ ir jomis remdamasis kūrė sąvąsas.

Taigi dabar trys grupės visomis jėgomis stengėsi išstbulinti šią kvapą gniaužiančią, sudėtingą ir galingą eksperimentinę vėžio terapiją, kad būtų galima pradėti pirmuosius klinikinius tyrimus su žmonėmis. Tam tikra prasme jų veikla buvo glaudžiai susijusi, kartais komandos netgi kartu dirbdavo, tačiau didžiajai daliai pasaulio būtent June'o komandos atlikti klinikiniai tyrimai tapo durimis į naują ir įspūdingą CAR-T ateitį.

*

Nuo to laiko, kai Hwu genus į ląsteles švirkždavo rankomis, ši technologija nuėjo ilgą kelią. Dabar modernios CAR ląstelės „surinkimo linijos“ meistras buvo pertvarkytas AIDS sukeliančio viruso apvaukalas. Užtuot perdavęs ligą, toks pakeistas virusas „užkrečia“ paciento T ląstelę naujomis genetinėmis instrukcijomis, kurios perprogramuoja ją kurti kitokius antigenų receptorius (TCR), nukreiptus tik į baltymą,⁶ aptinkamą dažniausiai pasitaikančios vaikų leukemijos, dar vadinamos ūmine limfoblastine leukemija (ALL), paveiktų B ląstelių paviršiuje.⁷

ŽIV virusas ypač gerai tinka šiam darbui, nes AIDS, panašiai kaip ir leukemija, yra imuninės sistemos liga. Žmogaus imunodeficito virusas puola ir užkrečia būtent T ląsteles – organizmui padedančias T ląsteles, kurios reguliuoja imuninį atsaką į ligas lyg kokie citokinai besisvaidantys beisbolo puolėjai. Virusas paveiktos ląstelės nebesugeba įvykdyti savo pareigų, todėl įgytoji imuninė sistema nuslopinama, ir žmogus suseraga įgyto imunodeficito sindromu, arba AIDS.

XX a. dešimtajame dešimtmetyje June'as buvo atestuotas leukemijos specialistas, Nacionaliniame sveikatos institute tiesiogiai tyręs stulbinantį ŽIV viruso gebėjimą perduoti genetinę medžiagą ir bendradarbiavęs kuriant CAR primenantį gydymo metodą, skirtą padėti T ląstelėms sunaikinti ŽIV užkrėstas T ląsteles pagalbininkes.⁸ Jis taip pat atrodo būdą, kaip išauginti iš žmonių donorų gautas T ląsteles, kad šios gyvuotų išstisus dešimtmečius. Taigi pirmieji CAR klinikiniai tyrimai su žmonėmis iš tiesų buvo skirti kovai su ŽIV. Ankstyvojo šių tyrimų etapo duomenys teikė vil-

čių, bet dar jo nebaigus ši kryptis tapo neperspektyvi, nes 1997 m. buvo sukurti pirmieji proteazės inhibitoriai – ŽIV viruso dauginimąsi blokuojantys vaistai, kurie per vieną naktį pakeitė ne tik ligos prognozę milijonams žmonių, bet ir June'o karjeros kryptį. Mokslininkas perėjo į Pensilvanijos universitetą ir Filadelfijos vaikų ligoninę bei sutelkė dėmesį į kovą su kita liga, kuri neseniai skaudžiai palietė jį asmeniškai.

1996 m. June'o žmonai Cynthia'i buvo diagnozuotas kiaušidžių vėžys. Tradicinis gydymas jai nepadėjo, taigi dr. June'as pradėjo darytis imunoterapijos metodų, nors ši sritis dar tik žengė pirmuosius žingsnius. Taip jo laboratorijoje buvo pritaikyta kitos laboratorijos sukurtos imunoterapinės vakcinos versija, kuri teikė šiokių tokių vilčių. Ši vakcina buvo pavadinta GVAX.⁹

„Nė neįsivaizdavau, kaip sunku laboratorinį eksperimentą paversti klinikiniu tyrimu“, – prisiminė mokslininkas. Jis jautė, kad GVAX yra ateities gydymo metodas, ir tikėjo galėsiantis padėti žmonai. Deja, šios vakcinos (kaip ir daugelio to meto vakcinų nuo vėžio) poveikis buvo trumpalaikis. June'as spėjo, kad navikams pavyko kažkaip nuslopinti imuninį atsaką. „Buvau girdėjęs apie Jimo Allisono tyrimus, – pasakojo June'as. – Žinojau, kad pelėms jo imunoterapijos metodai buvo veiksmingesni ir suderinti juos nebuvo sunku.“ June'as kelis kartus kreipėsi su prašymu leisti naudotis gamintojo pateiktu brangiu anti-CTLA-4 antikūnu, tačiau leidimo negavo. „Buvau labai sukrėstas“, – prisiminė jis. Cindy June mirė 2001 m., sulaukusi vos keturiasdešimt šešerių. Sielvartą dėl trijų jų vaikų motinos mirties June'as nukreipė į darbą ir visą dėmesį sutelkė į tai, kaip priversti CAR sunaikinti vėžį.¹⁰

Po devynerių metų jam pavyko. Naująjį gydymo metodą viena iš pirmųjų išbandė šešerių metų Emilė Whitehead. Mergaitė sirgo ūmine limfoblastine leukemija, ir jos gydymo galimybės buvo išsemtos. Aštuoniasdešimt penkiems procentams šia liga sergančių vaikų padeda tradiciniai gydymo metodai, tačiau Emilė buvo tarp tų 15 proc., kurie gydomi minėtais metodais neišgyvena.

Ji jau dvidešimt mėnesių buvo gydoma chemoterapija, bet šis gydymas dovanojo tik keletą papildomų gyvenimo savaičių.¹¹ Vėžinių ląstelių skaičius mergaitės kraujyje dvigubėjo kiekvieną dieną, o kaulų čiulpų transplantacija tapo nebeįmanoma. Galiausiai Emilės tėvams Tomui ir Kari

gydytojai pasakė, kad jų dukra tikriausiai neišgyvens metų, o onkologas pasiūlė paguldyti mergaitę į slaugos ligoninę. Ši siaubinga mintis paskatino tėvus priimti kitą sprendimą.¹² Kai Pensilvanijos universitetas 2010 m. gavo leidimą atlikti klinikinį tyrimą su žmonėmis, jie neturėjo iliuzijų dėl galimos rizikos arba to, kokias galimybes jis suteiks pirmajai mažajai pacientei.

*

Virusai yra tam tikra ribinė gyvybės forma. Jie nėra sudaryti iš ląstelių – iš esmės tai tik genai baltymų apvalkale.¹³ Be to, virusai negali savarankiškai daugintis, todėl yra priklausomi nuo didesnių ir sudėtingesnių ląstelių, kurias užkrečia ir priverčia gaminti savo genetines kopijas. Taip ŽIV įterpia savo DNR į žmogaus T ląsteles ir šias galiausiai sunaikina. Tai reiškė, kad šis virusas galės puikiai pernešti CAR-T genetines kopijas.

June'o laboratorijoje ŽIV virusas buvo ištuštintas ir jam buvo suteikti nauji genetiniai nurodymai. Tada jis buvo įterptas į Emilės T ląsteles, prieš tai kruopščiai išskirtas iš paimto mergaitės kraujo. Pakeistas virusas nebeišskirdavo į organizmą savo genų, nurodančių T ląstelei gaminti daugiau viruso kopijų – įterpta genetinė medžiaga T ląstelę žudikę pavertė užprogramuota vėžinių ląstelių naikintoja.

Emilės Whitehead atveju šios T ląstelės buvo perprogramuotos taip, kad pulstų baltymus CD19, kurie žymėjo vėžio pažeistas mergaitės B ląsteles. Sveiko žmogaus B ląstelės yra pagrindinė normalios imuninės sistemos dalis, tačiau tokių pacientų kaip Emilė B ląstelės mutuoja ir tampa vėžinėmis. (Centrifuguojant iš kraujo masės išskirtos B ląstelės atrodo baltos. Moksle joms apibūdinti vartojami senovės graikų kalbos žodžiai: *baltosios [leuk] ląstelės [cytes]* t. y. *leukocitai*, o jas puolantis vėžys – *leukemija*.)

Keliomis savaitėmis anksčiau Filadelfijos vaikų ligoninėje buvo paimta Emilės kraujo ir iš jo išskirta šiek tiek T ląstelių. Po to šios ląstelės buvo užkrėstos virusu, kuris perprogramavo jų receptorius pulsti vėžį. Galiausiai pirmojo infuzinio maišelio su tokiais perprogramuotomis CAR-19 T ląstelėmis turinys lėtai sulašėjo Emilei į veną.¹⁴ Po trečios infuzijos ėmė reikštis šalutinis poveikis.

Galingi citokinai, kuriuos sužadino ši imuninė bomba, persmelkė visą Emilės organizmą. Tuo metu gydytojai dar nežinojo apie nepaprastą naujosios T ląstelių terapijos toksiškumą,¹⁵ bet šiandien ji jau turi kelis pava-

dinimus, iš kurių moksliškiausias – „citokinų atsipalaidavimo sindromas“ (CRS), o geriausiai žinomas – „citokinų audra“. Pavadinimai sufleruoja, kad tai alinantis ir pavojingas simptomų uraganas, kurį sukelia iš staiga smarkiai pagausėjusių T ląstelių plūstantis signalinių cheminių medžiagų potvynis – šį poveikį galima palyginti su nepaprastai sustiprintais simptomais, patiriamais kovojant su gripu. Pasak gydytojų, Emilės citokinų atsipalaidavimo sindromas buvo sunkus. Vaikų imuninė sistema galingesnė negu suaugusiųjų, o Emilės – pirmosios mažametės pacientės, kuriai buvo pritaikyta CAR-T terapija – citokinų audra tapo stipresnė, negu kas nors galėjo numatyti. Ji prakaitavo, drebėjo, sunkiai kvėpavo, o kraujo spaudimas buvo pavojingai žemas. Kai Emilės temperatūra pakilo iki 40,5 laipsnio, ji buvo skubiai perkelta į intensyviosios terapijos skyrių. Mergaitei vienas vamzdelis buvo įvestas į gerklą, kitas į nosį, o kvėpuoti padėjo plaučių ventiliatorius. Penktą dieną jai buvo skirti steroidai, kurie, kaip buvo įrodyta, kai kuriems pacientams mažindavo toksinį anti-CTLA-4 poveikį. Emilės temperatūra trumpam nukrito, bet netrukus vėl pašoko lyg jūroje siautėjantis uraganas. Septintą dieną prie plaučių ventiliatoriaus prijungta mergaitė dėl daugelio organų nepakankamumo buvo ištinusi lyg karšto vandens pūslė. Atrodė, kad vaistai nužudys ją anksčiau negu liga.

Vilties netekęs mažosios pacientės onkologas daktaras Stephanas Gruppas¹⁶ privertė laboratoriją skubiai atlikti daugybę kraujo tyrimų, susijusių su visomis žinomomis imuninės sistemos molekulėmis. Po dviejų valandų buvo žinomi tyrimų atsakymai, kuriuose išsiskyrė du skaičiai: ir gama interferono (INF γ), ir interleukino-6 kiekiai buvo labai dideli.

Gruppas pateikė šiuos rodiklius 15 val. vykusiame laboratorijos darbuotojų susirinkime tikėdamasis, kad pavyks sugalvoti kokią nors išeitį. Deja, pradžioje niekam nekilo dėmesio vertų minčių. Emilės IL-6 tūkstaničius kartų viršijo normą, tačiau visi sutarė tik dėl to, kad čia slypi paslaptis. IL-6 – tai citokinas, kuris imuninėje sistemoje atlieka daugybę vaidmenų: ir sukelia uždegimą, ir jį slopina. Be to, jis iš dalies lemia reumatoidinio artrito sukeltą uždegimą¹⁷ – būtent šis faktas išgelbėjo Emilę Whitehead.

Dr. June'as buvo gerai susipažinęs su sekinančiu reumatoidinio artrito poveikiu vaikams: „Šia liga sirgo viena iš mano dukrų“, – aiškino mokslininkas. Klatinga mergaitės liga buvo valdoma, tačiau dr. June'as pats atliko tyrimą ir kelerius metus stebėjo perspektyvaus naujo antikūno, kuris

galėjo blokuoti IL-6 receptorius ir sustabdyti uždegimą bei tinimą sukeliančią citokinų audrą, kūrimo eigą. Vos prieš kelis mėnesius FDA patvirtino šį antikūną artritu sergantiems pacientams gydyti (tai buvo vaistas tocilizumabas), o June'as turėjo jo atsargų tam atvejui, jeigu dukrai prireiktų atsarginės terapijos. „Tik su vėžiu kovojantis specialistas galėjo būti ne negirdėjęs apie šį vaistą, – pasakojo dr. June'as. – Tai, kad aš jį žinojau, buvo tikra sėkmė.“ Gydytojas svarstė, ar šis naujas vaistas nuo artrito gali padėti vėžiu sergančiam vaikui.

Galbūt Emilės Whitehead citokinų audrą galėjo sukelti IL-6? Gydytojai neturėjo su kuo pasitarti – jie patys kol kas buvo geriausi naujojo gydymo žinovai, tačiau jautėsi įžengę į dar nepažįstamą teritoriją. Be to, jie neturėjo laiko – Emilės temperatūra pakilo iki 41,5 laipsnio, o jos artimieji ruošėsi duoti sutikimą nebegaivinti dukros. Taigi dr. Gruppas apmetė tocilizumabo skyrimo planą,¹⁸ nubėgo į reanimaciją, kurioje Emilė vadavosi mirtimi, ir pasakė gydytojams, ką ketina daryti. June'as prisiminė, kad šie „pavadino jį kaubojumi“. Šis vaistas niekada nebuvo skirtas ir net nebuvo siūlomas citokinų atspalaidavimo sindromą patiriantiems pacientams. Tai buvo visiškai nauja idėja.¹⁹

Taigi Gruppas suleido tocilizumabo į Emilės centrinės venos kateterį. Anti-IL-6 antikūnai pamažu užblokavo IL-6 receptorius ir nuramino citokinų audrą. Po kelių dienų mergaitei nebereikėjo plaučių ventiliatoriaus ir kraujospūdį reguliuojančių vaistų, tačiau ji vis dar buvo komos būsenos. Dar po savaitės, ligoninės darbuotojams prie lovos dainuojant „Su gimtadieniu“, mažoji pacientė atmerkė akis. Emilei sukako lygiai septyneri metai, ir ji grįžo į gyvenimą.

*

CAR-T – tai limfocitai-robotai, kuriuos dr. Sadelainas vadina „gyvuoju vaistu“, o dr. June'as kartais pavadina serijiniais vėžio žudikais. Viena CAR-T ląstelė gali sunaikinti šimtą tūkstančių vėžio ląstelių ir sukelti tokią svaiginančiai greitą emisiją, kuri stebina net karščiausius imunoterapijos šalininkus. Praėjus vos keturioms savaitėms nuo infuzijos, Emilės biopsija parodė, jog jos organizme nebėra ligos požymių. Dr. June'as nusprendė, kad laboratorija suklydo, ir užsakė kitą tyrimą. Tačiau jokios klaidos nebuvo – vaistas ir padėjo Emilei, ir patvirtino, jog pati gydymo idėja veikia.

Tai puikus rezultatas, bet toli gražu ne pabaiga. Emilė nebuvo vienintelė vaikų leukemija serganti pacientė, gavusi eksperimentinį gydymą.

Vaikų ligojinėje June'as gydė dar vieną ūmine limfoblastine leukemija sergančią pacientę – dešimties metų mergaitę. Jos organizmas taip pat sėkmingai reagavo į gydymą CAR-T ląstelėmis, ir liga atsitraukė, tačiau vėl sugrįžo vos po dviejų mėnesių. Biopsijos parodė, kad mergaitės leukemija mutavo ir „paspruko“ į B ląsteles, kuriose nebuvo CD19 taikinio baltymo. Vėžys pakeitė apdarą. Deja, kito CAR-T vaisto, kurį būtų galima skirti šiai pacientei, nebebuvo. Taigi 2012 m. Emilė Whitehead grįžo į mokyklą ir visai šaliai tapo sėkmingo gydymo pavyzdžiu – laidoje „Labas rytas, Amerika“ rodomu stebuklu ir vienu iš vilties simbolių, patvirtinančiu, kad vėžio gydymo „kelionė į Mėnulį“ įmanoma. Kita mergaitė panašiu metu mirė nuo vėžio, ir liūdnas jos likimas skatina nuolankiai prisiminti, kiek daug dar reikia nuveikti.

*

Dr. Sadelainas ir MSKCC grupė pirmieji pradėjo CAR-19 T ląstelių klininius tyrimus, dr. Rosenbergas su kolegomis iš Nacionalinio vėžio instituto pirmieji paskelbė rezultatus, kai vykdant sėkmingą klinikinį tyrimą sumažėjo limfoma sergančio paciento navikai.²⁰ Rezultatas buvo neblogas, bet toli gražu ne toks įspūdingas, kaip visiškai išgiję vėžiu sergantys vaikai. Informacija apie tai papuolė į pirmuosius spaudos puslapius ir sujudo visą CAR-T tyrimų sritį, kurios finansavimas ir vystymasis įgijo svaiginančią pagreitį. Kiekviena iš mokslininkų komandų, kurios anksčiau bendradarbiavo, o dabar tapo konkurentėmis, beregint suvienijo jėgas su viena ar kita farmacijos įmone, siekdamos atrastą gydymo metodą paversti vaisiais. Nacionalinis vėžio institutas ėmė bendradarbiauti su „Kite Pharma“²¹ (ši bendrovė gavo patvirtinimą CAR-T pagrindu sukurtą vaistą „Yescarta“ didelių B ląstelių limfomai gydyti²²), Memorialinis Sloano Ketteringo vėžio centras drauge su Hutchinsono vėžio tyrimų centru ir Sietlo vaikų tyrimo grupe užmezgė partnerystės ryšius su „Juno Therapeutics“. Farmacijos milžinė „Novartis“ iš Pensilvanijos universiteto gavo licenciją naudoti CAR-T technologiją, o iš FDA – leidimą taikyti ją gydymui, kuris buvo skirtas ir Emilei Whitehead ir kuris buvo siūlomas rinkai pavadinimu „Kymriah“. Šis patvirtinimas buvo gautas tik 2017 m., tačiau

CD-₁₉ CAR-T terapija jau padėjo tūkstančiams pacientų, įskaitant daugiau nei šimtą vėžio sergančių vaikų, bei tapo vienu iš geriausių pavyzdžių, kaip greitai imunoterapija keičia mūsų santykį su liga.

*

„Kymriah“ tuo pačiu metu yra ir vaistas, ir produktas. Jis siūlomas gražioje permatomoje pakuotėje ir yra ryškiai oranžinės spalvos. Kiekvienas toks vaistas pagamintas iš paties paciento T ląstelių ir pritaikytas konkrečiam pacientui. Šiuo metu vienas toks specialiai paruoštas infuzijos maišelis kainuoja 475 000 JAV dol., o pridėjus ligoninės mokesčius bendrosios išlaidos vienam pacientui šokteli iki milijono. Beje, kitas geriausias ūminės B limfomos gydymo būdas – kaulų čiulpų transplantacija – kainuoja dar 100 000 JAV dol. brangiau. (Šis „ekonominis toksiškumas“ yra dar vienas sunkus tokių pažangių gydymo būdų kaip vėžio imunoterapija šalutinis poveikis. Svarbus klausimas, ar šios kainos yra teisingos, sąžiningai nustatomos ir pagrįstos, šioje knygoje nenagrinėjamas.)

Pats gydymo CAR-T procesas vyksta maždaug taip: reikalavimus atitinkantis pacientas – dažniausiai kitais metodais neišgydoma limfoma sergantis vaikas – nukreipiamas į medicinos centrą, kurį „Novartis“ sertifikavo kaip tinkamą atlikti šią procedūrą. (2018 m. vasario mėn. vi-sose Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo dvidešimt trys tokie vėžio gy-dymo centrai.) Centre paimama paciento kraujo, ir jis mažiausiai penkio-lika minučių centrifuguojamas 2200–2500 aps./min. greičiu, siekiant nuo plazmos, trombocitų ir kitų kraujo komponentų atskirti T ląsteles. Po to T ląstelės kriogeniškai užšaldomos, supakuojamos į specialią kriovakuu-minę talpyklą ir siunčiamos į beveik 17 000 m² ploto pagrindinį „Novartis“ padalinį Moris Pleinso miestelyje, Naujajame Džersyje, kur jos atšildomos ir pertvarkomos taip, kad atpažintų paciento vėžiui būdingus baltymus. Ši procedūra vykdoma etapais. Pirmiausia T ląstelės suaktyvinamos. Po to į jas įterpiamas virusas, pernešantis naujus genetinius nurodymus. Ląstelės auginamos ir dauginamos, kol jų skaičius pasiekia šimtus milijonų. Tokių „superkovotojų“ T ląstelių armija vėl užšaldoma, siunčiama į sertifikuotą medicinos centrą ir sušvirkščiama pacientui.

Kriokonservavimas sudaro galimybę šiuo gydymo metodu naudo-tis pacientams iš viso pasaulio. Visas gydymo pritaikytomis T ląstelėmis

kursas trunka dvidešimt dvi dienas. Išankstiniai duomenys rodo, kad šios „specialiai pagamintos“ ląstelės suteikia ilgalaikę remisiją net buvusiems beviltiškiems pacientams.

Emilė taip pat papildo šią laimingųjų statistiką – 2018 m. rugpjūčio mėn. jai vis dar buvo remisija.

Žinoma, atliekant bet kokias manipuliacijas su jautriais imuninės sistemos sužadinimo mechanizmais, grįžtamojo ryšio kilpomis ir per tūkstantmečius susiformavusia imuninės sistemos patikra bei pusiausvyra, egzistuoja didelis pavojus, taip pat ir didelis jaudulys, kuris neišvengiamas taikant eksperimentinį gydymą bet kuriam pacientui, o visų pirma – vaikui. Tuo pačiu metu blogiausias galimas šalutinis šių gydymo būdų poveikis yra mirtis – bet negydoma leukemija taip pat baigiasi mirtimi. Visgi pirmieji eksperimentinio gydymo atvejai ir naujas kovos su citokinų audra būdas netrukus parodė, kad nauda šiems pacientams gerokai viršija riziką – CAR-T jų likimą pakeičia tiesiog per naktį. Taikant šį gydymą ūmine limfoblastine leukemija sergančių pacientų grupei, kurioje visi pacientai anksčiau mirdavo, išgyvenamumo rodiklis pagerėjo iki daugiau nei 83 proc. Kitas CAR-T taikinytis yra didžiųjų B ląstelių limfoma, tačiau atliekami ir kitų ligų gydymo klinikiniai tyrimai: tikimasi nugalėti leukemiją, lėtinę limfocitinę leukemiją, daugybinę mielomą, recidyvuojančią glioblastomą, išplitusį kiaušidžių vėžį ir mezoteliomą. Nors šiuo metodu vientisų navikų kol kas nepavyksta įveikti, bet technologija yra nauja, galinga ir labai greitai vystosi, o kai kurios bendrovės iš donorinių ląstelių bando sukurti tokias CAR-T, kurias būtų galima panaudoti kaip daugeliui pacientų tinkamą standartinį vaistą. Kitos bendrovės į CAR-T ląsteles bando įterpti programuojamus „žudymo jungiklius“, kuriuos spustelėjus šie frankensteinai stos į kovą. Taigi CAR-T yra tokia galinga ir tokia nauja (pirmasis patvirtinimas naudoti šią technologiją žmonėms buvo suteiktas tik 2017 m.), kad tiesiog neįmanoma įsivaizduoti, kokia ji taps artimiausiais metais. Nesvarbu, kaip ji vystysis – dabar galime tikėtis, kad tokie pacientai kaip Emilė Whitehead taip pat matys šią pažangą.

AŠTUNTAS SKYRIUS

AUKSO KARŠTLIGEI PASIBAIGUS

Šiuolaikiniai vaistai nuo vėžio, kurių pavadinimus paprastai sudaro keturi skiemenys, dabar reklamuojami per amerikietiškojo futbolo čempionatus, o naujas vaistas, išgydęs buvusį JAV prezidentą Džimą Karterį, jau nebėra toks naujas. Tačiau nuostaba, susižavėjimas ir viltis, kurie lydėjo pirmąjį vėžio imunoterapijos proveržį, įžiebė naują susidomėjimą šia sritimi, paskatino gausias investicijas ir nepaprastai paspartino mokslo pažangą. Galiausiai įvyko tai, ką biologas E. O. Wilsonas pavadino „suderinimu“ – intelekto sinergija, kuri atsiranda, kai labai skirtingų mokslo sričių specialistai gali nagrinėti tą pačią temą, rasti bendrą kalbą ir dalytis idėjomis. Dabar tarp ląstelių biologų ir imunologų bei virusologų vyksta nebe ginčas, o pokalbis. Pirmą kartą kiekvienas turi galimybę susipažinti su vėžio ir imuninės sistemos sąveikos ciklu. Anksčiau akli vyrai ir moterys, kurie čiupinėdami dramblių bandė suprasti, kaip jis atrodo, staiga praregėjo ir galėjo kibtį į darbą.

Pagaliau vėžio imunoterapija pritraukė milijardus dolerių ir daugybę talentingų specialistų. Tokius šios srities pionierius, kaip Vėžio tyrimų

institutas, kurį prieš daugiau nei septyniasdešimt metų įkūrė Williamo Coley'io duktė, papildė nauja organizacinė infrastruktūra. Bideno Vėžio tyrimų iniciatyva „kelionė į Mėnulį“ paskatino naujai pažvelgti į visą mediciną, o ypač – į onkologiją. Parkerio vėžio imunoterapijos institutas, kaip niekad anksčiau, ėmėsi finansuoti ir koordinuoti vėžio imunoterapijos srityje dirbančius mokslininkus bei klinikinius tyrimus. Buvo pradėtos tokios viešosios akcijos kaip „Duokime atkirtį vėžiui“ (*Stand Up to Cancer*, SU2C), kurios šimtus milijonų paaukotų dolerių nukreipė tiesiai į vėžio mokslinius tyrimus bei klinikinius tyrimus, o tarp farmacijos įmonių, startuolių ir dešimčių jas finansuojančių biotechnologijų srities rizikos kapitalistų prasidėjo tikra aukso karštligė. Keletas mokslininkų pastebėjo, kad farmacijos įmonės dabar gali būti suskirstytos į dvi kategorijas: tos, kurios jau yra nemažai nuveikusios vėžio imunoterapijos srityse, ir kurios dar tik nori į ją įžengti.

Visi – organizacijos, fiziniai asmenys, o ypač vėžiu sergantys pacientai – siekia paversti šią ligą lėtine būkle, kuri galbūt būtų sunki, tačiau kontroliuojama, panašiai kaip diabetas arba aukštas kraujospūdis. O galbūt ir visiškai išgydyti vėžį...

Nors onkologai vengia vartoti šį žodį, tačiau pastaruoju metu jis vis dažniau, garsiau ir atviriau skamba geriausių vėžį tiriančių mokslininkų lūpose. Tiesą sakant, jie primena mums, kad tam tikroms pacientų grupėms vėžį jau pavyko išgydyti. Dabar siekiama, kad tokių laimingųjų būtų kuo daugiau. Toliau aprašytos vėžio imunoterapijos kategorijos gali padėti pasiekti šį tikslą.

*

Imuninės patikros taškų inhibitoriai – pati gryniausia vėžio imunoterapijos forma, nes jie tiesiog atpalaiduoja imuninę sistemą. Pirmasis toks vaistas buvo anti-CTLA-4 antikūnas ipilimumabas, kurį FDA metastazavusiai melanomai gydyti patvirtino 2011 m.¹

Šis vaistas tuoj pat pakeitė padėtį – pradėjus jį skirti pacientams, mirtingumas nuo vėlyvos stadijos melanomos sumažėjo 28–38 proc. Pirmieji ipilimumabo pirmojo etapo klinikiniai tyrimai prasidėjo dar 2001 m. – pakankamai seniai, kad būtų galima teigti, jog 20–25 proc. pacientų jis padėjo „išgyventi ilgą laiką“. Tai vis dar mažiau nei pusė pacientų, tačiau kur kas

geresnis rezultatas, palyginti su tuo, kad vos prieš metus iki jį patvirtinant išgyvenamumas buvo išreiškiamas vienaženkliais skaičiais.

Nors anti-CTLA-4 tipo vaistai turi sunkų toksinį šalutinį poveikį, jie atvėrė duris tolesniam imunoterapijos vystymuisi ir padėjo sukurti tikslesnius imuninės patikros taškų inhibitorius, tokius kaip anti-PD-1 ir PD-L1.

Šiuo metu patvirtinti keli anti-PD-1 ir PD-L1 principu veikiantys vaistai², blokuojantys arba T ląstelės, arba vėžinės ląstelės perduodamą slopinimo signalą. Ar svarbu, kurioje pusėje bus užblokuotas šis signalas, parodys tik tolimesni tyrimai. Atrodo, kad anti-PD-1 ir PD-L1 vaistai geriausia veikia tiems pacientams, kurių naviko ląstelės ekspresuoja PD-L1. Šiam pacientų pogrupiui vaistas labai veiksmingas ir užtikrina ilgalaikį atsaką, o kartais jie visiškai pasveiksta.³

Abiejų rūšių imuninės patikros taškų inhibitoriai neleidžia vėžiui nuslopinti ar išjungti imuninio atsako, tačiau tarp jų yra svarbių skirtumų, susijusių su tuo, kada vėžys slopina atitinkamus imuninės patikros taškus. CTLA-4 yra bendresnis imuninės patikros taškas – jis anksčiau nuslopina T ląsteles, todėl užblokovus šį tašką organizmo atsakas taip pat gali būti bendresnis.⁴ Kita vertus, imuninės patikros taškus PD-1 ir PD-L1 vėžys naudoja vėliau, po to, kai T ląstelė jau suaktyvinta. Užblokovus šiuos imuninės patikros taškus, organizmo atsakas tampa labiau nukreiptas į naviką – toks gydymas tarsi atriša rankas specializuotiems kariams, kurie jau yra mūšio lauke ir pasirengę akis į akį susitikti su priešu. Kaip ir galima tikėtis, pacientai geriau toleruoja šį gydymą, ir jis turi mažesnę toksinį poveikį negu anti-CTLA-4, kuris, kaip dabar žinoma, ir padidina T ląstelių aktyvumą, ir nuslopina specializuotas reguliavimo T ląsteles, neleidžiančias imuninei sistemai pernelyg įsisiautėti.

Abu šie vaistai, o ypač anti-PD, tampa dar veiksmingesni derinami su kitais gydymo būdais. Sukaupti duomenys atskleidžia, kad dauguma vėžio gydymo būdų veikia geriau, jeigu jie papildomi PD-1 ir PD-L1 imuninės patikros taškų inhibitoriais. Tą galima pasakyti apie chemoterapiją, kuri paskatina imuninės sistemos kovą, nes atpalaiduotos T ląstelės atpažįsta negyvas navikų ląsteles ir vėl suaktyvinamos.

Pavyzdžiui, per vieną 2018 m. liepos mėn. savaitę surinkti III etapo klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad anti-PD-L1 ir chemoterapinio preparato derinys turėjo reikšmingą poveikį ir smulkialąsteliniam plaučių

vėžiui, ir trigubai neigiamam krūties vėžiui – tai pirmasis pasiekimas per kelis kovos su šiomis ligomis dešimtmečius.

Tie vėžio imunoterapijos metodai, kuriuos anksčiau ženklino nesėkmės, dabar buvo įvertinti iš naujo, siekiant įsitikinti, ar jie geriau veikia „išjungus stabdžius“ (t. y. kartu su imuninės patikros taškų inhibitoriais). Daugumoje tokių derinių naudojami anti-PD-1 arba PD-L1 vaistai, o būsimas vėžio gydymas dabar planuojamas atsižvelgiant į imuninės patikros taškų slopinimą. Be to, didžioji dalis farmacijos įmonių, užsiimančių vėžio gydymu, siekia į savo produktų portfelį įtraukti ir PD principu veikiančius vaistus. Šiuo metu pranešama, kad rinkai ruošiami net 164 tokie PD-1 / PD-L1 tipo vaistai, esantys etape tarp ikiklinikinių tyrimų ir patiekimo rinkai, o farmacijos atstovai įtaria, kad jų dar daugiau gali būti kuriama Kinijoje. Nors toks perteklius turbūt nėra geriausias būdas panaudoti intelektinius ar fizinius išteklius, galima tikėtis, kad jis padidins konkurenciją ir sumažins vaistų kainas.

(Šioje knygoje nebuvo nagrinėta, ar pacientai turės galimybių pasinaudoti vilčių teikiančiais vaistais. Keturi gydymo anti-CLTA4 vaistu ipilimumabu, kurio komercinis pavadinimas „Yervoy“, kursai kainuoja 120 000 JAV dol. Metus trunkantis gydymo kursas bendrovės „Merck“ gaminamu anti-PD-1 vaistu „Keytruda“ nuo išplitusios melanomos kainuoja 150 000 JAV dol. Greta gerų naujienų šiuo metu labai reikia aiškesnių atsakymų į klausimus, kaip mes mokame už ligos neišvengiamumą ir sveikatos blogėjimą. Vėžys nesirenka, tad jeigu pažanga jį gydant prieinama ne visiems, net ir proveržis tampa akmeniu, ant kurio suklumpa mūsų žmoniškumas.)

*

Jeigu prašau imunologų įvardyti, kas laukia ateityje, jie beveik visada atsako įterpdami žodį „daugiau“: daugiau priemonių, daugiau taikinių, daugiau terapinių agentų. Daugiau vaistų, daugiau ir greitesnių FDA patvirtinimų, daugiau biologinių žymenų, geriau apibūdinančių molekulinę vėžio specifiką (o ne ligos klasifikavimas pagal organą, kuriame prasidėjo mutacija, nesvarbu, ar tai kepenys, plaučiai ar krūtys), kartu su dar tikslesniu paciento imuninės sistemos imuniniu profiliavimu (siekiant nustatyti, kokios rūšies imunoterapija bus veiksmingiausia konkrečiu atveju).

Manoma, kad būtent tokia individualizuota vėžio imunoterapija, apimanti unikalų asmens imuninį profilį ir unikalų naviko genotipą bei su jais derančius imunoterapinius vaistus, ir bus vėžio gydymo ateitis.⁵

Neišmintinga spėlioti, kas bus toliau, tačiau rašant šias eilutes perspektyviausia ir pagrįsčiausia (atsižvelgiant į tai, kas vyksta klinikose) vėžio imunoterapijos kryptis, atrodo, yra CAR-T terapija ir CD3 bispecifinių antikūnų vystymas. Stebėkite šią erdvę. Ji greitai keičiasi.

2018 m. birželį buvo bandoma apie 940 naujų imunoonkologinių vaistų siekiant gauti FDA patvirtinimą ir įtvirtinti proveržį šioje srityje. Be to, laboratorijose vykdomi dar 1 064 naujų imunoterapinių vaistų ikiklinikiniai tyrimai. Tai reiškia, kad po kelerių neilgų metų galime turėti 2 004 naujus vaistus nuo vėžio. Tokiu greičiu vykstantys pokyčiai labai neįprasti medicinoje ir tiesiog neregėti onkologijoje. Be to, jums skaitant šias eilutes, minėti skaičiai tikriausiai bus vėl pasikeitę, o mokslas – vėl pažengęs į priekį.

*

Verta paminėti, kad Jungtinių Amerikos Valstijų Mokslų akademijos leidinyje „Mokslo darbai“ („Proceedings of the National Academy of Sciences“) rašoma, jog galima apskaičiuoti, kad kiekvienam nuo 2010 m. patvirtintam vaistui (o jų buvo 210) skirta lėšų iš 100 mlrd. JAV dol. Nacionalinių sveikatos instituto biudžeto vaistų vystymui. Taigi proveržiui energijos suteikia mokesčių mokėtojų, kitaip tariant – jūsų, doleriai.

DEVINTAS SKYRIUS

DABAR METAS...

2014 m. vasaros pradžioje Jeffas Schwartzas jautėsi geriau. Be abejo, tai džiugino, o dar ir svarbu buvo dėl to, kad jo darbas buvo susijęs su kelionėmis. Jeffas Schwartzas bendradarbiavo su „Imagine Dragons“ – keturis muzikantus vienijančia nepriklausomo („indie“) roko grupe, kurią subūrė Danas Reynoldsas. Pasak Jeffo, visi muzikantai buvo jauni, draugiški, nepaprastai malonūs ir labai religingi. Talentingi jaunuoliai susitiko gimtajame Solt Leik Sityje, Jutos valstijoje, ėmė kartu groti ir staiga išpopuliarėjo – 2017 m. žurnalas „Billboard“ jų grupę pavadino žymiausia roko grupe. Visgi šlovė neapsuko muzikantams galvų – tai buvo neįprasta, tačiau gražu.

Pastarųjų dienų šventųjų Jėzaus Kristaus bažnyčios nariams tarnauti kitiems – moralinė pareiga, o ne prabanga, taigi grupė aktyviai užsiėmė labdara. Viena pirmųjų jų įsteigtų labdaros organizacijų buvo skirta jaunam gerbėjui vardu Tyleris Robinsonas, kuris sirgo retu minkštųjų audinių vėžiu, vadinamu rabdomiosarkoma ir kurio liga jau buvo pasiekusi 4 stadiją. Vyresnysis Tylerio brolis parašė muzikantams laišką. Laiške jaunuolis pasakojo, kad sergantis brolis planuoja ateiti į grupės koncertą Provo mieste (Jutoje). „Imagine Dragons“ muzika Tylerį labai įkvėpė, ypač daina „Dabar

metas“ („It's Time“). Dainos žodžiai „kelias į dangų – tai ilgos mylios per tamsų pragarą“ sergančio vaikinio širdyje rado atgarsį ir padėjo jam pačiam eiti tuo keliu. Brolis teiravosi, galbūt muzikantai galėtų tarti Tyleriui kelis padrąsinimo žodžius ar nuo scenos pasakyti ką nors, kas jį pradžiugintų? Jie tikrai pastebės šį gerbėją – tai visiškai plikas šešiolikmetis, išsekintas ligos taip, kad didysis brolis neš jį ant pečių.

Šis koncertas įamžintas gan prastai nufilmuotame vaizdo įrašė, ir jei-gu nesate vienas iš daugiau nei 600 milijonų žmonių, jau peržiūrėjusių jį „YouTube“, turėtumėte tai padaryti. Tai įkvepiantis, nuostabus ir tuo pačiu metu slegiantis vaizdas,¹ įrašytas mobiliuoju telefonu. Jame matyti minia: pilni susižavėjimo vietiniai jaunuoliai suglaudę pečius traukia dainas kartu su savo krašto herojais. Grupė nufilmuota iš arti – galima įžvelgti, kaip muzikantai nardo raudonų prožektorių šviesoje ir šėlsta tarp dainų.

Galiausiai jų lyderis Danas Reynoldsas paėmė mikrofoną. „Turiu jums rimtą žinią, bet pažadu, kai tai bus vienintelis rimtas dalykas šį vakarą, – taip muzikantas kreipėsi į klausytojus. – Prašau, susikaupkite ir kiek nutilkite, nes man tai tikrai svarbu.“ Tai padaryti klausytojams nebuvo lengva, juk visą ankstesnę valandą paaugliai buvo skatinami šėlti, tačiau dabar į juos kreipėsi jų didvyris, kuris vaikščiojo po sceną vis trindamas galvą. Taigi visi sukluso, kai muzikantas kreipėsi į kažką minioje: „Tyleri Robinsonai... – pradėjo Danas ir perskaitė Tylerio istoriją. – Noriu pasakyti, kad tai mane labai įkvėpė. Tai labai svarbu...“ Minia dar labiau nuščiuvo, kai dainininkas ištare žodį „vėžys“.

„Jis paprašė mūsų šį vakarą atlikti dainą. Ši daina skirta Tyleriui. Tyleri, ji skamba tau iš mūsų širdžių gelmės“, – Danas palietė savo širdį po prakitais baltais marškinėliais ir reikšdamas solidarumą pakėlė kumštį į viršų. Tai buvo signalas miniai, kuri pritardama sustaugė, o muzikantai ėmė groti pirmuosius puikiai žinomus šios populiarios dainos taktus. Staiga aplink išbalusį plikagalvį paauglį mėlynais marškinėliais prasidėjo sujudimas, apkabinimai ir meilės žodžiai. Vėliau minia prasiskyrė, kad jis galėtų patekti prie scenos, ant kurios Danas dainavo visiems puikiai žinomą melodiją. Dabar Tyleris buvo visai arti, jis taip pat kartojo dainos žodžius, rodydamas į kiekvieną apie suklupimą ir apsisprendimą kalbančią eilutę:

*Dabar yra metas
Kilti iš paties dugno
Iki pat viršaus
Tik nesustok*

Kai brolis priėjo prie pat scenos, Danas pasilenkė, paėmė Tylerį už rankos ir pats užsikėlė jį ant pečių toliau dainuodamas – aukštas siluetas, užlietas prožektorių šviesos. Minia ėmė šaukti supratusi, kad čia ir yra tas vaikas, o nuo scenos skambėjo kartojamas priedainis. Tyleris taip pat šaukė dainos žodžius ir jais tikėjo. „Dabar metas“ – tai įtraukianti, įkvepianti daina, kuri liejasi tarsi bangos ir galiausiai tampa himnu. Tyleris buvo bebaigias chemoterapiją ir vylėsi, kad galbūt jis ir vėl bus tiesiog vaikas, o ne vėžiu sergantis vaikas. Ir nors kol kas dar to neįvyko, Tyleris buvo čia, kartodamas dainos žodžius, kurie kalbėjo jam asmeniškai – taip veikia muzika, ypač kai tau šešiolika ir kai tu eini per mirties šešėlio slėnį. Dainos žodžiai buvo žodžiai apie jo gyvenimą, o tardamas „kelias į dangų – tai ilgos mylios per tamsų pragarą“ Tyleris aiškiai ir konkrečiai kalbėjo apie save. Atrodo, tą suprato ir minia – prožektorių išplėšti iš tamsos Tyleris ir Danas vienu balsu išpažino „Dabar metas“, o tūkstančiai susijungusių juos laimino. Netgi iš drebančio telefonu įrašyto vaizdo galite suprasti, kad muzikantai buvo dar labiau sukręsti negu klausytojai – ši daina jau nebebuvo jų daina, ir jos žodžiai nebebuvo Dano žodžiai – dabar ji priklausė tam niūriam, patikiam, nuostabiam, plikam, mirštančiam paaugliui, su kuriuo jie susipažino vos prieš minutę.

Tai buvo viena iš tų akimirų, kurias, pasak Jeffo Schwartzo, gali sukurti tik gyva muzika – akimirka, kurią galima palyginti su tirpstančia snaige ar žaibo blyksniu. Daina baigėsi, bet minia nenutilo. Susikaupusi energija tiesiog sproginėjo visiems skanduoju: „Ty-leri! Ty-leri!“ – tūkstančiais aidų atsikartojanti akimirka, pernelyg nuostabi, kad mirtis ją įveiktų.

Tylerio ir muzikantų ryšiai po šio koncerto nenutrūko. Kai 2011 m. pabaigoje Tyleris pasiekė remisiją, atrodė, kad tai logiška pabaiga to, kas prasidėjo tada ant scenos – galingos pranašystės išsipildymas. Pagaliau atėjo metas, kai Tyleris vėl galėjo būti tiesiog paauglys.

Bet ne visos gražios istorijos gerai baigiasi. 2013 m. vaikinai paniro į komą, o jo smegenyse buvo pilna auglių. Tą patį pavasarį jis mirė. Tai buvo

didelis sukrėtimas – juk dar neseniai atrodė, kad pavyko pasiekti pergalę. Dar stipriau Tylerio mirtis prisilėgė milijonus jaunųjų „Imagine Dragons“ gerbėjų, kurie tikėjo, kad muzika ir jaunystė įveiks šią senų žmonių ligą, ir vijo į šalį bet kokią mintį apie priešingą baigtį. Jauno žmogaus mirtis visada sukrečia, o ypač ji šokiruoja kitus jaunuolius. Visgi yra pernelyg daug tų, kuriems einant mirties šešėlio slėniu nepavyksta įveikti dar vienos mylios.

„Imagine Dragons“ kūrė įsimenančias dainas, kurios tapo įkvepiančiais tūkstantmečio kartos himnais. Muzikantai nepajėgė išgydyti vėžio, bet jų sėkmė atvėrė nemažai galimybių padėti sergantiems šia liga. Taigi grupė įsteigė Tylerio fondą, skirtą palengvinti artimiesiems tenkančią finansinę naštą², o nuo vėžio pasveikęs grupės finansininkas Jeffas ėmėsi jį tvarkyti. Fondą rėmė visi grupės nariai, tiek koncertuodami drauge, tiek atskirai, priklausomai nuo tvarkaraščio. 2014 m. grupė buvo išvykusi į koncertinį turą po Europą, taigi tik Danas Reynoldsas galėjo grįžti atgal į Jutą, kur surengė jautrų vieno vakaro akustinį koncertą kitai jaunai vėžiu sergančiai pacientei paremti. Šį kartą tai buvo mergina, kurią muzikantas prieš aštuonerius metus sutiko viename Pastarųjų dienų šventųjų bažnyčios surengtame jaunimo vakare, tarnaudamas bažnyčios misijoje Omahoje (Nebraskoje).³

*

Tada Kim White⁴ buvo dar paauglė, o dabar ji tapo žavia jauna gausios „Imagine Dragons“ šeimos nare. Be to, ji buvo mama, kuri jau augino vieną vaiką ir laukėsi antrojo. Per antrąjį nėštumą moteriai kilo kraujospūdžio problemų, kurių nepavyko išspręsti vaistais, taigi akušerė pasiūlė atlikti ultragarso tyrimą. Ultragarso parodė vienuolikos centimetrų auglį, lyg bokso pirštinę apsivyniojusį aplink dešinįjį antinkstį, tačiau daugybė tyrimų įtikino gydytojus, kad navikas gerybinis ir moteris gali toliau saugiai nešioti vaisių.

Deja, po keturių savaičių Kim išsivystė HELLP sindromas – dar menkai pažįstama liga, susijusi su nėštumu, kurios simptomai primena preeklampsiją. Moteris buvo skubiai paruošta operacijai, per kurią turėjo būti pašalintas navikas ir pasaulį išvysti jos kūdikis. Nebuvo jokios tikimybės, kad vos aštuoniolika savaičių išnešiotas sūnus išgyvens, tačiau neatlikus operacijos būtų miręs ir kūdikis, ir mama.

Panašiai kaip ir muzikantai, Kim bei jos vyras Treagenas buvo aktyvūs Pastarųjų dienų šventųjų Jėzaus Kristaus bažnyčios nariai. Dabar tikėjimas tapo tvirta jų atrama. Tad kai Kim tėvas ir vyras uždėjo rankas jai ant galvos, laimindami ir melddami paguodos, išgydymo bei išminties, moteris pajuto Jėzaus Kristaus buvimą. „Jis apkabino mus abu, – pasakojo Kim. – Jis pažadėjo, kad viskas bus gerai.“

Tačiau po operacijos paaiškėjo, kad Kim diagnozė nieko gero nežada. Navikas buvo piktybinis – moteris sirgo retu ir agresyviu vėžiu, dar vadinamu antinksčių žievės karcinoma. Vėžys jau buvo pasiekęs 4 stadiją, ir gydytojas pasakė, kad išgyventi penkerius metus būtų didelė sėkmė.

Onkologas Kim pirmiausia skyrė chemoterapiją. Moteris neteko ilgų, šilkinų šviesių plaukų, kurie ypač pabrėžė išskirtinį jos grožį. Ji rūpinosi savo aštuoniolikos mėnesių dukrele stengdamasi negalvoti apie tai, kad ši greičiausiai netrukus neteks motinos. Kim jautė liūdesį ir baimę, bet labiausiai – įniršį. „Daug naktų praleidau vonioje, rėkdama iš visų plaučių, kaip smarkiai pykstu ir koks neteisingas gyvenimas, kad leido man tai patirti, – rašė jauna moteris. – Patikėkite manimi, jeigu jūs tai pagalvojote, aš tai išsakyčiau.“

Pastarųjų dienų šventųjų Jėzaus Kristaus bažnyčios sielovadininkas jai priminė, kad Kristus jau patyrė viską, ką tenka ištverti Kim. Galbūt atrodo, jog negali suprasti, koks neteisingas gyvenimas, tačiau Viešpats gali. Taigi Kim ėmė dar stipriau šlietis prie savo Išganytojo, pasitikėdama ir Dievo jėga, ir savo onkologu. Ji sąmoningai nusprendė ieškoti to gėrio, kurį dovanoja kiekviena nugyventa diena. „Visas tas pyktis man nė kiek nepadėjo, – pasakojo Kim. – Žmonės net nesuvokia, kaip fizinė kova veikia psichiką.“

Netrukus ėmė kauptis sąskaitos už gydymą, tad šeimos draugas atidarė „GoFundMe“ sąskaitą, skirtą surinkti 10 000 JAV dol.⁵ ir sumokėti už pirmąją iš penkiolikos būsimų operacijų. Gausi „Imagine Dragons“ šeima taip prisidėjo prie šios labdaros akcijos. Išgirdęs apie ją Danas nusprendė liepos 14 d. surengti labdaros koncertą,⁶ o Jeffas Schwartzas turėjo rūpintis finansiniais dalykais. Parama suteikė Kim įkvėpimo ir vilties, panašiai, kaip šios grupės koncertas kažkada dovanavo viltį Tyleriui. Be to, sąskaitoms už gydymą padengti buvo surinkta maždaug 40 000 JAV dol.

Visgi po dar vienos kompiuterinės tomografijos Kim onkologas neturėjo jokių gerų naujienų: vėžys išplito, ir metastazės pasklido po visą

organizmą. Ypač daug jų buvo plaučiuose. Baksnodamas trintuku gydytojas priskaičiavo beveik penkiasdešimt navikų. „Mano onkologas sakė, kad [chemoterapija] neveikia ir dėl to aš taip blogai jaučiuosi, – prisiminė Kim. – Kreipiausi į kitus gydytojus, tačiau atrodė, kad nieko nebegalima padaryti.“ Tada moteris apie savo būklę papasakojo vyrui, tėvui ir nedidelei draugų grupei. Ji pasipasakojo ir Danui, o šis – Jeffui Schwartzui.

Jeffas norėjo, kad Kim gautų tokią pačią galimybę, kokią kažkada gavo jis – įžengti pro tas pačias duris. Ir štai tokios durys atsivėrė Los Andžele, viename iš nedaugelio šalies medicinos centrų, kuriame buvo vykdomi naujų imunoterapinių vaistų klinikiniai tyrimai. Kim galėjo juose dalyvauti. Šis gydymas padėjo Jeffui. Taigi verta bent pabandyti.

„Jos onkologas Solt Leik Sityje iš pradžių tiesiog ignoravo šią galimybę“, – prisiminė Jeffas. Gydytojas anksčiau nebuvo susidūręs su tokiu retu vėžiu, koku sirgo Kim, tačiau matė, kaip ne vienus metus daugybė pacientų vėl ir vėl griebiasi šiaudo, kurį žada nauji stebuklingi vaistai. Taigi jam atrodė, kad jaunosios pacientės pasakojimas apie stebuklingą eksperimentinį vaistą, apie kurį ji sužinojo iš kažkokio savo draugo buhalterio – tikra kvailystė, kuriai moteris nebeturėjo laiko. Dar blogiau buvo tai, kad tas buhalteris kalbėjo apie imunoterapiją, o juk ne vienoje onkologų konferencijoje buvo pabrėžiama, kad šis metodas neveikia... Visgi Kim nepaisė savo gydytojo nuomonės – ji dar pasimeldė, pamastė ir nusprendė, kad iš tiesų neturi pasirinkimo. Chemoterapija neveikė, vadinasi, ji netrukus bus per silpna ir apskritai nebegalės rinktis. Tad moteris paklausė Jeffo patarimo – nuvyko į Los Andželą ir žengė pro klinikos duris.⁷ „Angeles“ klinikoje Kim susitiko su Jeffo gydytoju ir buvo įtraukta į imuninės patikros taškų inhibitoriaus pembrolizumabo⁸ klinikinius tyrimus – šis vaistas dar buvo vadinamas Džimo Karterio vaistu.⁹ Tai nebuvo tas pats vaistas, kuris padėjo Jeffui, tačiau labai panašus – PD-1 arba PD-L1 imuninės patikros taškų inhibitorius, veikiantis kitą patvirtinimo signalo pusę. Jeffo vaistai blokavo naviko receptorių, o Kim – T ląstelės receptorių.

„Angeles“ klinika – viena iš penkiolikos vietų, kuriose buvo vykdomi anti-PD-1 vaisto klinikiniai tyrimai¹⁰, ir viena iš pirmųjų vietų, kurioje pacientams buvo skirtas vaistas, FDA vėliau pavadintas „proveržio“ terapija. Šis gydymo metodas padėjo ne visiems, bet Kim nebeturėjo ką prarasti ir ką dar išbandyti. Ji tiesiog nusprendė dalyvauti tyrime.

Jeffas sutiko Kim netrukus po to, kai ši gavo pirmąsias vaisto dozes. Moteris vis dar atrodė trapi ir išsekusi, bet vis dėlto ji buvo priaugusi šiek tiek svorio. „Žiūrėjau į ją, – pasakojo Jeffas. – Jos akys spindėjo. Ji buvo išsigandusi, tačiau taip pat atrodė kur kas geriau. Taigi pasakiau jai: „Žinau, augliai tirpsta.“

„Iš kur žinote? – nustebo Kim. – Aš to nežinau.“

Kartais Jeffas tokį pasitikėjimą demonstruodavo bendraudamas su klientais – šie juo pasitikėdavo, o pasitikėjimas keitė santykius. Tačiau pramogų verslas nėra mokslas, o Jeffo prognozė rėmėsi tik viltimi ir entuziazmu. „Stengiausi pakelti jai nuotaiką, – prisiminė Jeffas. – Padėti jai grįžti į gyvenimą.“ Tačiau vyras neišsivaizdavo, ar vaistai tikrai veikia.

Kai po kelių savaikių Kim buvo atlikta kompiuterinė tomografija, ji su ašaromis paskambino Jeffui.

„Girdėjau, kaip ji verkia, – pasakojo šis. – Po to pasakė: „Mano plaučiuose buvo keturiasdešimt du navikai, dabar beliko du. Taip pat buvo...“

Jeffas klausėsi visos šios ilgos litanijos. „Taigi aš – supermenas, išgelbėjęs moteriai gyvybę, – sakė vyras, juokdamasis ir iš savęs, ir iš to, kad buvo teisus. Kim gyvybę išgelbėjo viltis ir informacija.

„Ji nebenorėjo sirgti – norėjo pamiršti vėžį ir grįžti į gyvenimą. Tada supykau ant jos, – tęsė Jeffas. – Pasakiau: „Tu dar nebaigėi. Dabar turi pasidalyti savo istorija su kitais. Tau pavyko. Pasirūpink, kad ir kiti žmonės galėtų pasinaudoti galimybe pasveikti.“

Dalytis patirtimi, dalytis informacija, pasakoti savo istorijas – taip elgiasi ir vėžį įveikę pacientai, ir tie, kurie neteko savo artimųjų. Kaip tik todėl Emilė papasakojo man savo vyro Brado istoriją – taip ji dėkojo už tai, ką Danas Chenas padarė dėl jos sutuoktinio, taip pat kaip jam pagelbėjo ar bandė padėti kiti gydytojai. Be to, įmanoma, kad kiti pacientai galės pasimokyti iš jos pasakojimo, ir galbūt jiems pasiseks geriau. Būtent tai Jeffas kalbėjo Kim – jai buvo suteikta galimybė ne tik gyventi, bet ir dalytis savo istorija, kaip jis dalijosi savąja. Be to, ji galėjo paskleisti žinią kur kas plačiau.

„Jau minėjau, kad ji mormonė, – kalbėjo Jeffas. – Mormonai feisbuke gali pagadinti orą ir susilaukti šimtų tūkstančių „patinka“ – toks neįtikėtinas jų tinklas. Taigi pasakiau jai: „Pasinaudok tuo ir padaryk taip, kad ir kiti žinotų, kas tau atsitiko. Papasakok kitiems, kad sirgai šiuo retu vėžiu, vartojai šiuos vaistus ir tau baigėsi štai taip.“

Užuot vėl grįžusi į įprastą gyvenimą kaip viena iš laimingųjų, Kim įsteigė fondą. Ji ėmė skelbti informaciją apie vėžio, kuriuo serga, specifiką ir tai, kaip jis reagavo į naujos kartos imunoterapijos vaistus, taip pat teikti pagalbą, paguodą ir informaciją kitoms išsigandusioms jaunoms mamoms, kurias užklupo onkologinė liga. Dėl šios priežasties ji noriai sutiko pateikti savo istoriją ir šiai knygai. Visgi Kim sveikatos problemos nesibaigė. Nuo to laiko ji jau daug patyrė. „Tai susiję ne tik su vaistais ar imunoterapija, – pasakojo moteris. – Tai kur kas daugiau. Sulaukiau tiek daug palaikymo iš savo artimųjų ir draugų, taip pat iš nepažįstamų žmonių, kurie išgyvena tą patį. Noriu gyventi ir dėl savo dukros, kuri skatina mane judėti pirmyn. Juk požiūris, nuostatos, gebėjimas neprarasti pozityvumo gali būti svarbiausia gydymo dalis.“ Vaistai jos neišgydė, ar bent išgydė nevisiškai. „Šis vaistas išgelbėjo man gyvybę, – tęsė Kim. – Jeigu ne jis, nebūčiau galėjusi net pabandyti kovoti ir išbandyti viso kito.“¹¹ Tai jos tarnystė, jos tikėjimo veiksmas. Dabar ir ji padeda gelbėti gyvybes.

Jeigu pažvelgtume į bet kokią įvykių seką ir pabandytume ją suskaidyti į visiškai mažas detales, kurios turi eiti viena po kitos, kad įvyktų tai, kas įvyko, viskas atrodytų kaip stebuklas. Galbūt tai mutavusi ląstelė, praleistas 2001 m. rugsėjo 11 d. skrydis ar vieta kino teatre šalia nepažįstamojo, kuris vėliau taps jūsų vyru... Statistikos požiūriu tai neįtikėtina, o likimo – neišvengiama.

Tiesa ta, kad jeigu paauglystėje Kim nebūtų nuėjusi į bažnyčios jaunimo renginį ir nebūtų sutikusi jaunuolio, kuris vėliau tapo roko žvaigžde, jeigu šis roko žvaigždė nebūtų metęs studijų ir parašęs dainos, kuri įkvėpė vėžiu sergantį Tylerį Robinsoną, o pastarojo mirtis vėliau įkvėpė visą muzikos grupę, jeigu Jeffas Schwartzas būtų gavęs bilietus į „Yankees“, o ne į „Meets“ rungtynes, jeigu jis nebūtų jų atidavęs ir nebūtų gavęs darbo pas Joaną Jett, jeigu Danas Chenas nebūtų nusprendęs įtraukti Jeffą į tyrimą, jeigu nebūtų buvusios Kalėdos, jeigu telefonas būtų nuskambėjęs jau po to, kai Jeffas pradėjo kitą tyrimą, jeigu jaunas chirurgas Williamas Coley'is nebūtų taip skaudžiai išgyvenęs dėl kitos jaunos ir žavios vėžiu susirgusios pacientės mirties, jeigu jis ligoninės dokumentuose nebūtų ėmęs ieškoti stebuklingų ir spontaniškų išgydymų istorijų... Tokius „jeigu“ galima kartoti be galo. Galiausiai Kim pasisekė. Jos onkologas nežinojo apie klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo Jeffas. Čia nereikia stebuklo – pakanka roken-

DABAR METAS...

rolo grupės vadybininko, pasiūliusio jaunai mormonei mamai išbandyti revoliucinį vėžio gydymą. Nesvarbu, kas tai – laimingas atsitiktinumas, nematoma ranka, aukščiausia jėga ar tiesiog istorija... tai visiškai nesvarbu. Tai jos, o dabar – ir jūsų liudijimas. Skleiskite šią žinią.

PADĖKOS

Daugybė žmonių, svariai prisidėjusių prie vėžio imunoterapijos vystymosi, taip ir liko nepaminėti šioje knygoje.

Istorijoms reikia herojų, tačiau moksle neretai viskas vyksta kitaip. Ši mokslo istorija – lyg siauras žibintuvėlio spindulys, ištraukęs iš tamsos grupelę žmonių, nors dauguma pagrindinių veikėjų liko šešėlyje: paminėti tik prieduose ar pastabose arba nepaminėti visai. Tai nėra antraplanių vaidmenų atlikėjai – jie priklauso pagrindinei komandai, visgi įvardijus juos visus knygos tiesiog būtų neįmanoma skaityti. Dar mažiau pagerbti šios istorijos dalyviai – tai nesuskaičiuojama daugybė pacientų, savanoriškai skyrusių mokslui savo gyvenimus. Tad ieškant herojų, geriausia pradėti nuo mokslinių darbų autorių ir pacientų, kurių jau nebėra. Dar viena reikšminga įžvalga ta, kad proveržį sukeliančios idėjos visada iškyla ant sudužusių įsitikinimų pamato. Tai reiškia, kad daugelis šioje knygoje išdėstytų teiginių taip pat bus sudrebinti, nes tyrimai tebesitęsia, ir imunoterapijos paveikslas greitai keičiasi.

Šiai knygai išvysti dienos šviesą, be kita ko, padėjo Alfredo P. Sloan fondo vizija ir dosnumas. Nuoširdžiai dėkoju minėto fondo programos „Visuomenės švietimas mokslo, technologijų ir ekonomikos temomis“ direktoriui Doronui Weberiui. Šis vyras – tai ir puikus autorius, kuris išmano rašymo subtilybes, ir netektį pažinęs tėvas. Be to, jis kilnus žmogus ir puikus menininkas.

Nors daugelis žmonių, su kuriais susipažinsite šioje knygoje, pačia tiesiogine prasme gydo vėžį, savo brangaus laiko jie skyrė ir man (ir ne kartą). Tik didelė jų kantrybė ir paaiškinimai padėjo šiai knygai pasiekti skaitytojus. Leidėjas vizionierius Seanas Desmondas drąsiai ėmėsi šio projekto ir ne vienus metus neprarado kantrybės. Susana Golomb padėjo man surasti proveržio ištakas, apie kurias nedaug kas buvo girdėjęs, o jos tėvas, dr. Frederickas M. Golombas, XX a. šeštąjį ir septintąjį dešimtmėčiais patyrė triuškinančią imunoterapijos nesėkmę ir buvo pirmasis skeptikas, su kuriuo susidūriau. Už pirmiau minėtus ir daugelį kitų dalykų dėkoju Mattui Tontonozui, Brianui Breweriui, Mary Riner, Rachel Kambury, Adamui Piore'ui, Dragonui Yung Mei Tangui, Starvosui Polentasui, Michaelui „Ratui“ Lafortune'ui, Pete'ui Mulvihilliui, Cary Goldstein, dr. J. D. Kauffmanui, Macui Reynoldsui, Arunui Divakaruniui, Mattui, Janai ir ponui Thomasui iš Farmingtono, Margaret Van Cleve, imuoonkologų konferencijai „io360“ ir Juliai Gunther iš Amerikos vėžio tyrimų asociacijos; Nickui ir Caroline, niekada nepraradusiems optimizmo, kantriam ir maloniam Bobui Castillo, legendinei imuniteto redagavimo specialistei Ann Patty, taip pat dr. Charlesui W. Graeberiui, kuris iš gerų studentų geba išugdyti puikius gydytojus, o ir pats yra puikus gydytojas, draugas bei tėvas. Diann'a Graeber, tau jau buvo skirta dedikacija, tad žinau, kad ji kelia tau šypseną. Ypač didelę padėką reiškiu pacientams ir jų artimiesiems, tiek paminėtiems vardais, tiek kitiems – juk jų asmeninės istorijos nėra nereikšmingos smulkmenos, kurias galima lengvai iškelti į viešumą. Dėkoju Virdžinijos kūrybinio meno centrui ir Elisabeth bei Sabine Wood, kurios mane aplankydavo ir praskaidrindavo mano atskirties valandas, taip pat Niujorko „The Writers Room“, „Java Studios Greenpoint“ ir „Grey Lady“ (žiemą). Kantrioji Gabrielle Allen – gyvas pavyzdys, kad viskas įmanoma. Tariu nuoširdų ačiū jos šeimai už ilgą ir prasmingą mylimo boksininko, buriuotojo ir osteopato dr. Tomo T. Alleno gyvenimą. Su padėka ir susižavėjimu prisimenu nepaprastą Camillos Sewall Wood gyvenimą, taip pat Baldwinų šeimą, patyrusią skausmingą Malcolmo netektį. Šią knygą taip pat skiriu Johno P. Kauffmano (1971–2018) atminimui – jis buvo šaunus vyrukas, per anksti palikęs šį pasaulį,

Vėžio tyrimų instituto Williamo P. Coley'io apdovanojimo laureatai:

- 2018 m.: dr. gyd. Miriam Merad; dr. gyd. Padmanee Sharma.
 2017 m.: dr. Rafi Ahmed; dr. gyd. Thomas F. Gajewski.
 2016 m.: dr. Ton N. Schumacher; dr. gyd. Dan R. Littman.
 2015 m.: gyd. Glenn Dranoff; dr. Alexander Y. Rudensky.
 2014 m.: dr. gyd. Tasuku Honjo; dr. gyd. Lieping Chen; dr. gyd. Arlene Sharpe; dr. Gordon Freeman.
 2013 m.: dr. Michael B. Karin.
 2012 m.: dr. Richard A. Flavell (Karališkosios draugijos narys); gyd. Laurie H. Glimcher; dr. gyd. Kenneth M. Murphy; gyd. Carl H. June; dr. gyd. Michel Sadelain.
 2011 m.: gyd. Philip D. Greenberg; dr. gyd. Steven A. Rosenberg.
 2010 m.: gyd. Haruo Ohtani; dr. gyd. Wolf Hervé Fridman; dr. Jérôme Galon.
 2009 m.: dr. gyd. Cornelis J. M. Melief; dr. Frederick W. Alt; gyd. Klaus Rajewsky.
 2008 m.: dr. Michael J. Bevan (Karališkosios draugijos narys).
 2007 m.: dr. gyd. Jeffrey V. Ravetch.
 2006 m.: dr. gyd. Shizuo Akida; gyd. Bruce A. Beutler; gyd. Ian H. Frazer; gyd. Harald zur Hausen.
 2005 m.: dr. James P. Allison.
 2004 m.: dr. gyd. Shimon Sakaguchi; gyd. Ethan M. Shevach.
 2003 m.: dr. Jules A. Hoffmann; dr. Bruno Lemaitre; gyd. Charles A. Janeway jaun.; dr. Ruslan Medzhitov.
 2002 m.: dr. Lewis L. Lanier; dr. David H. Raulet; dr. Mark John Smyth.
 2001 m.: dr. Robert D. Schreiber.
 2000 m.: dr. Mark M. Davis; gyd. Michael G. M. Pfreundschuh.
 1999 m.: gyd. Richard A. Lerner; dr. Greg Winter; gyd. James E. Darnell jaun.; dr. Ian M. Kerr (Karališkosios draugijos narys); dr. George R. Stark.
 1998 m.: dr. gyd. Klas Kärre; gyd. Lorenzo Moretta; gyd. Ralph M. Steinman.
 1997 m.: dr. Robert L. Coffman; dr. Tim R. Mosmann; gyd. Stuart F. Schlossman.

1996 m.: gyd. Giorgio Trinchieri.

1995 m.: dr. Timothy A. Springer; dr. Malcolm A. S. Moore; dr. gyd. Ferdy J. Lejeune.

1993 m.: dr. Pamela Bjorkman; gyd. Jack Strominger; dr. Don Wiley; dr. John Kappler; dr. Phillipa Marrack; gyd. Alvaro Morales, (Kanos Karališkosios chirurgų kolegijos narys, Amerikos chirurgų kolegijos narys).

1989 m.: gyd. Howard Grey; dr. Alain Townsend; dr. gyd. Emil R. Unanue.

1987 m.: dr. Thierry Boon; dr. gyd. Rolf M. Zinkernagel.

1983 m.: gyd. Richard K. Gershon.

1979 m.: gyd. Yuang-yun Chu; gyd. Zongtang Sun; gyd. Zhao-you Tang.

1978 m.: dr. Howard B. Andervont; gyd. Jacob Furth; dr. Margaret C. Green; dr. Earl L. Green; dr. Walter E. Heston; dr. Clarence C. Little; dr. George D. Snell; dr. Leonell C. Strong.

1975 m.: dr. gyd. Garry I. Abelev; gyd. Edward A. Boyse; Edgar J. Foley; dr. gyd. Robert A. Good; Peter A. Gorer, (Karališkosios draugijos narys); gyd. Ludwik Gross; gyd. Gertruda Henle; gyd. Werner Henle; gyd. Robert J. Huebner; gyd. Edmund Klein; gyd. Eva Klein; dr. gyd. Georg Klein; gyd. Donald L. Morton; gyd. Lloyd J. Old; gyd. Richmond T. Prehn; dr. Hans O. Sjogren.

Vėžio tyrimų instituto Lloyd J. Oldo apdovanojimo laureatai:

2018 m.: dr. gyd. Antoni Ribas

2017 m.: dr. Olivera J. Finn

2016 m.: gyd. Ronald Levy

2015 m.: gyd. Carl H. June

2014 m.: dr. Robert D. Schreiber

2013 m.: dr. James P. Allison

PRIEDAS A

IMUNOTERAPIJOS RŪŠYS ŠIANDIEN IR RYTOJ

Šis sąrašas gali kiek trikdyti, be to, jis nuolat keičiasi.¹ Jis iš esmės pasikeitė jau per tuos metus, kai buvo renkama medžiaga šiaip knygai bei rašoma pati knyga, ir keisis toliau. Visgi gali būti pravartu atminti, kad dauguma (nors ir ne visos) imunoterapijos rūšių susijusios su T ląstele.

IL-2 padeda užauginti ir suaktyvinti šias ląsteles, taikant adoptyviąją T ląstelių terapiją jos auginamos ir suleidžiamos pacientui, imuninės patikros taškų inhibitoriai šias ląsteles atpalaiduoja, vakcinos suteikia joms informacijos ir suaktyvina, o CAR-T – tai tiesiog T ląstelinis „robotas policininkas“. Imuninis atsakas labai sudėtingas, su juo susiję skirtingi dalyviai, daugelis jų tikrai dar neatrasti ir tik keli yra žinomi. Vis dėlto kalbant apie vėžio gydymą tikslas paprastas: paskatinti vėžį žudančias ląsteles kuo greičiau ir kuo tiksliau atlikti savo darbą.

Visi būdai, skirti šiam tikslui pasiekti, ir yra imunoterapija.

Jie apima ir tuos imunoterapijos metodus, kurie veikia kaip universalus molekulinis adapteris, baltymų grandinėmis surakindami T ląsteles (natūralias ląsteles žudikes) su vėžio ląstelėmis. Šie bioinžinerijos stebuklai, dar vadinami bispecifiniais antikūnais, arba BsAb, yra tarsi agresyvus piršlys mokyklos diskotekoje. Tikimasi, jog minėtas metodas taps dar veiksmingesnis po to, kai tokie imuninės patikros taškų inhibitoriai kaip anti-PD-1 arba PD-L1 parodys T ląstelei, kad vėžys ir yra jos „partneris“.² Ypač perspektyvūs šiuo metu atrodo bispecifiniai antikūnai CD3. Minėti antikūnai jungiasi ir prie citotoksinių T ląstelių, sužadindami T ląstelės

CD3, ir prie įvairių navikinių ląstelių antigenų taikinių.³ FDA jau patvirtino tokį vaistą – blinatumomabą (gamintojas „Amgen“), o Europos vaistų agentūra – katumaksomabą („Trion Pharma“). Pranešama, kad vykdomi daugiau nei šešiasdešimties šio tipo vaistų ikiklinikiniai tyrimai, taip pat trisdešimties vaistų klinikiniai tyrimai. Dauguma jų skirti vėžiui gydyti.

*

Šiuo metu vėžio imunologija yra imuninės patikros taškų inhibitorių etape, o gal jau pasiekė antrąją jo pusę (duris atvėrė CTLA-4, o šiuo metu dėmesys nukreiptas į PD-1 ir PD-L1). Mokslininkai spėja, kad žemai kabantys vaisiai šioje srityje jau nuskinti. Taigi įžengiame į derinių erą.

Deriniai

Gydant vėžį, esami imuninės patikros taškų inhibitoriai⁴ („Ipi“ +anti-PD-1 arba PD-L1) gali būti derinami vieni su kitais. Be to, imuninės patikros taškų inhibitoriai derinami su chemoterapija ir spinduline terapija, T ląstelių citokinais agonistais, pavyzdžiui, IL-2, naujomis individualiai pritaikytomis vakcinomis ir netgi su Coley’io toksinus primenančiomis technologijomis – inokuliuotomis bakterijomis, tokiomis kaip listerijos, arba mažosiomis molekulėmis. Šis sąrašas toli gražu neišsamus.

Pastaruoju metu ieškoma daugiau galimų imuninės patikros taškų, taip pat tiriama nemažai gydymo metodų, skirtų paskatinti navikus, kurie nėra labai imunogeniški (t. y. matomi imuninei sistemai), ekspresuoti unikalius antigenus ar koku nors kitu būdu padaryti vėžines ląsteles imuninės sistemos taikiniais. Viskas, dėl ko vėžys tampa geriau atpažįstamas kaip imuninis taikinis, gali būti derinama su vaistais, skatinančiais imunines ląsteles pulti tokius taikinius. Pavyzdžiui, dėl chemoterapijos ir spindulinės terapijos organizme atsiranda negyvų vėžinių ląstelių, kurios gali suaktyvinti T ląsteles panašiai kaip vakcina.

2018 m. rugsėjo mėnesį tokių derinių buvo bandoma jau tūkstančiai.

Ląstelių terapija

Ląstelių terapija – tai bet koks vėžio gydymas, kurį taikant „vaistu“ tampa visa gyva ląstelė (ne tik sulankstytas baltymas ar kita molekulė, kuri tarnauja kaip terapinis agentas). Minėta metodų grupė apima *adoptyvią-*

ją ląstelių terapiją – metodą, kai T ląstelės paimamos, iš jų parenkamos ir išauginamos tos, kurios veiksmingiausiai kovoja su vėžiu, o tada šios ląstelės vėl suleidžiamos pacientui. Didelę šio metodo pažangą paskatino novatoriški Fredo Hutchinsono vėžio tyrimų centro mokslininko Philo Greenbergo darbai, taip pat dr. Steveno Rosenbergo kolegos iš Nacionalinio vėžio instituto, kuris tapo vienu iš pirmųjų centrų, pradėjusių taikyti šį metodą klinikinėje praktikoje ir dešimtmečius skatino jo pažangą. 2018 m. birželio mėn. Rosenbergo komanda paskelbė apie sėkmingą adomytvyosios T ląstelių terapijos atvejį, kai buvo išgelbėta keturiasdešimt devynerių metų Floridos gyventojos gyvybė. Moteris sirgo 4 stadijos krūties vėžiu, o dideli navikai buvo išplitę po visą jos organizmą. Taigi pacientei buvo sulašinta 90 mlrd. jos pačios T ląstelių, ir 2018 m. birželį visi jos ligos požymiai išnyko.⁵

Šiuo metu geriausiai žinoma ląstelių terapija – CAR-T ląstelės, kurių poveikį įdomu stebėti. Jos veikia. Jau įrodyta, kad šis metodas gali būti labai veiksmingas gydant vėžį, į kovą su kuriuo galima nukreipti pertvarkytas CAR ląsteles. Kol kas tokių vėžio rūšių nedaug – daugiausia tai onkohematologinės ligos, tačiau bandomi nauji metodai, kuriais siekiama papildyti šį sąrašą, taip pat išplėsti sąlygas, kuriomis pacientai gali gauti tokį gydymą saugiai. Be to, svarbu sumažinti šio vaisto, kuris kol kas individualiai pritaikomas kiekvienam pacientui, kainą.⁶ Genomo redagavimo ir genų įterpimo pažanga paskatino susikurti daug naujų organizacijų visame pasaulyje (ypač Kinijoje), kurios savarankiškai tobulina CAR ląsteles.

Dabar į T ląstelę tuo pat metu galima įterpti kelis genus, taigi įmanoma sukurti CAR, pajėgią atakuoti kelis baltymų taikinius. Dar vykdomi tyrimai rodo, jog T ląstelę gali būti įmanoma redaguoti taip, kad ji būtų apsaugota nuo naviko mikroaplinkos. CAR-T galimybės taip pat tiriamos derinant šį gydymo būdą su imuninės patikros taškų inhibitoriais ir kito mis imunoterapijos rūšimis.

Vakcinos

Vėžio vakcinų, kurias bandyta sukurti prieš dešimt metų, idėja buvo teisinga, tačiau išnaudoti jų galimybes trukdė nepakankamai suprasta susijusi biologija ir per menkai išvystytos technologijos. Dabar technologinės galimybės pasivijo idėją,⁷ ir individualizuotos vakcinos nuo vėžio šiuo metu vėl yra „ant bangos“. Danas Chenas šį gydymo metodą paaiškino taip:

„Galime paimti mėginius iš paciento, o tada iš tiesų greitai atlikti ir paciento, ir vėžio genomų sekoskaitą. Kompiuteris pajėgia apdoroti milžinišką gautų duomenų rinkinį ir išrinkti dvidešimt geriausių sekų. Tada greitai pagaminame tas sekas atitinkantį vaistą. Ar jis veiks? Mes nežinome. Tačiau ženklai kol kas geri, labai geri.“

Atradus imuninės patikros taškų inhibitorius ir geriau supratus, kaip navikai manipuliuoja normaliu imuniniu atsaku, mažina ir slopina jį, antrąjį šansą gavo ir senesnės vakcinos. Tai reiškia, kad šiuo metu mokslininkai iš naujo įvertina vėžio vakcinas, kurį laiką dulėjusias lentynose (tokias kaip GVAX).

Naviko mikroaplinka ir kiti taikiniai

Navikai sukuria savotišką mikroatmosferą, dar vadinamą naviko mikroaplinka, kurią jie apnuodija fermentais ir T ląsteles slopinančiais imuniniais inhibitoriais. Ši aplinka supa tūkstančius naviko ląstelių paviršiuje ekspresuojamų baltymų.

Jau žinome kelis imuninės patikros taškų inhibitorius, tačiau tai tik ledkalnio viršūnė. Minėtoje aplinkoje gali būti apie penkiasdešimt taikinių. Mokslininkai taip pat tiria agonistus, kurie sužadina (o ne slopina) imunines ląsteles. Šiuo metu vykdomi įdomūs tokių taikinių kaip CD₂₇, CD₄₀, GATR, ICOS ir kitų tyrimai, tačiau apie jų rezultatus bus galima kalbėti tik tada, kai bus prieinama daugiau klinikinių tyrimų duomenų.⁸ Svarbus mokslinių tyrimų objektas ir citokinai: iš naujo įvertinamas IL-2 vaidmuo bei pranešama, kad IL₁₅ taip pat gali būti tinkamas vėžio imunoterapijos kandidatas.

Be to, atsinaujino susidomėjimas kitų imuninių ląstelių vaidmeniu – kaip jos susiduria su T ląstelėmis ir jas suaktyvina, taip pat tuo, kaip jos gali prisidėti kontroliuojant imunitetą slopinančius veiksnius naviko mikroaplinkoje.

Makrofagų, dendritinių ląstelių, natūralių žudikių ir kitų ląstelių, kurios anksčiau buvo laikomos tik įgimto imuniteto dalimis, vaidmuo įvertinamas iš naujo, daromos naujos išvados apie žarnyno mikrobiomo poveikį formuojantis imuninei sistemai, signalų indukcijos inhibitorius (tokius kaip BRAF ir MEK inhibitoriai), naujai įvertinamas mikrobiomo keitimas, antigenus pristatančių ląstelių aktyvinimas, vėžio kamieninių ląstelių nu-

kreipimas į naviko sluoksnius ir kiti veiksniai, įskaitant mitybą, mankštą ir net saulės spindulius.

Žvelgiant į šį sąrašą galima padaryti paprastą išvadą: imunologija labai sudėtinga ir apima daugybę skirtingų „veikėjų“. Norint geriau suprasti šiuos „veikėjus“ ir jų sąveiką su vėžiu, reikalingi fundamentalūs moksliniai tyrimai. Imuninis atsakas – tai nepaprastai sudėtingas pokalbis. Mes tik pradėjome mokytis jo klausytis.

Onkolitinių virusų terapija

Įdomus ir šiek tiek kitoks imunoterapijos metodas – panaudoti virusus, kurie užkrečia ir nužudo tik naviko ląsteles, nepakenkdami normalioms organizmo ląstelėms. Iš esmės tai reiškia, kad jūsų ligą puola kita liga, kuri pavojinga tik vėžiui. Rašant šią knygą, FDA buvo patvirtinusi tik vieną tokio gydymo variantą, vadinamąjį *talimogene laherparepvec* (firminis pavadinimas „Imlygic“), arba T-Vec, kuriame naudojama genetiškai modifikuota pūslelinės viruso versija, skirta užkrėsti melanomos ląsteles. Užkrėstos ląstelės perprogramuojamos taip, kad išskirtų imuninę sistemą sužadinančius baltymus ir dar daugiau vėžį užkrečiančių virusų. Vėliau jos sprogs, paskleisdamos signalinius naviko antigenus, kurie ragina imuninę sistemą taip pat stoti į kovą. Šis metodas (derinamas su imuninės patikros taškų inhibitoriais), atrodo, veiksmingesnis už vien tik minėtus inhibitorius ir yra tiriamas kaip priemonė „šaltuosius navikus“ (kurie dėl kokių nors priežasčių nuslopina imuninę sistemą arba lieka jos nepastebėti) paversti „karštaisiais“.

Biologiniai žymenys

Daugelis vėžio imunologų atkreipia dėmesį į tai, kad daugybė naujų gydymo būdų kelia pavojų, jog pacientai laiką ir išteklis gali iššvaistyti netinkamam gydymui. Taigi norint parinkti veiksmingiausią gydymo būdą, ateities gydytojams bus reikalingi testai, leidžiantys tiksliai apibūdinti ir paciento imuninę sistemą, ir naviko ypatybes. Kai kurie gydytojai ir mokslininkai tokį paciento imuninės sistemos įvertinimą laiko svarbiu ankstyvu vėžio gydymo žingsniu.

PRIEDAS B

PROVERŽIS GLAUSTAI

Tinkamomis sąlygomis žmogaus imuninė sistema pajėgi atpažinti ir sunaikinti vėžį. Galbūt ilgainiui paaiškės, kad imunoterapija – geriausias būdas išgydyti šią ligą. Vis dėlto dėl tam tikrų priežasčių šis metodas vis neveikė, o vėžio imunologai ilgus metus atkakliai stengėsi išsiaiškinti, kodėl taip yra.

Imuninė sistema, panašiai kaip ir vėžys – „apsukri“, prisitaikanti ir besivystanti sistema. Pasitelkdamas nepaprastą ir tiesiog nelygstamą gebėjimą „pasprukti“, vėžys jau įrodė galintis atremti tiesiogines vaistų arba spindulinio gydymo atakas. Vėžinės ląstelės mutuodavo ir išvengdavo net tiesiogiai prieš naviką nukreipto vaisto poveikio, o po to išgyvenusios ląstelės atsigriebdavo su kaupu, nes senieji vaistai joms visiškai nebekenkė. Nuolatinės mutacijos yra skiriamasis vėžio požymis. Visgi gebėjimas mutuoti ir prisitaikyti būdingas ir imuniniam atsakui.

Imuninė sistema puikiai susitvarko su dauguma į kraują patekusių įsibrovėlių – ji aptinka pažeistas ląsteles, jas puola ir sunaikina. Vėžį taip pat sudaro tokios sergančios ląstelės – paties organizmo ląstelės mutantės, negalinčios nustoti dauginusios. Tad kodėl imuninė sistema nepajėgia su vėžiu susitvarkyti panašiai kaip su sloga? Ilgus dešimtmečius mokslininkai manė, kad jiems trūksta kai kurių dėlionės detalių – molekulinį raktų, padėsiančių imuninei sistemai įveikti vėžiu vadinamas ligas panašiai, kaip ji susidoroja su kitais įsibrovėliais: virusais, bakterijomis ar net rakštimi. Ne vienus metus netilo karštos diskusijos dėl to, kodėl vėžys, regis, sukelia kitokį imuninį atsaką nei kitos ligos ir kažkaip išvengia sudėtingo tin-

klo – imuninių spąstų, pėdsekių ir žudikų, kurie patruliuoja po mūsų oda ir nematomi cirkuliuoja mūsų kraujyje. Daugelis mokslininkų manė, kad imuninė sistema paprasčiausiai nelaiko vėžinės ląstelės svetima ląstele, nes ši pernelyg panaši į normalias, sveikas organizmo ląsteles.

Tiesa, grupelė užsispyrusių vėžio imunologų su tuo nesutiko. Jie tikėjo, kad esama kažkokios paslapties, kuri leidžia vėžiui apgauti imuninės sistemos ląsteles medžiotojas ir pėdsekės bei jų išvengti. Jie buvo teisūs. Vėžys tikrai pasitelkia klastą, taip išvengdamas žūties.

Vos prieš kelerius metus dauguma vėžio specialistų tokią nuomonę vadino nerimta ir neperspektyvia, jos įsikibę laikėsi tik būrelis vėžio imunologų. Tačiau 2011 m. padaryti keli svarbūs su vėžiu susiję atradimai, kuriuos galima pavadinti proveržiu, galiausiai padėjo nustatyti trūkstamas dëlionės detales ir paaiškinti, kas trukdė imuninei sistemai atpažinti ir užpulti vėžį. Didžioji šių atradimų dalis susijusi su senais gerais tyrimais, kurie net neturėjo nieko bendra su vėžiu.

Be to, buvo atskleistos kai kurios imuninės sistemos paslaptys – pavyzdžiui, buvo galutinai patvirtintas T ląstelių – serijinių svetimkūnių žudikų – egzistavimas ir vaidmuo. Nustatytas ir konkretus imuninio atsako jungiklis – T ląstelės receptorių, kuris „įjungiamas“ arba suaktyvinamas šiai ląstelei atpažinus unikalius sergančios arba užkrėstos ląstelės baltymų „pirštų atspaudus“ (arba antigenus). Nustatytas ir į amebas panašių dendritinių ląstelių veikimo mechanizmas – jos yra tarsi imuninės sistemos pasiuntinukai, atnešantys T ląstelėms minėtus antigenus, kad šios galėtų juos atpažinti. Šis mechanizmas galiausiai duoda T ląstelėms komandą žygiuoti į mūšį arba, kitaip tariant, veikia kaip ieškomo asmens plakatas – T ląstelė sužino, kokių konkrečių unikalių sergančiųjų ląstelių paviršiaus baltymų reikia ieškoti, ir leidžiasi į žygį tikėdamasi juos rasti ir sunaikinti. Tai lyg visiems policijos postams išplatintas įtariamojo aprašymas. 1984 m. atradus T ląstelės receptorių (T ląstelių antigenų receptorių, arba TCR) ir vėliau išmokus šias ląsteles klonuoti, pagaliau buvo galima nustatyti, kaip T ląstelė sąveikauja su patogeno taikiniu. T ląstelės žudikės receptoriai yra fizinis jos elementas, lyg spyna raktą atitinkantis antigeną, kurį ląstelė turėtų pulti ir nužudyti. Dėl tokios spynos ir rakto – receptoriaus ir antigeno – sąveikos T ląstelė suaktyvinama, ir prasideda imuninis atsakas į sergančias arba svetimas ląsteles.

Kita vertus, žmogaus imuninė sistema tiesiog negali būti paprasta. Mokslininkai netruko suprasti, kad imuniniam atsakui sužadinti reikia daugiau nei vieno rakto, kaip, tarkim, norint pasiekti branduolinės bombos mygtuką arba atverti seifą reikalingi keli raktai. Ir dėl tokių pat priežasčių.

Imuninė sistema galinga, todėl pavojinga. Jeigu ji tinkamai suaktyvinama ir nukreipiama prieš patogenus, esate sveikas. Tačiau netinkamas ir lengvai suaktyvinamas imuninis atsakas į jūsų organizmo ląsteles sukelia autoimunines ligas. Tai dvigubų saugiklių taktika sprendžiant gyvybės ir mirties klausimą ląstelių lygmeniu. Jeigu tas atsakas nebus saugus, pasigailėsite.

Kodą pavyko atskleisti atradus antrąjį signalą, kurio reikia T ląstelei suaktyvinti. Visgi šis atradimas gerokai nustebino. Mokslininkai ieškojo antro signalo, dar vieno mygtuko „pirmyn“, tarsi kokio T ląstelės akceleratoriaus pedalo. Buvo manoma, kad jis turėtų paskatinti ištisą virtinę reakcijų, kurias vadiname imuniniu atsaku ir kurios pražudo pavojingas ląsteles. Tačiau paaiškėjo, kad pavyko atrasti ne akceleratorių, o stabdį.

Šis CTLA-4 pavadintas stabdis buvo naudingas kitoms organizmo ląstelėms, nes neleido T limfocitams pradėti autoimuninio puolimo. Allisonas atrado, kad vėžys perima tokio stabdžio signalą. CTLA-4 nebuvo raktelis – tai buvo apsauginis jungiklis arba, kitaip tariant, imuninės patikros taškas. Vėžys išmoko naudotis šiuo natūraliu imuniniame atsake slypinčiu stabdžiu, todėl išgyveno ir klestėjo. Mokslininkai sukūrė vaistą (antikūną), kuris užfiksuoja ir blokuoja stabdį neleidamas T ląstelei „snausti“, o naviško ląstelei – pasinaudoti galimybėmis nuslopinti imuninį atsaką. Kalbant metaforiškai, tokie vaistai bent jau neprileido vėžio kojos prie imuninės sistemos stabdžio pedalo.

Šis proveržį sukėlęs atradimas paskatino mokslininkus permąstyti turimas žinias ir dar atkakliau ieškoti kitų imuninės patikros taškų, o galbūt ir kitų stabdžių. CTLA-4 sukeliamą blokavimą galima palyginti su trukdžiu, neleidžiančiu nuspausti automobilio stabdžio pedalą. Vis dėlto tęsiant analogiją su automobiliu tampa akivaizdu, kad vairuoti transporto priemonę be stabdžių nevisiškai saugu. Nors šis vėžio gydymo metodas veikė, nebuvo galima pamiršti, kad imuninės sistemos stabdžių paskirtis – išvengti autoimuninio puolimo.

Pacientams, kurių imuninė sistema nebuvo itin jautri ir kurių navikų mutacijos buvo akivaizdžios, vėžinės ląstelės tapo aiškiais šios pabudusios sistemos taikiniais, o kelių pacientų gydymo rezultatai buvo įspūdingi – augliai tiesiog ištirpo, mirtinas vėžys išnyko ir niekada nebegrižo. Tačiau kitiems pacientams, ypač turintiems jautrią imuninę sistemą, toks gydymas priminė vairavimą be stabdžių – užblokavus CTLA-4 jų organizme atsiverdavo tikras pragaras. O jeigu šie pacientai sirgo vėžiu, kurį T ląstelėms buvo sunku pastebėti, toks pragariškas atsakas galėjo pasirodyti esąs pernelyg alinantis organizmui, bet nepakankamas, kad įveiktų vėžį. Kaip ir pernelyg aukšta temperatūra, ši reakcija pakenkdavo pirmiau negu padėdavo.

Tačiau buvo įrodytas pačios idėjos teisingumas, ir tai paskatino mokslininkus tirti ir kitus, neseniai atrastus, T ląstelių receptorius. Mokslininkai tikėjosi, kad šie receptoriai bus specifiskesni ir sužadins konkretesnį imuninį atsaką T ląstelei jau esant artimoje naviko aplinkoje ir atpažinus vėžines ląsteles.

Toks imuninės patikros taškų inhibitorius, jeigu tik egzistuočiau, sukeltų ne tokį stiprų šalutinį poveikį ir tiksliau nukreiptų T ląstelių pastangas kovoje su vėžiu. Galiausiai buvo aptiktas ir jis – dar vienas T ląstelės paviršiuje esantis antigenas, pavadintas PD-1. Kai kurių vėžinių ligų atvejais navikų ląstelių paviršiuje yra papildomų baltymų, kurie dera su PD-1 kaip dera dvi rankos jų paspaudimo atveju.

Receptorių atitinkantis elementas buvo pavadintas ligandu, o naviko ląstelės pusės antigenas – „PD-Ligand“ arba PD-L1. Bandymai laboratorinėse lėkštelėse ir su pelėmis paskatino mokslininkus manyti, kad PD-1 arba PD-L1 iš tikrųjų yra tikslesnis ir labiau lokalizuotas ląstelių vienu kitoms perduodamas signalas, kurį pasitelkusios vėžio ląstelės įtikina T ląsteles jų nenaikinti. Įprastai šis signalas perduodamas tarp T ląstelių žudikių ir paprastų organizmo ląstelių, tačiau vėžio ląstelės taip pat sėkmingai ėmė taikyti šį triuką, kuris leidžia joms išgyventi. Radosi viltis, kad jei tik pavyks užblokuoti šį signalą arba imuninės patikros tašką, mokslininkai niekais pavers vėžio klastą, ir imuninė ląstelė gebės nužudyti vėžį. Imuninės patikros taškų inhibitoriai, kurie blokavo minėtą signalą T ląstelės pusėje, buvo pavadinti PD-1, o veikiantys naviko ląstelės signalą – PD-L1.

Taigi CTLA-4 šiek tiek pravėrė duris, o PD-1 jas atlapojo. Staiga pasirodė, kad ilgus nepavykusių vėžio imunoterapijos eksperimentų metus galima paaiškinti tuo, jog visą tą laiką mokslininkai bandė išjudinti imuninę sistemą tuo pat metu laikydami įjungtą „rankinį stabdį“. Ir štai dabar jie pirmą kartą ėmė nedrąsiai viltis sužinoti, kaip jį išjungti.

Mokslininkai nesitikėjo, kad šis metodas bus veiksmingas visiems pacientams ar visoms vėžio rūšims. Jie net nežinojo, ar jis padės iš esmės ką nors pakeisti. Visgi ėmė įtarti, kad tiesiog atleidus imuninės sistemos stabdį ir padėjus jai atpažinti vėžines ląsteles kaip svetimas patogenines ląsteles, kokios jos ir yra, kiti gydymo būdai taip pat taps veiksmingesni, bent jau kai kuriems pacientams. Be to, yra pacientų, kuriems pakanka tiesiog atlaisvinti imuninę sistemą, kad ji atliktų savo darbą ir sunaikintų vėžį.

Taigi atėjo hipotezių tikrinimo metas – jaudinantis laikotarpis imunologams, kurie galbūt visą savo karjerą buvo skyrę trūkstamos imuninės dėlionės detalės paieškai. Pirmosios imuninės patikros taškų inhibitorių kartos – anti-CTLA-4 klinikiniai tyrimai jau buvo pasiekę 2-ąjį etapą. Šie vaistai buvo bandomi su žmonėmis, ir tai jau buvo ne pirmojo etapo tyrimas, kuriuo siekiama išsiaiškinti, ar vaistai pakankamai saugūs – dabar buvo tiriamas jų veiksmingumas. Nepaisant anksti sužadintų vilčių, kilo rimtų su šiais klinikiniais tyrimais susijusių problemų. Minėtus imuninės patikros taškų inhibitorių variantus savarankiškai išbandė dvi didelės farmacijos bendrovės. Deja, rezultatai buvo ne tokie, kokių tikėtasi, tad viena iš bendrovių netgi atsisakė šios tyrimų krypties, nors jau buvo išleidusi milijonus dolerių ir paaukojusi darbui daugelį metų. Kito tyrimo likimas vis dar buvo neaiškus, tačiau jo rezultatai taip pat neatitiko FDA kriterijų. Vertinimo komisija svarstė, ar imuninės patikros taškų inhibitoriai netaps dar viena įsižiebusia ir užgesusia viltimi imunoterapijos istorijoje – dar vienu metodu, kuris, panašiai kaip vakcinos nuo vėžio, buvo veiksmingas pelėms, tačiau nepadėjo žmonėms.

Kad ir kaip būtų, naujai atrastas CTLA-4 padėjo sudėlioti kitas imuninės atsako dėlionės dalis ir paskatino kitų imuninės patikros taškų inhibitorių mokslinius bei klinikinius tyrimus. Žymiausi iš jų – anti-PD-1 tipo vaistai, veikiantys slapta užprogramuotos žūties signalą T ląstelės pusėje, arba anti-PD-L1, minėtą signalą sužadinantys naviko pusėje.

Gydant kai kurias vėžio rūšis šie vaistai tapo proveržiu.

PRIEDAS C

TRUMPA, BET ĮDOMI LIGOS, CIVILIZACIJOS IR IMUNITETO PAIEŠKOS ISTORIJA

Nors patikimą vėžio imunoterapiją pavyko sukurti tik visai neseniai, kovai su kitomis ligomis imuninė sistema pasitelkiama jau ne vieną šimtmetį. Geriausiai žinomi ją sužadinantys vaistai – vakcinos. Vakcina – tai ligos sukėlėjas, sąmoningai perkeliamas į gyvą organizmą siekiant sukurti tiesioginę apsaugą nuo konkrečios ligos, o pati paprasčiausia skiepų forma buvo visai nesubtilus negyvų patogenų įterpimas į kūną, pavyzdžiui, įbrėžiant.

Negyvos bakterijos perduoda daug informacijos. Jas galima prilyginti užuominoms ir įžvalgoms apie priešą, su kuriuo vieną dieną galite susidurti. O imuninė sistema greitai mokosi.

Žodis „vakcina“ susijęs su karvėmis (jis kilęs iš lotyniško žodžio *vacca* – karvė), o skiepų idėja kilo stebint melžėjas.

Edwardas Jenneris pastebėjo, jog melžėjos nuo galvijų neretai užsikrėsdavo vadinamaisiais karvių raupais, tačiau persirgusios jais kur kas rečiau pasigaudavo mirtiną šios ligos pusbrolių – žmonių raupus. 1796 m. Jenneris sąmoningai atkartojė tokį atsitiktinį skiepą – iš melžėjos vardu Sarah Nelmes (karvių raupais ši buvo užsikrėtusi nuo telyčios vardu Blossom) odoje susidariusių pūslelių jis paėmė pūlių ir suleido jų aštuonmečiui savo sodininko sūnui. Taip berniukas buvo paskiepytas, o mokslas galiausiai sutiko su tuo, kad imunitetą galima sukurti.

Jennerio atrastos vakcinos – jas, beveik nepasikeitusias, perkate vaistinėse „Walgreens“, kad apsisaugotumėte nuo sezoninio gripo – tapo milijonus gyvybių išgelbėjusiu proveržiu. Jis pirmasis pritaikė mokslinį principą panaudoti vieno žmogaus imuninę atsaką (pūlius) į silpnesnę ligos formą ir taip apginkluoti kitą asmenį, t. y. padaryti jį atsparų mirtinai ligai. Bet net ir XVII a. imuniteto samprata nebuvo nauja. Žmonija apie šią organizmo savybę žinojo taip ilgai, kad tokios žinios buvo laikomos liaudies išmintimi ar tiesiog sveiku protu. Buvo pastebėta, kad žmonės, kurie persirgdavo tam tikra liga, antrą kartą ja nebeužsikrėsdavo. Neatkreipti dėmesio į tokį dalyką beveik neįmanoma.

Igytam atsparumui apibūdinti imta vartoti lotyniškus žodžius *immunitas* ir *immunis*, kurie abu reiškė galimybę išvengti tam tikrų teisinių reikalavimų. Senovės Romoje imunitetas reiškė atleidimą nuo įprastų piliečio pareigų ar prievolių, pavyzdžiui, būtinybės atlikti privalomąją tarnybą kariuomenėje arba mokėti mokesčius. I a. Romos poetas Lukanas vartojo šį žodį kalbėdamas apie Šiaurės Afrikos gentį *psylli*, kurios nariai buvo atsparūs gyvačių įkandimams (žr. Arthur M. Silverstein, *A History of Immunology*).

Tiesą sakant, imunitetas baisiems nuodams buvo gerai aprašyta tyrimų sritis, ypač populiari tarp tų, kurie turėjo gelbėtis nuo žmogžudžių ir pajėgė dosniai sumokėti už tokią apsaugą.

Savo knygoje *Milestones in Immunology: A Historical Exploration* Debra Jan Bibel pasakoja, kaip karaliai, kurie bijojo būti nunuodyti, stengėsi įgyti atsparumą nuodams. Mus pasiekė faktas, o gal ir legenda apie I a. gyvenusį karalių Mitridatą VI, kuris valdė Juodosios jūros pakrantėje gyvavusią Pontuso karalystę. Sakoma, kad šis karalius bandė išsiugdyti imunitetą, kas dieną vartodamas nustatytą dozę tam tikrų nuodų, kurie, jo manymu, galėjo būti panaudoti jam nužudyti. Pasakojimo pabaiga iš tiesų primena legendą, nes teigiama, kad pasenęs karalius bandė nusinuodyti pats, tačiau tik tada suprato, kad nuodai iš tiesų jo neveikia.

XIV a. imunitetą įgiję asmenys galėjo būti atleisti nuo mokesčio už „Dievo siųstas ligas“. (Šis ir kiti faktai pateikti Antoinette Stettler Gesnerus apžvalgoje *History of Concepts of Infection and Defense*, kurią citavo Silversteinas savo knygoje *History of Immunology*.) „Equibus Dei gratia ego immunis evasi“, – rašė Colle, pasakodamas apie tai, kaip išvengė maro epidemijos.

Maras ir kitos epidemijos nuolat siaubė senąjį pasaulį. Pavyzdžiui, 430 m. pr. Kr. Atėnus nuniokojęs maras nužudė maždaug 25 procentus miesto gyventojų. Šį įvykį aprašęs Tukididas pastebėjo, jog geriausiai pasirūpinti mirštančiaisiais galėjo būtent tie atėniečiai, kuriems pavyko įveikti ligą: „Jie jau yra patyrę, ką reiškia ši liga, ir nebijo dėl savęs, nes tas pats žmogus niekada nesirgo du kartus, bent jau mirtinai“, – rašė istorikas. Reiškiny, kurį lyg tarp kitko paminėjo Tukididas, ir yra įgytas imunitetas.

Tas pats dėsniumas vėliau buvo ne kartą pastebėtas per įvairias pandemijas, pavyzdžiui, praėjus tūkstančiui metų istorikas Prokopijus aprašė dar vieną marą, pavadintą Bizantijos imperatoriaus vardu – Justiniano marą: „Jis nepaliko nuošalyje nei salos, nei olos, nei kalnų keteros, kuriose gyveno žmonės, o jeigu aplenkdamo kokį nors kraštą, t. y. nepaveikdavo ten gyvenančių žmonių arba tik nesmarkiai jiems pakenkdavo, po kurio laiko jis grįždavo, bet visiškai neliesdavo tų, kurie gyveno aplink tokią žemę ir kurie anksčiau nukentėjo labiausiai“* (Procopius, *The Persian War*, Vol. 1, išvertė H. B. Dewing [London: Heinemann, 1914]).

Liaudies medicinoje skiepai buvo taikomi jau ilgą laiką, nors ir nepaaiškinti moksliskai. Maurai ir pularai, gyvenę daugelyje musulmoniskų Vakarų Afrikos regionų tarp Senegalo ir Gambijos, įkišdavo peilį į nuo pleuropneumonijos nugaišusios karvės plaučius, o tada įpjaudavo sveikų galvijų odą. Faktiškai tai buvo skiepai, nes galvijų pneumonijos sukėlėjai būdavo perkeliama į sveikų karvių imuninę sistemą. Nežinoma, ar sėkmė buvo siejama su konkrečiu peiliu, ar su pjūvį atlikusiu asmeniu, ar atliekant ritualą tariamais žodžiais, ar pačiais pjūviais, tačiau ši praktika Vakarų moksliniuose žurnaluose (pavyzdžiui, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*) buvo aprašyta 1885 m. paminint, kad jos kilmė „pasiklydo istorijos kryžkelėse“.

Silversteinas rašė, jog atidus stebėtojas „negalėjo nepastebėti, kad dažnai tie žmonės, kuriems pavyko pasveikti, ligai grįžus daugiau nebesuserga“. Tą patį reiškinį vėliau moksliskai apibūdino Jenneris, kuriam ir priskiriamas svarbus eksperimentas, padėjęs sukurti nuo raupų apsaugančią vakciną ir sąmoningai padėti žmonėms įgyti imunitetą.

* Išversta iš anglų k. *Vert. pastaba.*

1714 m. du Graikijos ir Italijos gydytojai kreipėsi į Londono karališkąją draugiją, kuri tuo metu buvo laikoma savotišku oficialiu Vakarų medicinos centru, ir pranešė apie panašias žmonėms atliekamas skiepų procedūras, kuriomis buvo siekiama apsisaugoti nuo raupų.

Žvelgiant labiau į Vakarus, pirmoji užregistruota šios ligos epidemija kilo VI a. Arabijoje. 570 m. abisinų (Etiopijos) armija, apsiginklavusi karo drambliais ir vadovaujama krikščionio zeloto Abrahos Ašramo, iš Jemeno, kuris tuo metu buvo užimtas etiopų, patraukė į Meką (dabar Saudo Arabija), norėdama sugriauti šiame mieste esančią Kaabą. Kaaba buvo šventa vieta arabams, kurie tuo metu dar buvo pagony s ir laikė joje savo stabus. Pasak musulmonų tradicijos, šią šventovę pastatė Abraomas, žydų ir arabų tautų protėvių Izaoko bei Izmaelio tėvas. Šventojoje musulmonų knygoje Korane rašoma, kad Alachas siuntė paukščių pulkus, kurie puolė armią apmėtę akmenimis. Nuo smūgių kariai susidarė opos ir pūslelės, o liga išplito lyg maras. Taip Abisinijos armija buvo sunaikinta, Abraha mirė nuo šios ligos, ir Kaaba buvo išgelbėta. 570 metai, kuriais, be kita ko, gimė pranašas Mahometas, Mekos gyventojams tapo dramblio metais. Medicinos istorikai pirmiau aprašytą epidemiją laiko raupų protrūkiu – manoma, kad ši liga į arabų pasaulį pateko iš Afrikos (A. M. Behbehani, „The Smallpox Story: Life and Death of an Old Disease“, *Microbiological Reviews*, 1983, 47:455–509).

Raupų aprašymų pasitaiko daugelyje senovės Indijos, Egipto ir Kinijos medicininių veikalų. Panašu, kad nuo šios ligos 1157 m. pr. Kr. mirė faraonas Ramzis V. Behbehani cituoja Konstantino Afrikiečio (1020–1087) atliktą arabiškų medicinos knygų vertimą į lotynų kalbą, kuriame „vario-la“ buvo vadinamas liga, 910 m. aprašyta žymiojo islamo gydytojo Razio. Ne vieną šimtmetį raupai buvo laikomi nepavojingais, tačiau maždaug X šimtmetyje jų sukėlėjas virto labiau virulentiška paderme, kuri per ateinančius dešimtmečius iš Šventosios žemės su kryžiuočiais grįžo į Europą. Iki XVI a. raupai drauge su vergais pasiekė Vest Indiją, o iš ten – Centrinę Ameriką ir Meksiką. Liga tiesiog sunaikino šių teritorijų gyventojus ir bent iš dalies padėjo Hernanui Kortesui su vos penkiais šimtais vyrų ir dvidešimt trimis patrankomis užkariauti galingą actekų imperiją. Ispanų atnešti raupai nusiaubė kraštą ir nužudė daugiau nei tris milijonus žmonių, o vėliau kartu su Kortesu pasiekė Kubą. Po penkerių metų ši liga per sąsmauką

pasiekė Peru, kur sunaikino inkus ir nušlavė nuo žemės paviršiaus ištisas Amazonijos gentis visoje Pietų Amerikoje.

Be to, raupai per Lamanšo sąsiaurį peršoko į Didžiąją Britaniją ir 1562 m. užkrėtė karalienę Elžbietą I. Monarchė pasveiko, tačiau neteko plaukų, be to, liga subjaurojo jos veidą. XVII a. mirtį nešantys raupų protrūkiai tapo reguliarūs. Manoma, kad tuo laikotarpiu nuo šios ligos Europoje kasmet mirdavo apie keturis šimtus tūkstančių žmonių, be to, kas trečias aklaasis regėjimo netekdavo būtent dėl šios ligos. Nuo užkrečiamųjų ligų ypač kentėjo miestų centrai, o labiausiai – sparčiai gausėjantis ir tančiai apgyvendintas Londonas.

Karališkojoje Konstantinopolio ambasadoje dirbęs gydytojas Emanuele Timonis su kolega Jacobu Pylariniu laiškuose gerbiamai mokslo įstaigai rašė apie „raupų pirkimu“ vadinamą liaudies medicinos praktiką. Iš esmės tai buvo skiepai – būdavo paimama kieta, į šašus panaši plutelė, susiformavusi ant šlapiuojančių pūslelių žmogaus, kuris susirgo raupais, tačiau išgyveno – autoriai tai vadino „palankiais“ raupų atvejais. Po to tokie šašai būdavo įterpiami tiesiai į sveiko asmens odoje padarytus pjūvius. Akivaizdu, kad Londono gyventojai nieko nežinojo apie šią praktiką, tačiau, pasak Timonio ir Pylarinio, ji buvo įprasta Konstantinopolyje ir saugojo žmones nuo raupų.

Turkijoje dirbęs britų chirurgas rašė, kad tokia praktika užsiiminėjo pagyvenusios moterys – jos „įpjaudavo paciento riešus, kojas ir kaktą, įdėdavo į kiekvieną pjūvį šviežią raupais sergančio asmens pūslelės gabaliuką ir tvirtai aptvarstydavo aštuonioms ar dešimčiai dienų. Praėjus tam laikui, asmuo jau būdavo įgijęs žinių apie ligą – persirgdavo švelnia ligos forma, pasveikdavo ir tapdavo atsparus“.

Tiesą sakant, tokia praktika jau seniai buvo taikoma Vakarų Europos, Artimųjų Rytų, Šiaurės ir Vakarų Afrikos bei Azijos kaimo bendruomenėse, kur, kai kurių autorių nuomone, ji galėjo prasidėti. Kinijoje atliekamą skiepijimą 1549 m. aprašė kinų autorius Wanas Quanas medicininiam traktate *Dou zhen xin fa*. Šioje šalyje šiuurkšti procedūra buvo atliekama subtiliau – raupais sergančio asmens šašai būdavo sutrinami į miltelius ir specialiu sidabrinu šiaudeliu įpučiami skiepijamam asmeniui į nosį (berniukai buvo skiepijami per kairiąją šnervę, o mergaitės – per dešiniąją). Tokie skiepai buvo toli gražu netobuli ir kartais sukeldavo infekciją. Buvo

pranešama, kad naudojant gyvą raupų užkratą mirdavo net 2 procentai skiepijamų asmenų, o likusieji trumpam tapdavo šios ligos nešiotojais. Vis dėlto šie skaičiai atrodė kur kas geriau, palyginti su 20–30 procentų mirtingumu nuo pačios raupų ligos.

Gerokai sumažinti pradinį pasipriešinimą tokiems svetimšališkiems metodams padėjo ledi Mary Wortley Montagu žavesys ir titulas – ji buvo poetė ir kelionių aprašymų autorė, garsėjanti savo grožiu bei nuožmiu žvilgsniu. 1716 m. jos vyras lordas Edwardas Wortley Montagu buvo paskirtas ambasadoriumi Konstantinopolyje. Ledi Mary išvyko kartu su su-tuoktiniu ir savo akimis galėjo matyti turkišką variolacijos paprotį.

Pati moteris jau buvo persirgusi raupais, ir ši liga paliko randus jos veide, be to, ji neteko blakstienų – galbūt dėl to ledi žvilgsnis atrodė toks nuožmus. Mary broliui pasisėkė mažiau. Taigi Turkijoje praktikuojami skiepai šiai anglų ledi padarė tokį didelį įspūdį, kad ji įkalbėjo ambasados chirurgo paskiepyti jos penkerių metų sūnų Edwardą jaunesnįjį tuo metu, kai vyras su oficialiu vizitu lankėsi didžiojo vizirio rezidencijoje Sofijoje. Ambasados kapelionas bandė protestuoti teigdamas, kad ši procedūra „nekrikščioniška“ ir veiksminga tik „netikėliams“, tačiau ledi Mary buvo atkakli. Taigi dr. Charlesas Maitlandas paskiepijo berniuką, lancetu įterpdamas užkrato į vieną jo ranką. Į kitą ranką vaiką paskiepijo „sena graikė“, naudodama „seną surūdijusią adatą“. Atrodo, abu jie taikė metodą, kurį ledi Mary vėliau aprašė savo laiškuose – užkrato šaltinis buvo vienuolikmečio paciento pūliai, surinkti į mažą stiklinį buteliuką, kurį gydytojas laikė pažastyje, kad užtikrintų tinkamą temperatūrą.

Paskiepytam berniukui akivaizdžiai susidarė imunitetas, tad jo motina tapo entuziastinga šio „turkiško metodo“ šalininke (pati jį vadino jį „įskiepijimu“). 1721 m. grįžusi į Londoną, ledi Mary tą patį ambasados chirurgo Charlesą Maitlandą įtikino paskiepyti ir jos ketverių metų dukrą. Nors šis metodas kaime jau buvo praktikuojamas gana ilgą laiką, visgi dabar procedūrą pirmą kartą atliko medicinos specialistas ir ji tikrai pirmą kartą buvo daroma stebint karališkųjų rūmų gydytojams. Blyški ir plona mergytės rankutė buvo apnuoginta, ir gydytojas joje padarė nedidelius įpjovimus. Pasirodė kraujas, o vėliau drąsi mergaitė leido į žaizdą įterpti kito asmens šašus. Visą šią procedūrą stebėjo ir dėjosi į galvą seras Hansas Sloane'as.

Seras Sloane'as buvo žymus asmuo: Karališkosios draugijos prezidentas ir asmeninis karaliaus gydytojas. Svarbu atminti, kad nors ledi Mary, užėmusi aukštą padėtį visuomenėje, apsišvietusi, mėgstanti bendrauti ir mylima Londono aukštuomenės, atkakliai propagavo šį metodą nuo savo pirmojo laiško iš Konstantinopolio, ji nebuvo nei gydytoja, nei vyras. Kita vertus, seras Sloane'as galėjo pasigirti abiem šiais dalykais. Pradžioje jis, kaip ir visa to meto gydytojų bendruomenė, buvo įsitikinęs, kad variolacija – pavojinga procedūra. Tačiau netrukus pasklido žinia, kad maža mergaitė sėkmingai pasveiko, o ją parėmė paties Sloane'o liudijimas ir ledi Mary pavyzdys.

1721 m. vasarą Londoną siaubė raupų epidemija, o karališkoji šeima tikėjosi išvengti šios siaubingos ligos. Per XVIII amžių raupai nusinešė net penkių valdančiųjų Europos monarchų (Vokietijos imperatoriaus Juozapo I, Rusijos caro Petro II, Prancūzijos karaliaus Liudviko XV, Viljamo II Oranietio ir paskutiniojo Bavarijos elektoriaus gyvybes), tad Velso princesė Karolina iš Ansbacho labai tikėjosi nuo šios lemties apsaugoti savo vaikus. Ji buvo pažįstama su ledi Mary, su kuria susitikdavo aukštuomenėje, be to, princesė buvo šviesaus proto ir išsimokslinusi moteris, domėjosi savo meto pasiekimais. (Rūmų palaizūnas Volteras ją vadino „soste sėdinčiu filosofu“.) Taigi įtikinta rūmų gydytojo princesė Karolina su vyru (būsimuoju karaliumi Jurgiu II) sutiko paremti to meto klinikinį tyrimą, kuris vargu ar būtų gavęs nors vieno XX a. etikos komiteto pritarimą.

1721 m. liepos pabaigoje, susitarus su garsaus Londono Newgate kalėjimo pareigūnais ir su karališkojo gydytojo bei vaistinininko pagalba, buvo atrinkti šeši nuteistieji, kurie už savo nusikaltimus turėjo būti pakarti. Jie tapo „bandomaisiais triušiais“. Už dalyvavimą tyrime kaliniams buvo pažadėta laisvė – teisinis imunitetas už fizinį. Visgi niekas negalėjo pasakyti, ar jie galės pasidžiaugti šia laisvę, t. y. ar procedūra jų nenužudys.

Rugpjūčio 9 d. dr. Maitlandas pakartojo šią procedūrą šešioms nuteistiesiems: trimis vyrams ir trimis moterims nuo devyniolikos iki trisdešimt šešerių metų amžiaus. Stebint dvidešimt penkių gydytojų, chirurgų ir vaistinininkų grupei, kaliniams buvo atlikta variolacijos procedūra į abi rankas ir dešinę koją. Penkiems iš šešių paskiepytųjų iki rugpjūčio 13 d. pasireiškė raupų simptomai, taip pat paaiškėjo, kad šeštasis tyrimo dalyvis jau buvo sirgęs šia liga, taigi buvo jai atsparus. Visi „bandomieji triušiai“ visiškai pasveiko ir gavo žadėtą laisvę.

Siekdamas dar geriau patikrinti imunitetą, devyniolikmetę buvusią kalinę karališkasis gydytojas pasamdė laikinai dirbti slaugytoja ir išsiuntė ją į Herfordo miestą, kuris kentėjo nuo ypač stipraus raupų protrūkio.

Dieną mergina slaugė raupais sergantį pacientą, o naktį miegojo toje pačioje lovoje su kitu ligoniu – dešimties metų berniuku. Po šešių tokio darbo savaitių jaunai moteriai vis dar nepasireiškė jokie ligos požymiai.

Karališkosios poros remiamus eksperimentus plačiai aprašė laikraščiai, ir jų atsiliepimai daugiausia buvo palankūs. (Tuo metu vienas gydytojas atliko variolacijos procedūrą kitai kalinei, taikydamas vadinamąjį kinišką metodą – į nosies ertmę įpūtė į miltelius susmulkintų šašų. Šį eksperimentą spauda įvertino labai kritiškai, nes panašu, kad atliekant eksperimentą moteris miegojo.)

Netrukus tokio gydymo ėmė prašyti savanoriai. 1722 m. balandžio 17 d. buvo paskiepytos karaliaus dukterys – vienuolikmetė Amelija ir devynerių metų Karolina. Ši procedūra, kaip ir viskas, kas susiję su karališkąja šeima, sulaukė visuomenės dėmesio, bet vargu ar tai galėjo būti būdas išgydyti ligą – tiesiog sėkmingesnis kauliuko metimas.

Tęsdamas eksperimentus Hertforde, Maitlandas privačiai paskiepijo daugybę vaikų. Vienas toks vaikas susirgo ir užkrėtė raupais šešis namų tarnus, iš kurių vienas mirė. Panašiai įvyko ir kituose namų ūkiuose – tarnai užsikrėsdavo nuo paskiepytų vaikų ir tapdavo ligos aukoms. Kiti asmenys, kurie išsirikiavo į eilę, norėdami dalyvauti „karališkajame eksperimente“, taip pat ne visada džiaugėsi jo rezultatais, pavyzdžiui, Sunderlando grafo vaikas nepasveiko nuo šios ligos ir po kelių dienų mirė.

Dvasininkai nuo sakyklų smerkė šį „nenatūralų metodą“, tvirtindami parapijiečiams, kad „pavojinga ir nuodėminga skiepijimo praktika“ yra velniška, skatina ydas ir siekia „užgrobti valdžią, kurios jai nesuteikė nei gamtos dėsniai, nei religijos principai“. Londono chirurgas Legardas Sparhamas paskelbė skiepus išjuokiantį pamfletą ir tvirtino, jog ligos sukėlėjų negalima terpti į gyjančias žaizdas, taip „pakeičiant sveikatą ligomis“. (Jau matėme, kad panašūs teiginiai lyg aidas nuskambėjo XIX a. pabaigos Niujorke kalbant apie pirmuosius vėžio imunoterapijos stebėjimus.)

Visgi variolacija sulaukė kur kas didesnio Londono karališkosios akademijos palankumo, ypač po to, kai jos sekretorius ir matematikas statistiškai ištyrė šio metodo rezultatus. Jis nustatė, kad nuo variolacijos

1723–1727 metais mirė maždaug nuo 1 iš 48 iki 1 iš 60 asmenų, o natūraliai užsikrėtus raupais mirtis ištikdavo vieną iš 6 pacientų. Karališkosios šeimos sprendimas buvo patvirtintas, ir skiepai Britanijoje buvo įteisinti įstatymu. Visgi šis požiūris nepasiekė kaimo gyventojų Britanijos kolonijose – tai turėjo lemiamos reikšmės JAV nepriklausomybės karo ir Amerikos revoliucijos baigčiai.

*

Mes nežinome, ar toliau aprašytas žmogus tikrai buvo vardu Onesimas, nes dokumentai neišliko. Manoma, kad jis buvo kilęs iš Libijos pietvakariuose esančio Fesano regiono – uolų ir smėlio kopų krašto, supančio oazėje įsikūrusią sostinę Marzuką, tačiau to patvirtinti taip pat nebegalima. (Tuo metu Marzukas buvo klestintis piligrimų kelionių ir vergų prekybos centras, nes į šį miestą būdavo atgabenami belaisviai iš Čado ir Centrinės Afrikos Respublikos.)

Tikrai žinoma tik tiek, kad jaunystėje Onesimas buvo paskiepytas nuo raupų Osmanų imperijoje taikytu būdu – apie variolaciją liudijo po procedūros likęs randas. Maždaug 1718 m. šis vyras buvo pagrobtas vergų pirklių, surakintas ir laivu nuplukdytas į Amerikos kolonijas, kur buvo parduotas aukcione.

XVII amžiuje Bostono uostas tapo Amerikos vergų prekybos centru. Būtent čia Onesimą aukcione įsigijo Dievo vyras ir mokslo žmogus Cottonas Matheris. Tai buvo ypač įdomi asmenybė – jis buvo smalsus ir puikiai apsiskaitęs, tačiau labiausiai pagarsėjo dėl dalyvavimo Salemo raganų medžioklėje. Be to, jis buvo labai religingas ir turėjo vergų, tačiau dėl to XVIII a. Bostone niekuo nebūtų išsiskyręs. Matherio išskirtinumą lėmė tai, kad jis buvo raštingas, puikiai apsiskaitęs, stebėjo aplinkinį pasaulį ir juo domėjosi. Taigi jį sudomino variolacijos žymės ant Onesimo rankos.

Taip musulmoniškoje Šiaurės Afrikoje taikomą skiepijimo metodą Onesimas, pats to nenorėdamas, perdavė primityvioms Amerikos kolonijoms. Matheris buvo pakankamai aštraus proto, kad ši praktika jį sudomintų, tad tik stebėjosi, kodėl kolonijose ji iki šiol netaikoma.

1721 m. raupų liga, ankstesnę vasarą siaubusi Londoną, laivu „HMS Seahorse“ iš Vest Indijos pasiekė Amerikos koloniją. Netrukus ėmė ryškėti visi epidemijos ženklai. Epidemija būtų buvusi pražūtinga mažai valstijos

sostinei – gyvenvietei, kuri tik vadinosi miestu, tačiau jos gatvėmis vaikštinėjo galvijai ir avys. Cottonas Matheris buvo vienas iš nedaugelio Masačusetso gyventojų, kurie galėjo duoti kvalifikuotą patarimą.

To meto pasaulis buvo mažas ir žiaurus, o išmoktą Matherio religingumą atsverė toks pat milžiniškas intelektas, dėl kurio jis visa galva pranoکو daugumą neraštingų kolonijos gyventojų. Tie nedaugelis žmonių, kurie mokėjo skaityti, pažinojo vienas kitą ir skolinosi vieni kitų knygas. (Matheris skolino ir skolinosi knygas iš Benjamino Franklino, kuris tuo metu buvo dar tik jaunas pameistrys netoli Matherio namų veikiančioje spaustuvėje, be to, Franklino įmonėje jis spausdino pamfletus. Matherio verslas padėjo Franklinui įsitvirtinti savo spaustuvėje, o knygų skolinimo ir skolinimosi praktika skaitytojų bendruomenėje paskatino jį įkurti pirmąją kolonijoje tokio pobūdžio biblioteką.)

Matheris nebuvo gydytojas, tačiau skaitė medicinos žurnalus, jei tik juos gaudavo, taigi buvo susipažinęs su naujausiais pasiekimais. (Tiesą sakant, jis buvo geriau apsišvietęs negu dauguma gydytojų, ir tai nenuostabu – tuo metu visoje kolonijoje medicininį išsilavinimą turėjo vienintelis gydytojas – Edinburgo universitetą baigęs Williamas Douglassas, kuris taip pat skolinosi knygas.)

Be to, Douglassas prenumeravo užsienietiškus medicinos žurnalus. Matheris juos skolindavosi ir viename aptiko Timonio laišką Londono karališkajai akademijai. Laiške buvo kalbama apie variolacijos nuo raupų praktiką, kurią autorius stebėjo Konstantinopolyje. Onesimo apibūdintas metodas dabar buvo aprašytas medicinos žurnale ir patvirtintas motušės Anglijos Karališkosios akademijos – šie trys liudytojai galėjo įtikinti net tokį vyrą kaip Matheris.

Matherio požiūrį radikaliau laikė ne tik 1724 m. Bostono gyventojai, bet ir didesnė mokslo bendruomenės dalis, ypač tada, kai jis pabandė šią praktiką įgyvendinti. Vienintelis medicininį išsilavinimą turintis gydytojas įnirtingai priešinosi Matherio bandymams skiepyti žmones. 1721 metais Matheris skyrė nemažai jėgų, bandydamas įtikinti Bostono medikus variolacijos metodo pagrįstumu. Galiausiai jis įtikino tik vieną – medicina besidominčią akmenskaldį Zabdeilį Boylstoną. Boylstonas paskiepijo savo sūnų, savo vergą ir vergo sūnų. Visi jie išgyveno ir įgijo imunitetą, tačiau eksperimentas sulaukė audringos reakcijos.

Boylstoną puolė ir spauda, ir netgi minia gatvėje. Neišsigandęs to, ką tenka patirti Boylstonui, Matheris tuo pačiu būdu paskiepijo savo sūnų. Berniukas dėl to susirgo ir vos nenumirė, o tai dar labiau sustiprino kolonistų baimę ir pyktį. Jie nusprendė, kad Matheris platina ligą ir kelia pandemijos pavojų. Mažoje kaimo bendruomenėje kiekviena raupų auka buvo laikoma potencialia ligos bomba, taigi ironiška, kad tą dieną, trečią valandą po pietų, įniršęs skiepų priešininkas pro Matherio langą į namus įmetė tikrą granatą. Namuose buvo Matherio sūnus ir dar vienas dvasininkas, kuris irgi sveiko po raupų vakcinos. Granata nesprogo – saugiklis greičiausiai nesuveikė jai atsitrenkus į langą, taigi prie jos buvo rastas raštelis su prakeiksmiais skiepams.

Vėliau Boylstonas pranešė, kad iki 1722 m. Bostono apylinkėse jis buvo paskiepijęs 242 žmones, iš kurių šeši mirė – taigi mirtingumas sudarė 2,5 procento. Šiuos skaičius galima palyginti su 15 procentų mirtingumu nuo natūralių raupų Bostono regione: iš 5 889 natūraliai susirgusių asmenų mirė 849. Variolacija kėlė sveikiems žmonėms pavojų susirgti mirtina liga, tiesa, ji kartais veikė, bet tam buvo pasitelktas mechanizmas, nepriimtinas šviesiausiems to meto protams. Jeigu žmogus kišasi į natūralią tvarką, bet kokia dėl to atsirandanti „magija“ gali būti šetonniškos kilmės.

Tiesa buvo lyg stebuklas, pranokstantis bet kurio to meto laikrodininko ar vaistininko vaizduotę.

Nors variolaciją Amerikoje galiausiai buvo imta vertinti palankiau, šis šalis vis dar atsiliko nuo Britanijos. Kai kurios Amerikos valstijos netgi priėmė prieš skiepus nukreiptus įstatymus, o keli miestai pasiskelbė antivariolacijos zonomis ir tapo „šventais“ miestais skiepų priešininkams.

Nors Džordžas Vašingtonas tikėjo šio metodo veiksmingumu ir prieš Bostono apgultį paskiepijo savo kariuomenę, tačiau skiepai buvo rizikingi – jie galėjo sukelti epidemiją, todėl galiausiai Vašingtonas programą nutraukė. Šiandien istorikai mano, kad dėl to raupai taip nusiaubė kolonijinę armiją, jog ši nebeįveikė Britanijos karių, kurie buvo paskiepyti vykdant karališkąjį eksperimentą.

Kai kurie istorikai netgi tvirtina, kad būtent dėl raupų ir antivariolacijos zonomis pasiskelbusių šiaurinių JAV miestų Kanada išliko Britanijos kolonija.

PAPILDOMA LITERATŪRA

- Abbas, Abul K., Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology (eighth edition)*. Philadelphia: Elsevier Inc., 2015.
- Bibel, Debra Jan. *Milestones in Immunology: A Historical Exploration*. Madison, WI: Science Tech Publishers, 1988.
- Butterfield, Lisa, ed. *Cancer Immunotherapy Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing, 2017.
- Canavan, Neil (The Trout Group LLC). *A Cure Within*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2018.
- Clark, William. *A War Within: The Double-Edged Sword of Immunity*. New York: Oxford University Press, 1995.
- Hall, Stephen S. *A Commotion in the Blood*. New York: Henry Holt and Company, Inc., 1997.
- Mukherjee, Siddhartha. *The Emperor of All Maladies*. New York: Scribner, 2010.
- Rosenberg, Steven A., and John M. Barry. *The Transformed Cell*. New York: G. P. Putnam's Sons, 1992.
- Silverstein, Arthur M. *A History of Immunology (second edition)*. London: Academic Press, 2009.
- Thomas, Lewis. *Lives of a Cell: Notes from a Biology Watcher*. New York: Viking Press, 1974.
- Wilson, Edward O. *Consilience: The Unity of Knowledge*. New York: Knopf, 1998.

PASTABOS

IVADAS

1. Gal ir sunku patikėti, tačiau praėjus mažiau nei metams po to, kai vokiečių fizikas Vilhelmas Rentgenas 1895 m. atrado paslaptinguosius X, arba rentgeno, spindulius, didelės energijos elektromagnetinės spinduliuotės aparatai jau buvo pradėti naudoti medicinoje – 1896 m. gydytojas homeopatas dr. Emilis Grubbe Čikagos Hahnemanno medicinos koledže esantį rentgeno aparatą pritaikė karcinomai gydyti. Visgi šie ankstyvieji įrenginiai galėjo padaryti daugiau žalos nei naudos – net pats dr. Grubbe ištvrė daugiau nei devyniasdešimt jo organizme įvairiai pasireiškusio vėžio operacijų. Vis dėlto, nors pirmuosius žingsnius šioje srityje žengė dr. Grubbe, būtent Marijos Kiuri atrasti radioaktyvieji elementai gerokai išplėtė galimybes panaudoti spindulinę terapiją vėžiui gydyti. Ir Rentgenas, ir Kiuri už savo atradimus pelnė Nobelio premiją. Šaltinis: Titus C. Evans, *Review of X-Ray Treatment—Its Origin, Birth, and Early History by Emil H. Grubbe*, *Quarterly Review of Biology*, 1951, 26:223.
2. Šie skaičiai – tik labai bendro pobūdžio iliustracija. Jų jokiū būdu negalima laikyti statistine tikimybe ar moksliskai pagrįsta garantija, kad imuninė sistema neatpažins pakitusių ląstelių arba kad šių vis daugės, kol galiausiai jos taps dariniu, kurį vadiname vėžio liga. Svarbiau tai, kad imuninė sistema paprastai ypač sėkmingai atpažįsta svetimas ląsteles, tačiau dėl nesibaigiančio atsitiktinio genetinio „kauliukų mėtymo“ tampa įmanomi net labiausiai neįtikėtini rezultatai. Be to, šių mažai tikėtinų rezultatų tikimybę padidina tokie veiksniai kaip virusinė infekcija ar tam tikri chromosomų defektai.
3. Šis vaistas vadinamas pembrolizumabu – tai humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie T ląstelės PD-1 receptoriaus ir jį užblokuoja. Minėtą vaistą gamina farmacijos bendrovė „Merck“, o jo prekinis pavadinimas – „Keytruda“.
4. Prezidentas D. Karteris sirgo metastazavusia melanoma, kuri išplito į kepenis ir smegenis. Kartu su imunoterapija jam buvo taikomas chirurginis gydymas ir spindulinė terapija.
5. Šį palyginimą pirmiausia išgirdau iš dr. Danielio Cheno.

PASTABOS

PIRMAS SKYRIUS.

PACIENTAS 101006 JDS

1. Jeffas uždirbo pakankamai, kad galėtų įsigyti bilietus į viso sezono „Yankees“ rungtynes (ir tai darė net dvidešimt dvejus metus). O po to, kai su žmona, tuo metu dirbusia įmonės „Interscope Record“ vadove, persikėlė į Kaliforniją, jis net nepanaudodavo visų bilietų.
2. Jis bet koku atveju būtų buvęs šaunus buhalteris, bet rokenrolo muzikantų dokumentų tvarkymas neabejotinai buvo pati šauniausia apskaitos versija.
3. Gineso rekordų knygoje įrašyta, kad „Yesterday“ – daugiausiai pergrojama visų laikų daina.
4. Diagnozė Jeffui buvo nustatyta 2011 m. Nors įmanoma, kad jo organizmas būtų atsakęs į šio ligando sąveikos slopinimą T ląstelės pusėje, tuo metu buvo neaišku, ar PD-1 veikiantys vaistai ateityje dar bus prieinami pacientams – išsamiau tai aptarsime kituose skyriuose. Minėtus vaistus FDA patvirtino tik 2014-aisiais – t. y. praėjus keleriems metams po Jeffo dalyvavimo PD-L1 klinikiniame tyrime ir gerokai vėliau, nei jis tikėjosi išgyventi. Be to, pradžioje PD-1 buvo patvirtintas tik metastazavusiai melanomai gydyti. Kitos indikacijos, kurioms esant taip pat galima skirti šio tipo vaistus, buvo įtrauktos vėliau, ir jų vis dar daugėja.
5. „Sutent“ – tai vaistas, kuris veikia naviko gebėjimą maitintis ir augti, taigi, griežtai kalbant, nėra chemoterapinis preparatas. Nors Schwartzui nebuvo pasakyta, kokio vaisto klinikiniuose tyrimuose jis dalyvauja, tai buvo anti-PD-L1 imuninės patikros taškų inhibitorius atezolizumabas, kurio dabartinis prekybinis pavadinimas – „Tecentriq“. Žr. priedą A.
6. Nuo tada „Avastin“ (bevacizumabas) buvo patvirtintas kaip sudėtinės terapijos dalis kelių skirtingų rūšių vėžiui gydyti, įskaitant ir metastazavusį inkstų vėžį (vartojamas kartu su alfa interferonu).
7. Brianas Irvingas, Yanas Wu, Ira Mellmanas ir Julia Kim.
8. Chenai turi tris vaikus – dukrą Isabellę ir sūnus Cameroną bei Noahą.

ANTRAS SKYRIUS.

PAPRASTA IDĖJA

1. Besės Dashiell ir Johno D. Rockefellerio jaunesniojo santykiai aprašyti privačiai išspausdintoje monografijoje „Creating Two Preeminent Institutions: The Legacy of Bessie Dashiell“ („Dviejų žymių institucijų sukūrimas – Besės Dashiell palikimas“). Ši draugystė siejama su vėlesne Rockefellerio parama steigiant tokias vėžio

- tyrimų institucijas kaip Rockefellerio universitetas ir Memorialinis Sloano Ketteringo vėžio centras. Minėtą ploną knygėlę labai nedideliu tiražu 1978 m. išleido Vermonte įsikūręs Vudstoko fondas (kurį taip pat rėmė Rockefelleriai), o jos egzempliorius saugomas Vėžio tyrimų instituto kolekcijoje kartu su Coley'io archyvu. Puikus Vėžio tyrimų instituto mokslinių veikalų autorius Mattas Tontonozas (dabar dirbantis Memorialiniame Sloano Ketteringo vėžio centre) supažindino mane su minėta knygele ir kitais šaltiniais, kuriais naudojausi rašydamas šį skyrių.
- Papildomos informacijos sėmiausi iš Williamo B. Coley'io asmeninių dokumentų, kuriuos surinko ir gerokai papildė jo dukra Helena Coley Nauts. Pradžioje šie dokumentai buvo saugomi Vėžio tyrimų institute, tačiau po Nauts mirties 2001 m. jie buvo padovanoti Jeilio universiteto bibliotekai (Helen Coley Nauts dokumentai MS 1785), kur dabar yra kataloguojami. Minėtą kolekciją sudaro pacientų bylos, susirašinėjimai, raštai, teminės bylos ir kita medžiaga, dokumentuojanti Helenos ir jos tėvo karjerą, taip pat išsami informacija apie Coley'io toksinus. Kolekcija užima 119 dėžių, arba 117,5 tiesinių pėdų (~36 m).
2. Ši su „Pullman“ traukiniu susijusi detalė paminėta keliuose žurnalų straipsniuose (pvz., David B. Levine, *Gibney as Surgeon-in-Chief: The Earlier Years, 1887–1900*, HSS Journal: The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery, 2006, 2:95–101), be abejonės, remiantis autoriaus Stepheno S. Hallo interviu su Coley'io dukterimi Helena Coley Nauts. Jo 1997 m. išleista knyga apie imunologijos istoriją (*A Commotion in the Blood: Life, Death, and the Immune System* [New York: Henry Holt]) nusipelnė ypatingo pripažinimo kaip neįkainojamas informacijos šaltinis ir yra tikrai verta skaitytojų dėmesio. S. Hallas taip pat sutiko trumpam atsakyti rašytojo vaidmens ir pats davė interviu, už kurį šios knygos autorius nuoširdžiai jam dėkoja.
 3. Niujorko ligoninė – trečioji seniausia ligoninė Jungtinėse Amerikos Valstijose. 1771 m. karališkuoju potvarkiu ją įsteigė Anglijos karalius Jurgis III, nurodydamas „priimti pacientus, kuriems reikalingas gydymas, chirurginės operacijos, ir maniakus“. Tuo metu, kai šioje ligoninėje stažavosi W. Coley'is, ji jau buvo „išaugusi“ pradinį savo pastatą Brodvėje, kuris stovėjo tarp dabartinių Wortho ir Duane gatvių, ir persikėlė į naujus namus tarp Penktosios ir Šeštosios aveniu bei Vakarų Penkioliktosios bei Šešioliktosios gatvių.
- Daug įdomios informacijos apie ją galima rasti vieno gydytojo kalboje Niujorko ligoninės absolventų tarybai, kuri buvo perspausdinta straipsnyje *Old New York Hospital; Its Interesting History Retraced by Dr. D. B. St. John Roosa. Episode of the Doctors Mob. The Aftermath of a Fourth of July Celebration. Forty Years Ago—Surgery Then and Now*, New York Times, February 11, 1900.
4. Medicinos studijas Coley'is pasirinko ne iš karto – tik po to, kai nusprendė atsisakyti teisės studijų ir vienoje Oregono mokykloje dvejus metus padirbėjo klasikinių

- kalbų mokytoju. Galiausiai jis pasirinko Harvardo medicinos mokyklos trejų metų studijų programą ir iš karto buvo priimtas į antrą kursą, nes turėjo patirties – kartu su savo dėde gydytoju pietų Konektikute raitas lankydavo pacientus jų namuose. Jam sekėsi ir toliau – jau pirmaisiais rezidentūros metais Coley’iui buvo pasiūlyta vasarą padirbėti Niujorko ligoninėje – pavaduoti išvykusį gydytoją. Galimybė tiesiogiai stebėti pacientus šiam 1,73 m ūgio jaunuoliui vėliau suteikė pranašumą prieš bendraamžius ieškant darbo. Taigi jis grįžo į Niujorko ligoninę kaip stažuotojas, o jo mentoriais tapo du to meto garsiausi ir įtakingiausi šalies chirurgai Robertas F. Weiras ir Williamas T. Bullis. Vėliau Coley’is dirbo Sužalotųjų ir neigaliųjų ligoninėje, dabar vadinamoje Specialiosios chirurgijos ligonine.
5. Dėl Listerio ir kitų gydytojų įgyvendintų patobulinimų chirurgai dabar galėjo praktikuoti gydymo meną mažiau baimindamiesi infekcijų, kurios tūkstantmečius lydėjo chirurgines procedūras.
 6. Gydytojas pacientę pirmą kartą apžiūrėjo 1890 m. spalio 1 d.
 7. Prie vėžio patologijos pažangos daug prisidėjo Rudolfas Virchowas – jis pradėjo tirti ląsteles mikroskopu, o tai leido sistemingiau diagnozuoti šią ligą.
 8. Išsamios informacijos apie Dashiell atvejį galima rasti knygoje: William B. Coley, *Contribution to the Knowledge of Sarcoma*, *Annals of Surgery*, 1891, 14:199–220.
 9. W. B. Coley, *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases*, *American Journal of the Medical Sciences*, 1893, 105:487–511.
 10. Iš Coley’io surinktų dokumentų sužinome, kad Steino sarkoma pirmą kartą pasireiškė 1880 m. kaip nedidelė dėmelė ant skruosto, o iš jos per ateinančius metus susiformavo navikas, kurį reikėjo operuoti. Netrukus navikas ataugo ir kitais metais vėl buvo pašalintas chirurginiu būdu. Kai Steinas po dvejų metų atvyko į Niujorko ligoninę, liga buvo dar kartą grįžusi, ir navikas priminė nedidelę vynuogių kekę. Būtent jį dr. Bullis operavo 1884 m. Po operacijos susidarė pūliuojanti žaizda, kurios nepavyko užgydyti persodinus odą ir į kurią galiausiai įsimetė infekcija. Literatūra: Coley, *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas*; William B. Coley, *A Preliminary Note on the Treatment of Inoperable Sarcoma by the Toxic Products of Erysipelas*, *Post-Graduate*, 1893, 8:278–286; W. B. Coley, *The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (The Mixed Toxins of the Streptococcus of Erysipelas and the Bacillus Prodigiosus)*, *Practitioner*, 1909, 83:589–613. Šaltiniai: Vėžio tyrimų institutas ir kiti.
 11. Ryšį tarp šios bakterijos ir rožės ligos nustatė vokiečių chirurgas Friedrichas Fehleisenas, kuris taip pat pirmasis aprašė, kaip bakterija atrodo per mikroskopą. Šaltinis: Friedrich Fehleisen, *Die Aetiologie des Erysipels* (Berlin: Theodor Fischer, 1883).

12. Kol nebuvo atrasti antibiotikai (tai įvyko po kelių dešimtmečių), vaistų nuo šios infekcijos nebuvo.
 13. Šventojo Antano liepsna vadinama ne tik rožė, bet ir kelios kitos ligos, įskaitant ergotizmą ir juostinę pūslelinę – jomis sergantys asmenys gali kreiptis į minėtą katalikų šventąjį išgydymo. Apie 1100 m. Prancūzijoje buvo įkurtas Romos katalikų bažnyčiai pavaldus Šventojo Antano ordinas, kuris rūpinosi ligoniais.
 14. Tais metais du atskirai dirbę mokslininkai – švedas ir geologas iš JAV – nustatė, kad visuotinę atšilimą gali sukelti dėl žmogaus veiklos į aplinką išskiriamas anglies dioksidas.
 15. Paryškinta autoriaus. Ši 1909 m. paskelbta mintis ir dar kelios kitos citatos paimtos iš Jeilio universiteto bibliotekoje saugomų Coley'io dokumentų (Helen Coley Nauts dokumentai MS 1785). Beje, ši mintis cituojama ir knygoje: Stephen Hall, *Commotion in the Blood*.
 16. Šaltinis: Anton Pavlovich Chekhov, *Letters of Anton Chekhov to His Family and Friends, with Biographical Sketch*, trans. Constance Garnett (New York: Macmillan, 1920).
 17. Ypač – vėžio remisija po karščiavimo, infekcijų, pasireiškiančių atskirai arba drauge. Literatūra: A. Deidier, *Dissertation Médicinal et Chirurgicale sur les Tumeurs* (Paris, 1725); U. Hobohm, *Fever and Cancer in Perspective*, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2001, 50:391–396; W. Busch, *Aus der Sitzung der Medicinischen Section vom 13 November 1867*, *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1868, 5:137; P. Bruns, *Die Heilwirkung des Erysipelas auf Geschwülste*, *Beiträge zur Klinische Chirurgie*, 1888, 3:443–446.
 18. Arthur M. Silverstein, *A History of Immunology*, 2nd ed. (Boston: Academic Press / Elsevier, 2009).
 19. William Boyd, *The Meaning of Spontaneous Regression*, *Journal of the Canadian Association of Radiologists*, 1957, 8:63; H. C. Nauts, *The Beneficial Effects of Bacterial Infections in Host Resistance to Cancer: End Results in 449 Cases*, Monograph 8 (New York: Cancer Research Institute, 1990).
 20. Ilana Löwy, *Experimental Systems and Clinical Practices: Tumor Immunology and Cancer Immunotherapy*, 1895–1980, *Journal of the History of Biology*, 1994, 27:403–435.
- Panašų eksperimentą 1868 m. atliko vokiečių mokslininkas W. Buschas – sarkoma sergančią moterį jis sąmoningai užkrėtė rožę sukeliančia bakterija *streptococcus pyogenes*. Po operacijos pacientė sveiko ligoninės lovoje, liūdnei pagarsėjusioje tuo, kad kiekvienas joje gulintis asmuo susirgdavo rože. Taigi šis užsikrėtimo atvejis niekuo neišsiskyrė, na, nebent tuo, kad Buschas pranešė, jog dėl infekcijos pacientės navikai sumažėjo. Nebuvo nurodyta, kodėl moteris po devynių dienų mirė

(dėl rožės ar kokios nors kitos priežasties), bet jos mirtis nenubraukė svarbiausio dalyko: sukelta infekcija turėjo dar neregėtą poveikį vėžiui. Vadinas, išmokus kontroliuoti infekciją galbūt pavyktų išgydyti ir piktybinę ligą.

21. Coley, *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas*; W. B. Coley, *The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins*, Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1910, 3(Surg Sect):1–48.
22. Informacija apie Zola atvejį paimta iš Vėžio tyrimų instituto archyvuose saugomų Coley'io dokumentų.
23. Zola gyveno Žemutiniame Istaide, Manhatane, jį, rizikuodama gyvybe, slaugė dukterėčia, kuri taip pat užsikrėtė rože.
24. William B. Coley, *Further Observations upon the Treatment of Malignant Tumors with the Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus, with a Report of 160 Cases*, Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1896, 7:157–162.
25. S. A. Hoption Cann, J. P. van Netten, and C. van Netten, *Dr. William Coley and Tumour Regression: A Place in History or in the Future*, *Postgraduate Medical Journal*, 2003, 79:672–680; Coley, *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas*.

Galimas daiktas, kad neaiškus Coley'io pasakojimo stilius padėjo pridengti daugybę mokslinių „nuodėmių“, įskaitant negebėjimą atkurti Fredo Steino patirtą remisiją, kurios trumpą aprašymą Coley'is rado tik ranka rašytoje Steino ligos istorijoje. Coley'is manė, kad problema galimai susijusi su tyrimams pasirenkamais pacientais, kurių sarkoma pernelyg išplitusi. Kita vertus, jis rašė: „[Liga negali būti] per daug [išplitusi], jeigu ieškome vaisto, kuris visam laikui išgydytų vėžį.“ Visgi neaiški ir subjektyvi Coley'io kalba šiuo atveju leidžia manyti, kad jis nematė laukiamų rezultatų.

Nepaisant visų įžvalgų, gydytojas neišvengė pradinės ir svarbiausios medicinos nuodėmės – teikti pirmenybę subjektyviems vertinimams, o ne faktams. Tačiau jis kažką aptiko ir tai žinojo bei buvo pasiryžęs „prisirišti prie stiebo“, kai tik bus nustatytas šios tyrimų krypties kursas. Galbūt tai ir yra ego atsveriantis genialumas – nepaisant sveiko proto argumentų, neprarasti atkaklumo. Šią nuostatą ne kartą girdėjau kalbėdamasis su mokslininkais. Moksle, kaip ir visur kitur, savo idėjų pervertinimas yra tiesiog puikybė, tačiau pasitikėjimas savimi ar bent jau tikėjimas savo prielaidų logiškumu ar empiriniu pagrįstumu net tada, kai duomenys skatina daryti nepopuliarias ar nepriimtinas išvadas, būtinas kiekvienam tiesos ieškotojui. Tikrąjį proveržį pasiekia tie, kurie vykdydami pirmuosius eksperimentus nepraranda ištvermės, nenusivilia ir kurių neatbaido nesėkmės. Tie, kurie drąsūs ir tvirtai įsitikinę. Bet ir jie galiausiai turi deramai vadovautis mokslo principais: atlikti objektyvius stebėjimus ir pateikti tinkamus duomenis. Coley'is to nepadarė. Visgi

pradiniai jo stebėjimai buvo įžvalgūs, tikslūs ir svarbūs. Jis matė spontanišką vėžio remisiją ir nelaikė jos stebuklu, bet nusprendė paaiškinti moksliskai, ir atkakliai vykdė tokiam moksliniam pagrindimui būtinus eksperimentus.

26. Tai buvo bakteriologų amžius – net ir tie, kurie savęs tokiais nelaikė, laisvai kirsdavo nematomą ir visiškai savavališkai nustatomą liniją, skiriančią tyrimus mikroskopu nuo tik per mikroskopo lęšį matomų gyvų organizmų tyrimų. Dėmesys ligai ir dėmesys bakterijoms pripažino toksinų svarbą tiek pacientui, tiek patogenui. Tyrimai mikroskopu atskleidė toksinų cheminę sudėtį ir kraujo elementų atsaką į toksinų poveikį. Žymiausi šios srities pionieriai buvo Lui Pasteras, Emilis fon Beringas, Ilja Mečnikovas, Paulius Erlichas ir Robertas Kochas. Skirtingi – kartais vieni kitiems prieštaraujantys, o kartais vieni kitus papildantys – požiūriai į bakterijas kaip į ligų sukėlėjus davė pradžią serologija vadinamai imunologijos sričiai – skystosios kraujo dalies, kuri lieka iš mėginio pro mikroskopines porcelianinio filtro poras pašalinus raudonuosius ir baltuosius kraujo kūnelius tyrimams. Imuninis atsakas vis dar buvo juodojoje dėžėje slypinti paslaptis, tačiau jau buvo žinoma, kad kai kurias ligas sukelia bakterijos, todėl nuo jų galima apsisaugoti skiepais. Buvo manoma, kad visa tai susiję su serumu – bespalviu skysčiu, kuris yra kraujo dalis.
27. B. Wiemann and C. O. Starnes, *Coley's Toxins, Tumor Necrosis Factor and Cancer Research: A Historical Perspective*, Pharmacology and Therapeutics, 1994, 64:529–564.
28. Hall, *Commotion*, p. 57.
29. Niujorko vėžio liginę įkūrė turtingi miestiečiai, sužinoję, kad užkietėjusiam rūkaliui prezidentui Ulisui S. Grantui diagnozuotas gerklės vėžys. Tai buvo pirmoji specializuota onkologinė liginė Jungtinėse Amerikos Valstijose ir antroji pasaulyje. Pradinė jos užduotis buvo padėti mirštantiesiems išeiti iš šio pasaulio kuo geresnėmis sąlygomis. Palatos, kurios buvo suprojektuotos pagal naujausius to meto oro srauto medicininės higienos standartus ir galėjo būti vėdinamos pacientų pagėdavimu, sulaukė net „New York Times“ apžvalgininko pagyrų, tačiau jos buvo kiek per daug stilingos, kad būtų praktiškos. Patalpos buvo apskritos, kad kampuose nesikauptų nešvarumai ir mikrobai, tačiau prireikus nebuvo galima jų pertverti, o gotikiniai prancūziško pilies stiliaus bokšteliai taip greitai aptriušo, kad iš tiesų ėmė panėšėti į senosios Europos karališkuosius dvarus. Galiausiai liginė persikėlė į patogesnę vietą, ir senąjį pastatą buvo numatyta nugriauti. Vis dėlto jis išliko ir tapo įžymia vieta bei daugelio milijonų dolerių vertės daugiabučių namu, pro kurio langus atsiveria nuostabūs Niujorko centrinio parko vaizdai. Šaltiniai: *Christopher Gray, Streetscapes/ Central Park West Between 105th and 106th Streets; In the 1880's, the Nation's First Cancer Hospital*, New York Times, December 28, 2003; New York City Landmarks Preservation Commission, Andrew S. Dolkart,

- and Matthew A. Postal, *Guide to New York City Landmarks*, 4th ed., ed. Matthew A. Postal (New York: John Wiley & Sons, 2009).
30. 1892 m. balandžio 21 d. Coley'is pradėjo leisti toksinus keturiasdešimties metų vyru, kurio nugaroje buvo neoperuotinas navikas. Buvo nustatyta, kad tai sarkoma, išplitusi į kirkšni. Po keturių savačių nuolatinių injekcijų pacientui pakilo karštis, ir jo organizmas pradėjo reaguoti panašiai kaip Zola. Coley'is aprašė šią reakciją su tokiu įkvėpimu, kokį gali patirti tik gamtos mylėtojas, pirmą kartą stebėdamas saulėlydį Didžiajame kanjone: „Nuo pat poveikio pradžios naviko pokyčiai atrodė tiesiog stebuklingi. Jis prarado blizgesį ir spalvą ir per dvidešimt keturias valandas akivaizdžiai sumažėjo. Antrą dieną susiformavo keletas ertmių, pro kurias išsiskyrė nekrozavę naviko audiniai. Dar po kelių dienų kirkšnies navikas, kuris pradėjus inokuliacijas buvo maždaug žąsies kiaušinio dydžio ir labai kietas, suiro, ir išsiskyrė nemažai naviko audinio. Per tris savaites nuo rožės pasireiškimo abu navikai visiškai išnyko.“ Visgi Coley'ui neteko ilgai džiaugtis rezultatais. Paciento navikai ir toliau augo, jam buvo skiriamos naujos injekcijos ir operacijos, kol praėjus pusketvirtų metų nuo gydymo pradžios jį įveikė pilve susiformavęs vėžys.
 31. Karščiavimo tema nusipelno atskiros skyriaus. Plačiai paplitęs antibiotikų vartojimas išgelbėjo daugybę gyvybių, kurias kitaip būtų nusinešusios įvairios infekcijos, todėl jie paprastai naudojami pooperacinėje aplinkoje, stengiantis slopinti tokius simptomus kaip karščiavimas. Visgi verta apsvarstyti, ar šis imuninio atsako aspektas nėra ne tik infekcijos simptomas bei šalutinis poveikis, tačiau pasižymi ir gydomuoju poveikiu, kurio nauda gali būti pamiršta. Įrodyta, kad karščiavimas padidina biocheminių reakcijų spartą ir pagreitina leukocitų proliferaciją, brenimą bei aktyvaciją. Be to, pranešama, kad karščiavimas gali malšinti skausmą. Ši pastraipa neatstoja išsamesnio minėtos temos nagrinėjimo, tačiau galbūt paskatins tolesnius tyrimus gilinantis į klausimą, ar tokią medžiagų apykaitos požiūriu brangią fiziologinę reakciją, kurią sukelia imuninė sistema, gyvūnų rūšys būtų išsaugojusios per evoliuciją, jeigu ji neduotų jokios naudos išgyvenimui.
 32. Garsus vokiečių gydytojas Friedrichas Fehleisenas, kuris tokias pat rožės bakterijų injekcijas atliko Viurburgo klinikoje, turėjo nutraukti šią praktiką dėl pacientų mirčių, be to, jis buvo priverstas atsisakyti prestižinių pareigų. Minėta informacija paskelbta knygoje „A Commotion in the Blood“, o autoriui Stephenui Hallui ją perdavė Otto Westphalas.
 33. W. B. Coley, *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas*.
 34. Biologinis terminas – „susilpnintos“.
 35. Tai buvo Pastero instituto bendradarbio, gydytojo H. Rogerio atlikti eksperimentai, aprašyti skambia prancūzų kalba, suteikiančia jo darbiui elegancijos. Šaltinis:

H. Roger, *Contribution à l'étude expérimentale du streptocoque de l'érysipèle*, Revue de Médecine, 1892, 12:929–956.

36. *S. pyogenes* ir *Serratia marcescens*. William B. Coley, *Treatment of Inoperable Malignant Tumors with the Toxines of Erysipelas and the Bacillus Prodigiosus*, Transactions of the American Surgical Association, 1894, 12:183–212.
37. Coley'is dar negalėjo suprasti imunologinio ir biocheminio savo sukurtų toksinų veikimo mechanizmų bei gydomojo poveikio, tačiau vėlesni tyrimai atskleidė, kad jis neturėjo nieko bendra su rožę sukeliančia bakterija. Visgi XX a. aštuntajame dešimtmetyje legendinio vėžio imunoterapeuto Lloyd Oldo atlikti eksperimentai parodė, kad kitos bakterijos, kurias taip pat naudojo Coley'is – *b. prodigiosus* – iš tiesų išskyrė endotoksinus, skatinančius makrofagus skleisti galingus imuninės sistemos signalų nešlius – citokinus, įskaitant interferoną (IF), interleukiną (IL) ir naviko nekrozės faktorių (TNF). Šaltinis: Boyce Rensberger, *Century-Old Cancer Treatment Reexamined*, Washington Post, September 18, 1985.

Kaip šie citokinai veikia naviką – dar viena paslaptis, nagrinėjama knygoje: Wiemann B., Starnes C. O., *Coley's Toxins, Tumor Necrosis Factor and Cancer Research: A Historical Perspective*, Pharmacology and Therapeutics, 1994, 64:529–564. Tolesniuose skyriuose matysime, kaip Oldas ir kiti mokslininkai toliau stengsis atskleisti šių molekulių paslaptis ir bandys jas nukreipti į kovą su įvairiomis ligomis, įskaitant ir vėžį. Kai kurios iš jų puikiai padėjo bandomiesiems gyvūnams, ir netrukus (greičiausiai pernešygos skubotai) jų aprašymas pasirodė leidinių „Newsweek“ ir „Time“ viršeliuose, kad galbūt tai ir yra stebuklingi vaistai nuo vėžio. Deja, žmonėms jų poveikis buvo stiprus, tačiau nevienodas – kartais gydomasis, kartais toksinis, o apskritai tariant – sunkiai suprantamas. Minėti citokinai išsamiau aprašyti tolesniuose skyriuose ir kai kurie iš jų dabar naujai tiriami, atsižvelgiant į proveržį vėžio gydymo srityje, nes gali būti svarbi sudėtinė terapijos dalis.

38. William B. Coley, *The Treatment of Inoperable Malignant Tumors with the Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus*, Medical Record, 1895, 47:65–70.
39. Coley'is susidūrė su didžiuliu pasipriešinimu, o daugelis sarkomos specialistų ir, apskritai, gydytojų stengėsi diskredituoti jo darbą. Jie nuėjo taip toli, kad netgi tvirtino, jog Coley'io pacientai iš tiesų nepasiekė remisijos, nes niekada nesirgo vėžiu – esą jiems buvo nustatyta neteisinga diagnozė. Kaip įprasta, neigimas buvo girdimas aiškiau negu teigimas. Tiesa, *Journal of the American Medical Association* redakcinė kolegija, kuri Coley'io viso gyvenimo darbą buvo paskelbusi nieko vertu, 1934 m. pakeitė savo nuomonę: „Atrodo, kad toksinai, pagaminti iš rožės ir bakterijų *prodigiosus* derinio, gali atlikti svarbų vaidmenį užkertant kelią piktybinių navikų recidyvavimui arba metastazavimui ar juos sulėtina, o kartais

- netgi gali išgydyti neoperuotinus ir neišgydomus navikus <...> Dėl šių priežasčių redakcinė kolegija iš rožės ir bakterijų *prodigiosus* pagamintus toksinus įtraukė į „naujų ir neoficialių“ vaistų sąrašą, tikėdamasi tuo palengvinti būsimus jų tyrimus.“ Ištrauka iš šaltinio: *Council on Pharmacy and Chemistry: Erysipelas and Prodigiosus Toxins* (Coley), editorial, Journal of the American Medical Association, 1934, 103:1067–1069.
40. B. J. Johnston and E. T. Novales, *Clinical Effect of Coley's Toxin. II. A SevenYear Study*, Cancer Chemotherapy Reports, 1962, 21:43–68.
 41. 1992 m. Didžiosios Britanijos žurnale „Nature“ buvo paskelbtas molekulių imunologo Charlie'io Starneso tyrimas, padėjęs naujai pažvelgti į Williamo Coley'io duomenis apie neoperuotina sarkoma sirgusius pacientus, kurie buvo gydomi tik Coley'io toksiniais. Starnesas nustatė, kad Coley'io pacientų atsako rodikliai buvo žymiai geresni palyginti su bet kokiais to meto bandymais gydyti vėžį kitomis priemonėmis. Maždaug 10 procentų Coley'io pacientų remisija tęsėsi dvidešimt metų, o kai kuriems dar ilgiau. Atsižvelgiant į tai, kad šie pacientai buvo laikomi beviltiškai sergančiais, ir į pasiektą visišką remisiją, toksinų vartojimo tyrimai atrodo perspektyvūs.
- Vadovaujantis daugumos šiuolaikinių vėžio tyrimų standartais, pagal kuriuos remisija reiškia, kad pacientui bent penkerius metus po gydymo nepasireiškia ligos požymiai, Coley'io rezultatai būtų dar įspūdingesni – penkerius metus po gydymo ligos požymiai nepasireiškė net septyniasdešimt trims iš 154, t. y. 47 proc., Coley'io gydytų sarkoma ir limfosarkoma sirgusių asmenų (Charlie O. Starnes, *Coley's Toxins in Perspective*, Nature, 1992, 357:11–12).
- Prireikė beveik šimto metų, kol fundamentalieji moksliniai tyrimai leistų paaiškinti tai, ką novatoriškas imunologas Lloydas Oldas pavadino „Coley'io fenomenu“ – jo atrastą Tantalo kančias primenančią skaistykłą, arba gamtos sukurtą mechanizmą, galintį išgelbėti milijonus gyvybių, kuriam pagrįsti ar tinkamai panaudoti Coley'is neturėjo priemonių. „Reikėjo geriau išmokti uždegimą ir imunitetą lemiančių ląstelių bei molekulių kalbą, – sakė Oldas, – kad Coley'io išlaisvintas jėgas būtų galima nuspėjamai nukreipti prieš navikų ląsteles.“
42. Savo knygoje „A Commotion in the Blood“ S. Hallas cituoja mintis, kurias Rašo medicinos koledžo bendradarbis Nicholasas Sennas išsakė savo kolegoms Amerikos medikų draugijos metiniame susitikime 1895 m.: „Neoperuotinos sarkomos ir karcinomos gydymas toksinų mišiniais, kurį rekomendavo ir taikė Coley'is, buvo nešališkai išbandytas Rašo medicinos koledžo chirurgijos klinikoje, ir iki šiol visi tokio gydymo rezultatai buvo nesėkmingi <...> Nors aš ir toliau naudosis toksinus beviltiškais atvejais, esu tikras, kad artimiausiu metu šio gydymo bus atsisakyta ir kad jis bus įtrauktas į ilgą sąrašą pasenusių medicinos priemonių, skirtingu metu

naudotų siekiant gydyti piktybinius navikus, kurių negalima radikalčiai pašalinti chirurginiu būdu.“

- Hallas taip pat cituoja teiginius, kuriuos Coley'is 1909 m. pateikė Londono Karališkosios medicinos draugijos Chirurgijos sekcijai atsakydamas į kritiką, kuri jau du dešimtmečius buvo nukreipta tiek į jo vaistus, tiek į asmenį: „Nė vienas žmogus, pamatęs tokius rezultatus, kokius mačiau aš, negalėtų prarasti tikėjimo šiuo metodu. Galimybės matyti, kaip beviltiškiems ligoniams, kenčiantiems nuo paskutinės neoperuotinos sarkomos stadijos, pradeda reikštis pagerėjimo požymiai, kaip jų navikai palaipsniui išnyksta, o pacientai grįžta į gyvenimą ir pasveiksta, pakako, kad mano entuziazmas neišblėstų. Tai, kad tokie nuostabūs rezultatai pasireiškė tik kai kuriems, o ne daugumai pacientų, neprivertė manęs atsisakyti šio gydymo metodo, o tik paskatino dar atkakliau stengtis jį patobulinti.“
43. Hopton Cann et al., *Dr William Coley and Tumour Regression*.
 44. Teoriškai toksinų terapija galėtų būti atgaivinta, tačiau dabar jie būtų įvardyti kaip „naujas“ gydymo metodas, todėl turėtų praeiti ilgą ir brangų FDA reikalaujamų klinikinių tyrimų procesą nesitikint garantuoto vaistų, kurių sudėties negalima užpatentuoti, patvirtinimo.
 45. Hall, *Commotion*, p. 116.
 46. Monografijoje „Creating Two Preeminent Institutions: The Legacy of Bessie Dashiell“ paminėta, kad tą pasiekti dar kartą padėjo Rockefellerių pinigai. Įvyko filantropinis konfliktas tarp Coley'io prašymo suteikti finansavimą Memorialinei ligoninei ir esamos Johno D. Rockefellerio paramos jo vardu pavadintam bei netoliese įsikūrusiam Rokfelerio institutui, kuris buvo pastatytas 1901 m. – po to, kai jaunas Johnas jaunesnysis paragino tėvą sukurti ką nors panašaus į Europoje veikiančias išpūdingas Pastero ir Kocho laboratorijas. Rockefellerio moksliniai konsultantai neįžvelgė didelės pažangos, padarytos Coley'iui dirbant su „žmogiškąja medžiaga“. Jo sekretorius Rokfelerio institute Jeromas D. Greenas sutiko, kad reikia nutraukti paramą Memorialinei ligoninei, tad užuot finansavęs ją tiesiogiai, Johnas jaunesnysis pradėjo išrašinėti Coley'iui čekius.
 47. Citata iš Helenos Coley Nauts laiško, saugomų Vėžio tyrimų instituto Coley'io archyve, kuriuos nagrinėjo šio instituto mokslinis autorius Mattas Tontonozas.
 48. Kas galėjo nutikti kitu atveju? Kas būtų, jeigu Corneliuso Rhoadso vadovaujamas Memorialinis Sloano Ketteringo vėžio tyrimų centras nebūtų atmetęs Coley'io kreipimųsi ir jo dukters laiško, o „didžiausios pasaulyje onkologinės ligoninės“ išteklių būtų skirti klinikiniam Coley'io bakterinių toksinų (imunoterapinių) metodų įvertinimui? Sunku pasakyti. Į klausimą, kas lėmė „stebuklingus“ Coley'io pacientų išgyjimo atvejus, medicina 1950 m. galėjo atsakyti ne ką daugiau, negu pats Coley'is 1890 m. Imuninė sistema vis dar buvo paslaptis. Vėžys vis dar buvo

priešas, kurį reikėjo pulti ir naikinti ginklais, sukurtais vadovaujantis kariniu mentalitetu. Imunoterapija – metodas, kai kovai su vėžiu pasitelkiama imuninė sistema, o ne bandoma sunaikinti navikus tiesiogiai, nuodais – buvo patraukli idėja, tačiau net Coley'is jos neišplėtojo toliau nei Roadsas. Visi tikėjosi, kad Paulas Ehrlichas pasiūlys stebuklingus vaistus, kurie sunaikins priešą nepakenkdami šeiminiui. Niekas neieškojo paprasto natūralios organizmo gynybinės sistemos stimulatoriaus – sistemos, kuri buvo beveik visiškai nepažįstama Coley'io laikais ir apie kurią buvo nedaug žinoma net 1950 m. Įsivaizduoti tokių imuninės patikros taškų kaip CTLA-4 arba PD-1 / PD-L1 buvo tiesiog neįmanoma, nes jie buvo nematomi.

TRČIAS SKYRIUS. VILTIES ŽIBURĖLIAI

1. Mintis, kad kovojant su vėžiu būtų galima manipuluoti imunine sistema, Vakarų medicinoje kilo XIX a. viduryje, kai vokiečių patologas Rudolfas Virchowas aprašė per mikroskopą apžiūrėtą naviko gabalėlį, į kurį buvo įsikverbusios žmogaus imuninės sistemos ląstelės. Tai reiškė, kad imuninė sistema puolė naviką.
2. Tokių biologinių elementų pavadinimai sudaromi nuolat, kartais dar nesulaukus, kol mokslininkai iš tiesų supras, ką nori įvardyti – dėl to vėliau minėti pavadinimai gali tapti nepagrįstai sudėtingi. Pavyzdžiui, medžiaga, kuri dalyvauja kraujotakoje, tačiau nėra kraujo ląstelės, vadinama limfa. Ją sudaro baltieji kraujo kūneliai ir skystis. Taigi šiame skystyje esančios B ir T ląstelės buvo pavadintos limfinėmis ląstelėmis arba, pagal graikišką žodžio „ląstelės“ šaknį – limfocitais. Dabar taip vadinamos įgytos imuninės sistemos ląstelės – B ir T ląstelės.
3. Vakcinos naudojamos jau nuo tada, kai Edwardas Jenneris pirmą kartą pademonstravo, kad imuninė sistema gali mokytis ir įsiminti. Skiepijimas saugiai supažindina organizmą su ligos sukėlėjų baltymais, su kuriais šis nebuvo anksčiau susidūręs, ir taip susiformuoja imunitetas. Vakcinų veikimo mechanizmui suprasti prireikė keleto kartų, tačiau net XVIII amžiuje buvo aišku, kad kraujyje yra kažkas, kas praėjus kelioms savaitėms po skiepų geba įsiminti, atpažinti ir užpulti konkrečios ligos sukėlėjus. Šie atskiri cheminiai kūneliai kovojo su svetimais baltymais, todėl buvo pavadinti antikūnais.
4. Biologai žinojo, kad šios B ląstelės nesusidaro kraujyje. Jos iš kažkur ateina, o prieš patekdamos į kraujotaką bręsta kitoje vietoje. Tokia vieta pirmiausiai buvo nustatyta paukščiams, o tik vėliau – žmonėms. Paukščių kaulai tuščiaviduriai, todėl jų baltieji kraujo kūneliai bręsta maišo formos organe, kuris keistai vadinamas „Fabriciaus bursa“. Taigi B ląstelės yra bursos ląstelės.

5. Trys milijardai gali atrodyti daug, bet tik tol, kol suprantate, kad norint būti visiškai pasirengus atremti kiekvieną įsibrovėlį, reikia 100 milijonų skirtingų „skonių“ antikūnų, kuriuos pagamina 100 milijonų skirtingų B ląstelių. Tai reiškia, kad kai B ląstelė atsitiktinai atranda jos antigeną atitinkantį įsibrovėlį – bakteriją arba virusą – į kovą gali stoti tik maždaug penkiasdešimt kitų tokį patį antikūną turinčių B ląstelių.
6. David Masopust, Vaiva Vezys, E. John Wherry, and Rafi Ahmed, *A Brief History of CD8 T Cells*, European Journal of Immunology, 2007, 37:S103–110.
7. J. F. Miller, *Discovering the Origins of Immunological Competence*, Annual Review of Immunology, 1999, 17:1–17.
8. Vėliau bus aptiktas ir trečiasis T ląstelių tipas, kurį galima palyginti su varžybų teisėju, reguliuojančiu imuninį atsaką ir pučiančiu švilpuką, kad sustabdytų žaidimą ir užtikrintų nenutrūkstamą padėties kontrolę, nes prarasti kontrolę T ląstelių pasaulyje būtų labai pavojinga. Šios T ląstelės vadinamos reguliavimo T ląstelėmis.
9. Šioje ekosistemoje citokinai perduoda informaciją tarp skirtingų imuninės sistemos ląstelių (žr. ankstesnę diskusiją apie makrofagus). Lyg norint dar labiau supainioti terminiją, citokinai, kaip klasė, kurį laiką buvo vadinami 1 arba 2 tipo interleukinais. Dabar jie taip bevevadinami, tačiau naujieji pavadinimai vis dar klaidžioja kažkur netoliese, o kai kurie citokinai ir toliau vadinami interleukinais su atitinkamais numeriais. Bet iš tiesų visi jie yra citokinai.
10. Burnet Macfarlane, *Cancer—A Biological Approach*, British Medical Journal, 1957, 1:841.
11. L. Thomas, *On Immunosurveillance in Human Cancer*, Yale Journal of Biology and Medicine, 1982, 55:329–333.
12. Tai gali tikti senovinėje literatūroje aprašytam keistam pacientui, kuris po kurio laiko grįžo pas faraono Džoserio gydytoją Imhotepą. Eberso papiruse, kuris priskiriamas gydytojui Imhotepui ir datuojamas 2 500 m. pr. Kr., gydant naviką rekomenduojama uždėti karštą kompresą, o po to padaryti pjūvį – toks gydymas sukelia infekciją. Taigi kai kas spėja, kad šios priemonės kartkartėmis galėjo sukelti imuninį atsaką, panašų į tą, kurio liudytojas buvo Williamas Coley'is. Šaltinis: *The Papyrus Ebers: The Greatest Egyptian Medical Document*, trans. B. Ebbell (London: Oxford University Press, 1937).
13. XIII a. Europos šaltiniai aprašo panašų nutikimą klajojančio vienuolio vardu Peregrine Laziosi gyvenime. Jis daug keliavo, skelbė tikėjimą ir gelbėjo nusidėjėlius. Nenuostabu, kad jam dažnai skaudėdavo kojas – tokia jau keliaujančio vienuolio dalia. Visgi vienu metu Peregrinas atkreipė dėmesį, jog vienos kojos blauzda patinusi, ir tinimas vis didėja. Netrukus iš jo blauzdikaulio pradėjo formotis darinys. Peregrinas kreipėsi į gydytojus, ir šie nutarė, kad tai piktybinis navikas, kurį

- galima įveikti tik amputavus koją. Kaip ir daugelis pacientų, Peregrinas išklause gydytojų patarimų ir nusprendė jų nepaisyti. Jis ir toliau keliavo, o sarkoma vis augo. Galiausiai navikas praplėšė odą, ir į žaizdą pateko infekcija. „Žaizda taip siaubingai dvokė, kad niekas negalėjo šalia jo išsėdėti“ (Jackson R. *Saint Peregrine, OSM—the patron saint of cancer patients*, CMAJ, 1974, 111). Tačiau po kurio laiko karštis nukrito, ir navikai ėmė pastebimai nykti. Po kelių šimtmečių Vatikanas kanonizavo Laziosi – paskelbė jį šventuoju Peregrinu ir sergančiųjų vėžiu globėju. Tačiau ten, kur popiežius pamatė stebuklą, kiti įžvelgė galimą gydymo metodą.
14. Ne tikrasis šio asmens vardas.
 15. D'Angelo ligos istorijoje įrašyta, kad tai įvyko 1957 m. Į Veteranų ligoninę jis grįžo po penkių mėnesių kaip Marley vauduoklis ir išgąsdintiems gydytojams patvirtino, kad jaučiasi gerai. D'Angelo nemirė – priešingai, atrodė atsigavęs. Vyras priaugo dvidešimt svarų. Jis dirbo. Jis galėjo papasakoti savo istoriją, bet nepajėgė jos paaiškinti. Tai buvo taip nuostabu, kad galima pavadinti stebuklu. Vis dėlto jo gydytojai ir toliau buvo įsitikinę, kad pacientas greit mirs. Kartais vėžys auga, nenaikindamas gyvybiškai svarbių organų ir veikdamas labiau kaip parazitas, nei kaip liga. Taip jis gali elgtis ne vienus metus, kol galiausiai išplinta tiek, kad tampa mirtinas. Taigi D'Angelo gydytojai manė, kad tik laiko klausimas, kada tai įvyks. Prabėgo vieni metai, paskui kiti. Kai D'Angelo grįžo po trejų metų su nauju dariniu už ausies, gydytojai nusprendė, kad buvo teisūs – statistika pasitvirtino. Jie nutarė, kad darinys, be abejo, yra tas pats metastazavęs vėžys. Tikriausiai vėžys pripildė visą kūną, o dabar bando išsiveržti net į išorę ir jau matomas plika akimi. Šį kartą gydytojai net nesivargino atverti arba pašalinti darinio. D'Angelo buvo dar kartą išsiųstas namo numirti. Ir vėl liko gyvas.
 16. Steven A. Rosenberg, John Barry, *The Transformed Cell* (New York: Putnam, 1992).
 17. Būdamas chirurgas, jis žinojo apie vieną atvejį, kai vėžys, rodos, akimirksniu, susiformavo pacientui, kuriam imuninė sistema buvo nuslopinta persodinus donoro inkstą, nors šiam metų metus nepasireiškė jokių ligos požymių. Vos nustojus slopinti imuninę sistemą recipientas įveikė vėžį. Bet šiuo atveju buvo kitaip.
 18. Mūsų kūnai „nuolat kovoja dėl išlikimo ir <....> yra nuolat puolami tokių įsibrovėlių, kaip virusai ir bakterijos“, kuriuos imuninės sistemos ląstelės paprastai atpažįsta kaip svetimus ir sunaikina. Šaltinis: Rosenberg, *Transformed Cell*, p. 18.
 19. Staigus jo karjeros šuolis iš rezidento į vyriausiojo chirurgo pareigas suerzino kai kuriuos bendradarbius, kurie sarkastiškai ėmė jį vadinti „stebuklingu berniuku“ ar netgi „Stivu Stebuklėliu“ – Rosenbergui tai netiko ir nepatiko, nes jis jau buvo trisdešimt ketverių metų amžiaus, turėjo šeimą ir du vaikus.
 20. Įskaitant daktarą Donaldą Mortoną, kuris dirbo Nacionaliniame vėžio institute prieš pat Rosenbergui atvykstant.

21. Jis žinojo apie Coley'io tyrimus bei jo toksinus ir nors nelabai domėjosi šiuo metodu, tai padarė kiti šiuolaikiniai imuniteto tyrinėtojai, kuriuos Rosenbergas, be abejo, gerbė. Tarp jų galima paminėti dr. Lloydą Oldą, atradusį medžiagą, kurią išskiria imuninės ląstelės ir kurią jis laikė toksinų veikimo mechanizmo dalimi (t. y. citokiną, pavadintą „naviko nekrozės faktoriumi“, arba TNF).
22. *Bacillus Calmette-Guérin*, arba BCG – tai vakcina nuo tuberkuliozės, patvirtinta kaip imunoterapinis vaistas šlapimo pūslės vėžiui gydyti.
23. Tai buvo Rosenbergo pareiškimas, beje, ne toks subjektyvus, kaip gali pasirodyti. Jis atkreipė dėmesį, kad dalis mokslininko darbo yra rūšiuoti mokslinėje literatūroje pasitaikančius triukšmo signalus (Rosenberg, *Transformed Cell*).
24. Šis metodas buvo pasirinktas remiantis anglų mokslininko M. O. Symeso darbais ir diskusijomis su draugu Davidu Sachs.
25. Rosenbergas ją įvardijo kaip Lindą Karpaulis.
26. Francis W. Ruscetti, Doris A. Morgan, and Robert C. Gallo, *Selective In Vitro Growth of T Lymphocytes from Normal Human Bone Marrows*, Science, 1976, 193:1007–1008.
27. Naviko ląstelių biologijos laboratorija, Nacionalinis vėžio institutas, Nacionaliniai sveikatos institutai, Betesda, Merilandas.
28. Vėliau Rosenbergas rašys: „Praėjus dešimčiai mėnesių po Gallo straipsnio pasirodymo, Dartmuto buvęs Kendallas Smithas, kuris jau buvo beveik tapęs IL-2 ekspertu, ir jo kolega, neseniai mokslų daktaro laipsnį apsigynęs Steve'as Gillis, žurnale „Nature“ paskelbė straipsnį <...> apie IL-2 naudojimą pelių T ląstelėms auginti.“
29. Keli kiti tyrėjai taip pat atrado arba aprašė medžiagą, kuri galėjo būti laikoma interferonu, tačiau publikacija teisingai priskirta šiai grupei: A. Isaacs and J. Lindenmann, *Virus Interference. I. The Interferon*, Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 1957, 147: 258–267.
30. Cheminės informacijos nešliai – tai hormonų giminaičiai. Pastarieji greitai ir lengvai peržengia kraujo bei smegenų barjerą ir suaktyvina ląstelių pokyčius, kurie priklauso nuo konkretaus citokino. XX a. septintąją ir aštuntąją dešimtmečiais atradus dar daugiau tokių imuninės sistemos informacijos nešlių, kurie, be kita ko, sukelia uždegimą, staiga atsидaro daugybė naujų cheminių pavadinimų ir raidėmis žymimų santrumpų. Jų buvo tiek daug, kad visa grupė imta vadinti „leukošlamštu“. Dar daugiau sumaišties sukėlė vienoje konferencijoje kelių jaunų imunologų priimtas sprendimas pamėginti supaprastinti nomenklatūrą visus imuninius hormonus pavadinant 1-ojo arba 2-ojo tipo „interleukinais“ (atsižvelgiant į pagrindinį audinių suderinamumo kompleksą (MHC) – chromosomų sritį, apimančią sudėtingą, specifinį ir unikalų su antigenų sąveika susijusių genų išsidėstymą). Nors šis sprendimas neprisigijo, sumaištis padaugėjo. Šiuo metu visa tokių informacijos nešlių klasė vadinama citokinais.

31. Įskaitant mintis apie ląstelių „bendravimą“ ir tai, kaip signalai perduodami iš ląstės išorės į vidų, iš receptorių į branduolį, kurias galima rasti Jameso Darnello, Iano Kerro, George Starko ir kitų mokslininkų darbuose. Praėjus dešimčiai metų po tariamo „penicilino nuo vėžio“ atradimo buvo nustatyta, kad alfa ir beta interferonas atlieka svarbų vaidmenį perduodant imuninės sistemos signalus ir ją (o drauge ir T ląsteles) sužadinant. Interferono „nesėkmė“ lėmė neteisingas jo supratimas – tokie atvejai, kaip ir daugelis melagingų istorijų, daug lengviau įsimenami ir sunkiau atskiriami nuo tiesos. Tiesa ta, kad šiuo metu interferonas yra patvirtinta gydymo priemonė nuo kelių žmonių ligų, įskaitant plaukuotųjų ląstelių leukemiją, piktybinę melanomą, hepatitą, lytinių organų karpas ir kt., ir kad jis nesiliauja stebėtinę mokslininkus.
32. Natūralaus IL-2 šis rodiklis beveik dvigubai didesnis negu rekombinantinių formų.
33. Trumpas nukrypimas: klasikiniai XIX a. eksperimentai, padėję sukurti teoriją apie tai, jog paveldimus bruožus perduoda atskiri genai, nemažai susiję su tuo, kad Gregorui Mendeliui vienuolyne nebuvo leidžiama vesti graužikų, tad garsiuosius eksperimentus jis atliko su žirniais. Žirnių spalvą ir glotnų arba apvalų paviršių koduojantys genai atsidūrė atskirose chromosomose, tad stebėdamas šiuos požymius Mendelis ir suformulavo garsiąją hipotezę.
34. Greta išskirtinės karjeros, susijusios su vėžio tyrimais, daktaro DeVita'os biografiroje minima, kad jo sūnui Tedui buvo diagnozuota aplastinė anemija ir kad jis yra 1976 m. sukurtą televizijos filmo „Berniukas plastikiniame burbulė“ (*The Boy in the Plastic Bubble*), kuriame vaidino Johnas Travolta, veikėjo prototipas.
35. Rosenbergo straipsniui pasirodžius žurnale *New England Journal of Medicine*, šis šalutinis poveikis buvo plačiau paaiškintas Amerikos medikų draugijos žurnale. Iš dešimties stebimųjų grupei priklausančių pacientų net aštuoni pateko į intensyviosios terapijos skyrių. Dėl šalutinio poveikio pacientų kraujagyslės tapdavo nesandarios, organizme imdavo sparčiai kauptis skysčiai, ir ligoniai per labai trumpą laiką siaubingai ištindavo. Be to, jiems pasireiškė pavojingai didelis karščiavimas, šaltkrėtis, nepaprastai sumažėjęs trombocitų skaičius ir įvairios kitos bėdos. Sprendžiant šias problemas, kurias sukėlė pačios Motinos Gamtos sukurtas cheminių signalų perdavimo mechanizmas ir mūsų natūrali imuninė gynyba, teko pasitelkti širdies kateterius, kraujo perpylimus, antibiotikus ir daugybę kitų pagalbinių medicinos priemonių.
36. Rosenberg, *Transformed Cell*, p. 332.
37. Tolesni Nacionalinio vėžio instituto finansuoti IL-2 klinikiniai tyrimai, vykdyti keliolikoje medicinos įstaigų visoje šalyje, nepakartojo Rosenbergo sėkmės. Neabejojama, kad Rosenbergas iš tiesų pasiekė rezultatus, kuriuos liudija jo dokumentai, o keli buvę jo kolegos, su kuriais kalbėjaisi, apibūdino mokslininką kaip

aukščiausių etikos standartų besilaikantį asmenį. Visgi tai, kad kitiems gydytojams gydant pacientus nepavyko pakartoti sėkmingų Rosenbergo rezultatų, daugelį onkologų, net ir palaikančių imunoterapijos metodus, paskatino nebesirinkti IL-2 terapijos. Keli iš jų man sakė, jog pacientui būtų naudingiausia siekti, kad jį gydytų pats Rosenbergas.

38. Dr. Jeddas Wolchokas iš Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio tyrimų centro ši metodą trumpai apibūdino taip: „Pirmiausia reikia nustatyti pakitusią molekulę – tą, kuri skatina vėžio ląstelę atlikti labiausiai atpažįstamą ir organizmui žalingą veiksmą, t. y. tiesiog nepalaujamai dalytis. Po to turite tam sutrukdyti – sukelti trumpąjį jungimą, užblokuoti ir priversti ląstelę liautis.“ Ko gera, pirmasis tokių aptiktų „priešų“ pavyzdys yra lėtinei mieloleukemijai būdingos Filadelfijos chromosomos. Dar vienas pavyzdys – BRAF mutacija, susidaranti sergant melanoma.
39. Vašingtono universitete dirbantis dr. Philipas Greenbergas skatino konceptualią šios terapijos pažangą ir pirmasis įrodė, kad ji gali išgydyti pelių vėžį. Kitąmet Rosenbergo laboratorija pradėjo dirbti su T ląstelėmis, kurios atsiskiria nuo kraujo ir įsiskverbia į naviką (į naviką įsiskverbiantiais limfocitais), be to, jo laboratorija netrukus prisidėjo prie CAR ląstelės kūrimo.
40. T ląstelėms auginti Rosenbergas naudojo IL-2 ir įrodė, kad stiprus T ląstelių armijos sužadinimas ir labai didelis į kovą mestas šių ląstelių skaičius kai kuriems pacientams gali sunaikinti vėžį.
41. Tai skamba panašiai kaip pavadinimai keturių kūno skysčių tipų, kuriais vadovavosi viduramžių medicina, arba devynioliktojo amžiaus vitalistų įsitikinimas, kad gyvos būtybės turi eterinę gyvenimo kibirkštį.
42. Su virusais susijusių vėžio rūšių ypatumai panašūs į genų pokyčių sukeltą vėžį. Pats virusas nesukelia vėžio, tačiau jis perprogramuoja ląstelės DNR taip, kad vėžiui išsivystyti reikėtų mažiau naujų mutacijų. Tai nelyginant lošimo automatas, kuriame virusas arba tam tikros genetinės sąlygos yra dvi vyšnios vienoje cilindro plokštelėje. Taigi tikimybė, kad šiame automate iškris trys vyšnios, daug didesnė nei įprastame lošimų automata.

KETVIRTAS SKYRIUS.

„EUREKA“ IŠ TEKSASO

1. Kalbėdamas apie išvykimą iš Aliso miesto, Allisonas tvirtino, kad šis mažas miestelis jam patiko ir jis buvo laimingas, tačiau (čia mokslininkas atsiduso, suprasdamas, kad gali „prašauti“) jis nenorėjo būti panašus į jokių kitų iš ten kilusių vyrų. Alisas buvo taškelis vietiniame žemėlapyje už valandos kelio į vakarus nuo Korpus

Kristi (jeigu paskubėsite, gal net galite jį pasiekti per keturiasdešimt penkias minutes). Tai netoli karinių oro pajėgų bazės įsikūręs mažas Teksaso miestelis su daug gerų žmonių, gerų ūkių, gero auklėjimo, gerų darbo vietų bei daugeliu kitų gerų dalykų. Minėtoje karinėje bazėje Allisono tėvas pelnė skrydžio chirurgo ženklelį kaip atsargos kariškis, o vėliau tapo vietiniu gydytoju. Pats jis buvo kilęs iš Waco, kur jo tėvams priklausė avalynės parduotuvė. Taigi persikeldamas į Alisą jis žengė didelį žingsnį. Jimas norėjo žengti kitą tokį žingsnį. Jis suprato, kad nebus ten laimingas. Būsimasis mokslininkas augo mažame miestelyje, kurį mylėjo – taip mylėti vietą ir žmones gali tik tas, kuris pats yra iš ten kilęs. Jis pažinojo miestelio gyventojus taip gerai, kaip tik ką nors gali pažinti miestelio berniukas. Taigi jis tvirtino nenorėjęs būti toks, kaip visi vaikai.

Tai nereiškia, kad jie blogi. Panašiai jis mėgo futbolą, bet jo nežaidė, jam patiko mažo miestelio atmosfera, tačiau jis nenorėjo visiškai į ją pasinerti. Allisonas buvo skaitytojas ir mąstytojas. Jis buvo smalsus ir jau šiek tiek pažino save arba, tiksliau tariant, suvokė savo potencialą. Allisonų šeimos garažas tapo laboratorija, miškas – vieta išbandyti savo gamybos sprogmenis su juodais milteliais, o tvenkinyje jis prisigaudydavo varliagyvių, kuriuos vėliau skrozdavo. Pasikalbėję su daugeliu žymių mokslininkų prie alaus bokalo sužinosite, kad vaikystėje sprogmenis gaminosi beveik kiekvienas iš jų – tai įprastas jaunojo mokslininko užsiėmimas. Ką darysi, jeigu dėl to Allisonas tapo konservatyvaus ir kaimiško Teksaso keistuo-liu. Be to, šeimoje iš viso augo trys berniukai, ir vyresnieji kompensavo jaunylis keistumus. Tėtis taip pat palaikė būsimojo mokslininko norą lankyti sustiprintus biologijos kursus, kuriuos siūlė Teksaso universitetas, užuot vyresnėse klasėse sėdėjęs pamokose, per kurias net nebuvo minima evoliucija. Kitais metais Jimui sukako šešiolika, jis baigė mokyklą ir patraukė laimės ieškoti. Ostinas tuo metu buvo puiki scena keistuoliams vietiniams menininkams, be to, šiame mieste veikė puikus universitetas. Jaunasis mokslininkas naudojosi Ostino privalumais, kol galiausiai suprato, kad Berklis visokeriopa didesnis ir šaunesnis.

2. Tai buvo pakilimo metai, kai nedidelis universiteto miestelis dar buvo atviras ir tik pradėjo virsti keista kaubojų valstybės sostine.
3. Žinoma, Jimas Allisonas nebuvo vienintelis, juk tai buvo Ostino pakilimo dienos. Iki to laiko, kai kūdikių bumo kartos atstovai baigė vidurinę, tai buvo tik nedidelis universiteto miestelis. Mažesnis už tokius didmiesčius kaip San Fransiskas, kuris dar alsavo XX a. septintojo dešimtmečio gėlių vaikų dvasia, atkirstas nuo jūros ir pačioje Teksaso širdyje įsikūręs Ostinas išsaugojo savitumą: išliko pakankamai teksasietiškas, kad čia būtų šokamas tustepas, pakankamai hipiškas, kad jame tvyrotų marihuanos suktinių kvapas, ir pakankamai arti universiteto, kad iš čia nuolat lietuši į ateitį žvelgiančių šviesaus proto jaunuolių mintys. Daugelis

- Ostino gyventojų nebenorėjo važiuoti į didesnius pakrantės miestus arba į Dalasą ar Hjustoną. Visko buvo galima rasti tiesiog Ostine, į kurį savo gamyklas buvo neseniai perkėlusios tokios įmonės kaip „Texas Instruments“, „Motorola“ ir IBM.
- Miestui nepakenkė ir tai, kad amžius, suteikiantis teisę balsuoti ir įsigyti alkoholinių gėrimų, buvo sumažintas iki aštuoniolikos metų, o naktinės pasilinksminimo įstaigos galėjo veikti iki antros valandos nakties. Taigi jau turintys politinių teisių ir teisėtai apgirtę paaugliai galėjo iki išnaktų klajoti po kaubojų valstybės sostinę, o kad jiems nebūtų nuobodu, netruko atsirasti ir muzikantų. Tai reiškė, kad kiekviena vieta, kurioje buvo prekiaujama alumi ir kurioje buvo pakankamai vietos baro kėdei pastatyti, tapo muzikos klubu.
4. „Buvau baigęs biochemijos specialybę, taigi dirbau su asparaginaze – fermentu, kuris padeda iš plazmos pašalinti asparaginą, reikalingą vystyti daugeliui leukemijų. Vėžinės ląstelės negali pačios jo sintetinti. Šis fermentas vis dar naudojamas norint pasiekti leukemija sergančių vaikų remisiją, tačiau iki galo nė vieno neišgydo. Visgi pelių leukemiją jis įveikdavo. Stengiausi padaryti jį veiksmingesnį, tad ėmiau domėtis imunologija. Pasirinkau studijų kursą, kuris mane sudomino ir sužavėjo. Galiausiai vieną dieną šiuo fermentu man pavyko išgydyti pelių leukemiją.“
 5. Įšvirkštas pelėms fermentas suskaidė vėžinėms ląstelėms reikalingus „degalus“. Dėl to leukemija ėmė „badauti“, ir pelių vėžinės ląstelės mirė. Po to šias ląsteles, kaip ir visas kitas negyvas organizmo ląsteles, sudorojo įgytos imuninės sistemos „šiukšlininkai“ makrofagai. Allisonas norėjo suprasti, kaip iš tiesų veikia visas šis mechanizmas.
 6. Allisono balse buvo šiek tiek girdimos provincijos gyventojo intonacijos ir jis šiek tiek labiau pabrėždavo paskutinį sakinio žodį. Atrodė, kad jis niekur neskuba, tačiau pabaigęs sakinį tuoj pat pereidavo prie kito. „Man pasisekė, kad dirbau viename iš nedaugelio universitetų, nesusijusių su medicinos mokykla, kuri nepripažino imunologijos“, – pasakojo Allisonas. Nors jis buvo baigęs biochemijos studijas, šis tyrimas įžiebė mokslininko susidomėjimą kitu biologijos aspektu – imunine sistema, o vienas iš Ostino universitetą baigusių dėstytojų, Jimas Mandy'is, pasiūlė studijų kursą. Allisonas pasinaudojo šia proga ir buvo „tiesiog sužavėtas“. Jo dėstytojas kalbėjo apie naujai atrastas T ląsteles. „Jis mokė atradimo, – tęsė Allisonas. – Jis galėjo skaityti paskaitą ir po kelių valandų savo kabinete pasakyti jums, kad nelabai tiki, jog tai tiesa. Jis buvo tikras antikūnų žmogus.“ Allisono dėstytoją ir daugelį kitų imunologijos specialistų trikdė tai, jog T ląstelės, rodos, pernelyg skyrėsi nuo B ląstelių, kad būtų tos pačios imuninės sistemos dalis.
- B ląstelės tiesiogiai nežudė ligos sukėlėjų – jos gamino antikūnus, kurie žymėjo ligą, kad įgyta imuninė sistema galėtų vėliau stoti su ja į kovą. Daugelį metų imunologija žinojo tik šį mechanizmą ir stengėsi kuo geriau jį paaiškinti. „Tačiau štai buvo

atrastos T ląstelės, ir žmonės ėmė kalbėti: „Šios ląstelės veikia kitaip – jos tiesiogiai žudo užkrėstas ląsteles“, – kalbėjo Allisonas. Atrodė, kad T ląstelėms nėra vietos B ląstelių veikimą atskleidžiančiame paveiksle. Evoliucija linkusi į konservatyvumą – ji vėl ir vėl pasitelkia tuos pačius biologinius procesus, juos perkurdama ir remdamasi jau turima biologija, o ne pradėdama nuo nulio. Tai reiškia, kad net ir sudėtinga imuninė sistema greičiausiai turi bendras šaknis ir naudojami panašiais mechanizmais. Buvo tiesiog neįsivaizduojama, kad gamta būtų sukūrusi dvi visiškai skirtingas sistemas, kurios tame pačiame organizme atliktų panašų darbą. „Bet koku atveju jis to mokė, o vėliau eidavau į kabinetą su juo pasikalbėti ir klausdavau: „Daktare Mandy, kodėl netikite, kad T ląstelės žudo užkrėstas ląsteles?“ Jis atsakydavo: „Na, nežinau, bet man tai atrodo pernelyg keista. O jūs taip nemanote?“ Panašiai atrodytų, jeigu mūsų inkstai toksinus iš kraujo šalintų visiškai skirtingais ir tarpusavyje nesusijusiais būdais. Allisonui tai irgi atrodė keista, bet gerąją prasmę. Jis norėjo tai „patikrinti“ ir daugiau apie tai sužinoti. „Tai buvo nuostabūs laikai mokslui, – prisiminė mokslininkas. – Imunologija visai menkai pažįstama sritis. Turiu galvoje, kad visi žinojo, jog turime imuninę sistemą, nes buvo sukurti skiepai. Tačiau niekas nieko išsamiau apie nieką nežinojo.“ Taip vienintelėje Ostino imunologijos klasėje Allisonas pasiekė lubas – jis nebeturėjo kur augti.

7. Makrofagai ir dendritinės ląstelės (kurias biologai vadina tiesiog „antigenus išreikšiančiomis ląstelėmis“, arba APC) veikia kaip gyvas stendas, kuriame skelbiami naujai laimėti loterijos numeriai, atitinkantys unikalius ligos antigenus. Kiekviena iš milijardų įgytos imuninės sistemos ląstelių gimdama su savimi atsineša vis kitokį „loterijos bilietą“. Anksčiau ar vėliau šie bilietai laimi: B ląstelė arba T ląstelė atsitiktinai aptinka sutampantį antigeną ir ima daugintis, kol pagimdo ištisą klonų armiją. Kiekvienas šių klonų turi tą patį laimėjusį bilietą, kuris kviečia stoti į kovą su liga. Taip staiga suaktyvinamas imuninis atsakas.
8. „Šiek tiek nusivyliau, – prisiminė Allisonas. Jis tikėjosi rasiąs „aukšto lygio“ mokslo įstaigą, kurioje galėtų toliau gilintis į imunologiją. – O dabar vėl užsiiminėjau biochemija, gryninau baltymus, vykdžiau jų sekoskaitą ir dariau kitus panašius dalykus. Vyresni kolegos tiesiog pavedė man atlikti šitą juodą darbą, o visa kita jie vadino modelių kūrimu. Jie sakydavo maždaug taip: „Nemąstyk, nekurk modelių, tiesiog dirbk!“ Taigi tariau sau: jeigu tai vadinama mokslu, verčiau grįšiu į Ostiną. Tačiau tuo metu gyvenau San Diege. Buvau vedęs ir porą naktų per savaitę su grupe grojau kantri bei Vakarų stiliaus muziką. Gana neblogai leidau laiką. Ar pamenate grupę „Spanky and Our Gang“, kuri traukė „Norėčiau tave pažinti“ ir panašias melodijas? Grojau su grupe, kuri syki „apšildė“ jų koncertą, ir sėdėjau prie vieno stalo su pačiu Spanky’iu McFarlane’u.“ Ilgaplaukis mokslų daktaras su lūpine armonikėle buvo šaunus vaikiną, lengvai radęs vietą muzikos pasaulyje.

„Na, grojau vietoje, vadinamoje „Stingray“. Mūsų grupė ten grojo. Ji vadinosi „Clay Blaker“ – Teksaso honkitonko muzikos grupė. Dar dirbau dieną, o mano grupės draugai – ne. Daugiau niekas grupėje neturėjo darbo... Tiesiog linksminausi ir tai šen, tai ten truputį pagrodavau. Mes su grupės draugais gerai pažinome vieni kitus. Be to, per juos susipažinau su kitais žmonėmis. Grojau lūpine armonikėle ir buvau gana mėgstamas populiarijančių dainininkų, kurie norėdavo groti gyvos muzikos koncertuose. Vadinamojoje Šiaurinėje apygardoje mūsų grupė greitai išgarsėjo. Tai vyko Ensinitase, Kalifornijoje. Man teko pamatyti tą gyvenimo pusę, su kuria šiek tiek susidūriau ir augdamas Alise, kaip jau minėjau. Turiu galvoje, tai buvo gana šiurkštus ir netvarkingas gyvenimas.“

Tuo metu Jimas buvo vedęs, dirbo septynias dienas per savaitę ir, kaip visada, daug grojo. „Mes grojome kiekvieną antradienio vakarą ir daug penktadienio vakarų, o kai kada ir kitomis dienomis. Kartais buvo keista lūpine armonikėle groti kantri ir vakarų stiliaus muziką. Žmonės nesupranta, kad ta Kalifornijos dalis gana muzikiška. Čia nuolat kildavo muštynės. Paprastai jos prasidėdavo dėl to, kad vienas kaubojus šokdamas tustepą per plačiai įsisukdavo ir atsitrenkdavo į kitą, o tas tardavo: „Baik!“ Tada vaikinai taip šokdavo, pamenate? Po kiek laiko tai pasikartodavo. Dar nepamirškite alaus ir minios...“

Pamenu, ten buvo jaunuolis vardu Lutheris, nuolat lankydavęsis mūsų koncertuose. Mums jis labai patiko. Jis buvo tiesiog stambus, smagus vaikinys, mėgęs audringai šokti. Šiame klube buvo ir keletas kitų vaikinų, kurie girdėjo mus grojant kitame klube, tad ir vėl atėjo mūsų pasiklausti. Jie buvo lyg kokia gauja.

Tą naktį vienas iš jų tris ar keturis kartus per naktį atsitrenkė į Lutherį. Suprantate, Lutheris buvo visų draugas. Buvau ant scenos ir mačiau dar vieną vaikiną, kuris įsitraukė į susistumdymą... Jis atrodė tikras galvažudys, beje, iš tiesų kurį laiką buvo sėdėjęs kalėjime už arklių vagystę. Bet dabar jis buvo čia, be to, buvo susilaužęs ranką, ir ši buvo sugipsuota. Taigi jis priėjo prie to vyruko, kuris trenkė Lutheriui, ir taip žiebė jam tuo gipsu, kad šis išsitiesė pasilikas. O aš grojau, suprantate? Vyrukas nuo smūgio tiesiog pakilo į orą ir trenkėsi į grindis, o aš šokau jam iš kelio, įsivaizduojate? Tada tas kitas užšoko ant scenos – atmosfera klube dabar priminė vesterną. Tariau: „Ei, neišjaušk!“ Vaikinys, kuris tįsojo ant grindų ir kurį gana gerai pažinojau, vis kartojo: „Mėšlas! Mėšlas!“ Na, ir panašiai. Buvo labai smagu.“

Vieną vakarą Allisonas įsitrynė į kito muzikanto vakarėlį ir, tiesą sakant, visiškai jį sužlugdė, nes visas galiausiai baigėsi vakarėliu, surengtu kito muzikanto – Willie'o Nelsono – naujojo albumo „Red Headed Stranger“ išleidimo proga. Dėl to Willie'į Nelsoną ir dalį jo grupės į gyvo garso honkitonko koncertą teko atgabenti apšiurusiu raudonu Jimo mikroautobusu VW, o vėliau ir parvežti juos į viešbutį.

Po daugelio metų Allisonas pakartojo Willie'io lūpinės armonikėlės muzikanto šlovę – jis subūrė imunologų grupę, kurią pavadino „Checkpoints“ (išvertus – imuninės patikros taškai) ir kuri tikrai neblogai groja.

9. „Jeigu pamatydavau ką nors įdomaus, susirasdavau keletą straipsnių, kurie būdavo paminėti tokioje medžiagoje, nusikopijuodavau juos ir nešdavausi namo.

Tuo metu gyvenau Ostine. Mano žmona dirbo Ostine, o aš ten gyvenau ir kasdien važinėdavau po keturiasdešimt penkias mylias į Smitvilį ir atgal. Galiausiai nesėkmingai vystytame būsto statybų komplekse mes nusipirkome namą su aštuoniolika akrų (apie 8 ha) žemės. Laboratorija buvo įsikūrusi valstybiniame parke. Ją supo miškai. Taigi įsigijau nuosavybę miške, maždaug už pusantros mylios nuo savo darbovietės, nes turėjau motociklą, be to, kartais per mišką traukdavau pėsčiomis. Į Ostiną grįždavau tik savaitgaliais pasilinksinti.“

Allisonas jau nebeturėjo laiko koncertams – jis buvo pernelyg užsiėmęs, tačiau vis tiek sugėbėdavo „pagauti“ Willie'į Nelsoną ar Jerry'į Jeffą Walkerį prie tokių klubų kaip „Armadillo Worldwide“ ar „Soap Creek Saloon“.

10. Netrukus po to, kai Allisonas prisijungė prie mokslininkų komandos, MD Andersono vėžio centro vadovas atsisakė iš pareigų. „Atėjo naujas vyrukas, kuris nelabai žinojo, kas mes esame.“

11. Tuo metu buvo įrodyta, kad egzistuoja svarbus pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (MHC) apribojimas. Tai reiškia, kad nors T ląstelės tiesiogiai neatpažįsta antigeno, jos jį atpažįsta šių MHC molekulių kontekste. MHC molekulės atitinka kitokį baltymų išsidėstymą, kuris gali būti palygintas su kraujo grupe, nes mes jau gimstame turėdami vieną ar kitą genetiškai nulemtą MHC variantą. Skirtingų žmonių MHC nevienodas, tačiau visos to paties organizmo ląstelės priklauso tai pačiai MHC grupei. MHC kompleksas yra tarsi priklausymo genčiai ženklas ar parašas kiekvienos ląstelės paviršiuje – paprastas, bet efektyvus veiksnys, leidžiantis imuninei sistemai tapti geresnei ganytojai ir stebėti, kas mūsų organizme priklauso „bandai“, o kas įsibrovėlis. (Būtent šis donoro ir recipiento rodiklis turi sutapti, kad nebūtų atmesti persodinti audiniai arba kaulų čiulpai.) Smitvilio laboratorijoje Allisonas tyrė MHC molekules ir atliko su jomis eksperimentus, be to, jis lyg apsisėtas sekė imunologijos žurnaluose skelbiamas naujoves. Mokslininkas suprato, kad MHC yra svarbus šio paslaptingo T ląstelių receptoriaus veikimo veiksnys, į kurį kiti tyrėjai, rodos, nekreipė dėmesio.

Jis manė, kad tai kitokio tipo molekulė negu T ląstelių receptoriaus, todėl siekdamas ją aptikti paruošė kitokį eksperimentą.

12. Surasti tai buvo lyg ieškoti kalendros petražolių lauke, ir dar tamsoje.
13. Žmonės ieškojo imunoglobulino grandinių, kurias sudarė T ląstelės.
14. Įskaitant nesubrendusius timocitus.

15. Nors eksperimento duomenys atrodė esą patikimi, tai nebuvo absoliutus įrodymas, kad Allisonas pagaliau atrado Šventąjį Gralį. Jo eksperimentas buvo tik eksperimentas, davęs tam tikrus rezultatus, o pats Allisonas buvo ne toks įžymus, kad kilus abejonų galėtų pasiremti savo autoritetu. „Niekas tuo netikėjo, nes buvau tik kažkoks vaikinys iš Smitvilio Teksase, suprantate?“ Allisonas aiškiai pabrėžė, kad nors jo eksperimentas buvo sėkmingas, jis „nieko neįrodė <...> mokslas retai ką nors įrodo, jei apskritai įrodo, tačiau geras mokslas gali pateikti gerų duomenų, o geri duomenys leidžia pagrįsti gerus teiginius“.
16. Akademiniai darbai pateikiami standartiniu, „sausu“ formatu, kuris leidžia duomenims byloti patiems už save. Tik straipsnio pabaigoje esančioje aptarimo skylyje autoriai gali asmeniškiau ir ne taip tiksliai kalbėti apie kitas išvadas, kurias galbūt galima padaryti iš pateiktų duomenų. Allisono straipsnis *Clonotypic Antigen of T-Cells (T ląstelių klonogeninis antigenas)* atitiko šį formatą. Tekstas buvo sausas, paremtas faktais ir nepretenzingas – rezultatai jame buvo aiškinami visiškai neminint „T ląstelės receptorių“. Tai buvo padaryta tik aptarimo skylyje.
17. Kaip ir Davisas, Tonegawa nuo XX a. aštuntojo dešimtmečio vidurio dirbo imunologijos genetikos srityje. Šis mokslininkas pirmasis nustatė B ląstelėse esantį geną, leidžiantį joms pagaminti milijonus skirtingų antikūnų variantų, kurie atitiktų milžinišką patogenų įvairovę – šio tikslo siekė ir Davisas.
18. Chien et al., *A Third Type of Murine T-cell Receptor Gene*, Nature, 1984, 312:31–35; Saito et al., *A Third Rearranged and Expressed Gene in a Clone of Cytotoxic T Lymphocytes*, Nature, 1984, 312:36–40.
19. Vėliau Davisas žurnalo „Stanford Medicine“ žurnalistui atskleis, kad „Nature“ redaktorius pakvietė jį papasakoti, koks nepatenkintas Tonegawa buvo įvykus „dieviškam teisingumui“, tačiau Davisas tvirtino, kad jo konkurentas iš Masačusetso technologijos instituto net sutriuškintas neprarado didybės.
20. Apie tai Allisonas svajojo dar būdamas vaikas. Ar tai susiję su jo motinos likimu? Nors Jimas sako, kad ne, visko gali būti. Galbūt viskas, ką mes darome, vienaip ar kitaip susiję su motina. Jeigu kas nors ką nors ir žino, nereiškia, kad tuo vadovaujasi. Visgi tiesa ta, kad tai, ką Allisonas patyrė būdamas aštuonerių ar dešimties metų, paliko jame gilią žymę. O gal jam net nebuvo aštuonerių ar dešimties? Kai pradėdote kalbėti apie savo mamą ir tėtį, galiausiai viskas jūsų galvoje susimaišo. Jis žinojo tik tiek, kad mama mirė, nors ir nesuprato, kokia liga įveikė jo mamą arba kaip su ja kovoti. Ligos pavadinimą jis sužinojo vėliau, bet ir tada niekas negalėjo pasakyti, kaip ją įveikti, taigi Allisonas pagalvojo: „Mėšlas. Turiu kažką su tuo daryti.“
21. Pateisinti savo darbą penkiasdešimties geriausių pasaulio mokslininkų akivaizdoje nebuvo smagi išvyka – net dabar prisiminus tuos vizitus, kurie vykdavo sekundės

- tikslumu, Allisonui darosi negera. „Buvo nekas, – prisiminė mokslininkas. – Kartais visą naktį prieš tai neišeidavau iš vonios kambario.“ Visgi šios kančios atsipirko – Allisonas pagaliau gavo visus reikiamus išteklius, kad galėtų atsidėti darbui.
22. „Tai nebuvo mano idėja, – patikslino Allisonas. – Ją pirmieji suformulavo toks Ronas Schwartzas iš Nacionalinio sveikatos instituto ir neseniai mokslų daktaru tapęs laboratorijos specialistas Markas Jenkinsas. Jie įrodė, kad norint „įjungti“ T ląstelę nepakanka tik paties antigeno receptoriaus. Tai taip pat atskleidė padidėjusį deselektyvumą.“ Šaltinis: Mark K. Jenkins and Ronald H. Schwartz, *Antigen Presentation by Chemically Modified Splenocytes Induces Antigen-Specific T Cell Unresponsiveness In Vitro and In Vivo*, Journal of Experimental Medicine, 1987, 165:302–319.
 23. Allisonas tai matė savo akimis, o Nacionaliniame sveikatos institute atlikti eksperimentai tai patvirtino. Jis daugelį metų skyrė didžiausiam ir sudėtingiausiam biologiniam galvosūkiui išspręsti, o ši nauja atrasta detalė ir jį, ir visus kitus biologus privertė pertvarkyti visą dėlionę. Pasak Allisono, dėl to pasidarė tik „įdomiau“.
 24. „Tą galėjo padaryti tik tam tikros ląstelės. Vėliau paaiškėjo, kad tai buvo dendritinės ląstelės – už šį atradimą Ralphas Steinmanas (kurio laboratorijoje dirbo jaunasis Ira Mellmanas) prieš kelerius metus gavo Nobelio premiją. Taigi nemažai nuveikėme parodydami, iš kur jos atsidaro, tačiau negalėjome parodyti, ką jos darė.“
 25. „Bet koku atveju tada ėmiau gilintis į derinimo bei sužadavimo idėją, ir pavyko atrasti antrąjį signalą. Į šį darbą įsitraukė visa laboratorija, ir mes išsakėme mintį, kad tai C_28 . Turiu omenyje, kad šią molekulę tyrinėjo daugybė žmonių. Taip, tai buvo visa mokslininkų grupė – Jeffas Ledbetteris, Peteris Lindsley'us, Craigas Thompsonas ir dar keletas. Iš šio dalyko, pavadinto C_28 , jie sukūrė atomą, kuris iš dalies suaktyvindavo T ląsteles. Daug mokslinių veikalų buvo parašyta apie tai, kaip jis veiktų žmones, tačiau taip ir nepavyko atsakyti į klausimą dėl antrojo būtino signalo. Sakau „iš dalies“ todėl, kad tai sunku padaryti su žmogaus ląstelėmis, nes žmonės jų turi nedaug. Taip, viena priežastis ta, kad žmonės neturi daug nesubrendusių T ląstelių. Mes susiduriame su daugybe įvairiausių infekcijų, taigi dauguma mūsų kraujo ląstelių nuolat ieško, ką čia nuveikus. Matėme tai anksčiau su pelėmis.“
 26. „Vaikinas vardu Jeffas Ledbetteris iš tiesų ilgą laiką tyrinėjo [šią molekulę] kartu su Craigu Thompsonu ir Carlu June'u, Peteriu Linsingu ir kitais“, – aiškino Allisonas. Kelios priežastys paskatino Allisoną manyti, kad tai gali būti dar vienas kostiumliacinis signalas.
 27. Allisono eksperimentai buvo sėkmingi. „Taigi, buvo oficialiai patvirtina, kad reikia duoti antrą signalą, – pasakojo mokslininkas. Atrodė, kad taip ir yra. Jis paskelbė straipsnį. – Buvau tikrai laimingas. Dirbau su tuo maždaug trejus metus ir gal-

- vojau, kad viskas juda lėtai.“ Bet Allisonas buvo mokslininkas. Mintys apie CD₂8 paskatino jį apmąstyti unikalią vėžio problemą. T ląstelės vėžio nepuolė. Dauguma mokslininkų spėjo, kad taip yra todėl, jog vėžio ląstelė yra sava organizmo ląstelė, t. y. pernelyg panaši į normalias ląsteles, kad imuninė sistema ją atpažintų. Visgi Allisonas dabar manė kitaip. Be to, tuo metu jis vykdė fundamentalius tyrimus gerai finansuojamoje vėžio laboratorijoje. „Pamaniau, kad jei naviko ląstelėse nėra šių [CD₂8] molekulių, galbūt todėl organizmo imuninė sistema jų ir nepastebi, net jeigu jos turi devynias galybes antigenų. Imuninė sistema jų nemato, nes šios ląstelės negali duoti to antro signalo.“
28. „Taigi, tai buvo mokslinis straipsnis, tačiau visą tą laiką, kai klonavome pelės CD₂8, nebuvo nustatę šios molekulės. Kiti mokslininkai jau buvo tai padarę ir netgi ją klonavę, bet tik žmogaus. Mes klonavome pelės T ląstelę, ištyrėme ją ir pademonstravome, kad CD₂8 ir yra ši kostimuliuojanti molekulė.“
29. Signalinių baltymų tuo pačiu metu yra ir ląstelės viduje, ir išorėje – jie kyšo pro ląstelės membraną lyg lysvėje pasodintos morkos. Išorinė tokio baltymo dalis sąveikauja su išoriniu pasauliu ir gauna signalą. Šis signalas per baltymą prasiskverbia pro membraną ir patenka į ląstelės viduje esančią signalinės molekulės dalį, kur vyksta visas veiksmas – kaip reakcija į signalą inicijuojama genų ekspresija. Taigi Allisonas ir Krummelis genų banke aptiko molekulę, kurios išorinė dalis (morkos lapai) buvo „85 proc. identiška“ išorinei signalinei CD₂8 daliai. Ši „giminystė“ galėjo būti atsitiktinė, tačiau Allisonas spėjo, kad galbūt tai reiškia, jog du signaliniai baltymai yra evoliuciškai glaudžiai susiję ir atlieka panašias funkcijas. „Visus dalykus anksčiau ar vėliau susieju su evoliucija“, – prisipažino mokslininkas.
30. „Taigi, šis vaikiną, Chipas Holsteinas, buvo ją klonavęs, – pasakojo Allisonas, – ir mokslininkai galėjo ją tirti toliau. Nežinojau, ką ši molekulė daro, tik mačiau, kad jos nebuvo suaktyvintose nesubrendusiose T ląstelėse.“
31. „CTLA-4 atrado vyrukas iš Prancūzijos, Pierre’as Goldsteinas – jis dar kartą atliko subtraktyviąją hibridizaciją ieškodamas dalykų, kuriuos ekspresuoja tik T ląstelės. Jis paėmė T ląsteles, pašalino iš jų B ląstelėse randamą RNR ir pažiūrėjo, kas liko. Ketvirtas likęs dalykas buvo CTLA-4, arba citotoksinis su T limfocitu susijęs antigeno baltymas Nr. 4. Štai kaip šis pavadinimas atsirado, nors jis ir neatitiko esmės, nes galiausiai paaiškėjo kad ši molekulė yra visose T ląstelėse, ne tik T ląstelėse žudikėse. Ji yra ir ląstelėse pagalbininkėse. Kiekvienoje suaktyvintoje T ląstelėje. Visgi pavadinimas CTLA-4 man patinka.“ Beje, ši molekulė kartais dar vadinama CD₁₅₂.
32. Linsley et al., *Coexpression and Functional Cooperation of CTLA-4 and CD₂8 on Activated T Lymphocytes*, Journal of Experimental Medicine, 1992, 176:1595–1604.

33. Krummelis sukonstravo tokį modelį, kuris leido „paspausti abu pedalus“, ir išbandė jį su gyvūnais. Tada, lyg koks nepatyręs vairuotojas, ėmė ir tuo pat metu paspaudė akceleratorių ir stabdį – CD-28 ir CTLA-4. Bandymuose su gyvūnais demonstruodamas, kad įmanoma sužadinti ir nuslopinti T ląstelės atsaką, kaip jis prognozavo skaičiuoklėje, sukurtoje pritaikius labai ankstyvą „Excel“ versiją, jis iš tikrųjų suko į pradžių – į tai, ko ieškojo ir ką įtarė. „Jimas tuo metu buvo tikras mano mokytojas, – prisiminė Krummelis. – Manau, kad jis išmokė mane padaryti pirmąją injekciją pelei.“ Krummelis pasakė, kad Allisono požiūrį į jo pasirinktus jaunos mokslų daktarus galima apibūdinti taip: „Pasitikėk savo instinktais. Bandyk.“ Arba, kitaip tariant: „Bala nematė, bandyk!“ Dirbdamas dėstytoju Kalifornijos universiteto San Fransiske patologijos laboratorijoje, Krummelis bando įskiepyti tą dvasią savo studentams. „Dar nieko neišmaniau, bet man jau buvo leidžiama švirkšti antikūnus pelėms“, – pasakojo mokslininkas, su pagarba atsiliepdamas apie to meto Berklio universiteto kultūrą ir ypač Allisono laboratoriją, nes įsitikinimas moksle dažnai nesuderinamas su nešališkais tyrimais.
34. Tuo metu buvo tikima, kad T ląstelė duoda komandą „Ugnis!“, taip paskatindama imuninį atsaką. Dabar manoma, kad įgytos imuninės sistemos ląstelės makrofagai – didelės, nuolat alkanos šiukšlininkės, kurios surenka organizmo atliekas – padeda reguliuoti imuninį atsaką talkinamos citokinų. Šiuo metu taip pat jau aišku, kad būtent reguliavimo T ląstelės, apie kurias atradus CTLA-4 dar nebuvo žinoma, tiesiogiai ekspresuoja CTLA-4, todėl atlieka svarbų vaidmenį slopinant suaktyvintas T ląsteles.
35. „Jeffas Bluestone’as, kuris tuo metu dirbo Čikagos universitete, savarankiškai darė tą patį“, – teigė Allisonas. Bluestone’as buvo imunologas (dabar jis yra Parkerio vėžio imunoterapijos instituto generalinis direktorius), o jo laboratorija bandė panaudoti šį naujai atrastą imuninės sistemos stabdį tam, kad būtų išvengta transplantuotų organų atmetimo reakcijos ir autoimuninių ligų – buvo visuotinai pripažįstama, jog šios problemos ir yra imunologijos tyrimų uždavinys. Dauguma vėžio specialistų ir imunologų manė, kad vėžys neturi nieko bendra su imunine sistema. Kita vertus, Allisonas tada buvo imunologija susidomėjęs biochemikas, jis išstudijavo visą vėžio imunoterapijos istoriją, tačiau nebuvo įsigilinęs į vėžio imunoterapiją tikinčių ir netikinčių mokslininkų kovas tiek, kad suprastų atsitiktinai įžengęs į teritoriją, kurioje verda arši kova. Kitas jo eksperimentų etapas buvo labiau ginčytinas.
36. Net tada, kai jo žvilgsnis buvo nukreiptas į priešais besidriekiantį kelią – T ląstelių mokslą, ši mintis visada keliavo keleivio sėdynėje. Allisonas kartais tai apibūdina Jerry’io Jeffo Walkerio dainos žodžiais apie kaubojų, kurio viena akis žvelgia į kelią, o kita – į šalia jojančią merginą. Net ir vairuodamas jis visada pasuka į kėlkraštį, jeigu pastebi progą užmesti meškerę.

37. Allisonas jau buvo susidūręs su vėžiu. Jis matė šią ligą dar būdamas vaikas, nors tada dar jos taip niekas nevadino. Tuo metu žodžio „vėžys“ buvo stengiamasi neminėti, lyg tai būtų koks keiksmazodis ar gėdingas dalykas. Tačiau net ir nekalbėdamas apie vėžį Jimas galėjo jį matyti. Jis buvo pastebimas motinos akyse, taip pat iš to, kad suknelės tiesiog kabojo ant jos kūno, o moteris tylomis slėpė savo išsekimą už priverstinių šypsenų. Šeima gyveno Teksase, kur daugelis augino galvijus, avėjo ilgaaulius batus, apsupti aukštų kaktusų ir klausydamiesi šeimyninių istorijų apie Chisholmo taką. Tikri teksasiečiai, kaubojai ir raiteliai, nesiskundžia net tada, kai liga progresuoja, o blyški oda rausta nudeginta spindulinės terapijos – vienintelio tuo metu mokslui žinomo būdo pristabdyti ligą. Tai tęsėsi tris vasaras – padėtis vis blogėjo, nors niekas apie tai nekalbėdavo. Jimas iki šiol atmena vieną vasaros dieną, kai kažkas iš suaugusiųjų jį susirado ir liepė skubiai grįžti namo. Praėjus penkiems dešimtmečiams jis vis dar jaučia, kaip motinos ranka silpsta jo rankoje ir jos gyvybė gęsta – siaubinga akimirka, kurią atsiminus Jimo akyse iki šiol tvenkiasi ašaros. Galbūt šis darbas, ši atkakli galvoje įstrigusi mintis, susijusi su motina? Galbūt viskas, ką darome, vienaip ar kitaip susiję su mama.

„Nežinojau, kas jai yra, tiesiog supratau, kad ji serga. Niekas nekalbėjo apie vėžį, niekas mano šeimoje neminėjo šio žodžio, todėl nežinojau, kas jai yra. Tada nežinojau, kas yra vėžys. Tiesiog mačiau, kad mama serga. Vieną dieną ruošiausi eiti su draugais į baseiną, ir staiga kažkas išbėgo iš namo ir pasakė: „Niekur neik. Grįžk atgal ir pabūk su mama.“

Dar ir tada nesupratau, kas vyksta. Laikiau ją už rankos tą akimirką, kai ji mirė. Nežinojau, kas darosi, tiesiog supratau, kad mamos nebėra. Į vieną paveikslą viską sujungiau vėliau, nes tada buvau tiesiog per mažas. Vis dėl to tai nedavė man ramybės.“ Alisas buvo nedidelis miestelis, o Allisonų šeima buvo įsikūrusi jo pakraštyje. Jie gyveno praktiškai prie pat miestelio ribos, tačiau išorėje. Mamos mirtis tiesiog išstūmė jį iš miesto. Vaikas daug laiko praleido vaikščiodamas, nežinodamas, kur eina, spardydamas grumstus ir versdamas kojas judėti, kad nors trumpam negalvotų apie tai, kas nutiko. Taip jis rado gyvenvietę.

Visiškai atsitiktinai jis pateko į nykstantį vaiduoklišką miestelį miške. Jis brovėsi pro medžius, tiesiog stengdamasis negalvoti, ir staiga atitoko pamatęs, kur atsidūrė. Kažkas ten buvo. Čia, ant šlapių lapų kilimo, tarp šiurpių apsamanojusių sienų, kurias stebėjo tik drėgnos griūvančių namų akys ir nelaimingų anapilin išėjusių ūkininkų šmėklos, Jimas Allisonas svajojo apie didesnius dalykus. Genetika, aplinka – mokslo požiūriu tai svarbios vėžio priežastys, o mokslui svarbu viskas. Tačiau asmeniniu požiūriu tai nieko nekeitė. Vėžys tiesiog buvo, nesvarbu, supratote jį ar ne. Štai jūs čia, ir štai jūs nebėra, panašiai kaip vaiduokliškas miestas ir jo gyventojai galiausiai virto dulkėmis. Tas pats likimas ištiko ir Jimo motiną. Vėliau

PASTABOS

- ši liga, tiksliau, prostatos vėžys, pasiglemžė vyresnįjį jo brolių, o kai neilgai trukus tą pačią diagnozę išgirdo ir Jimas, jis tiesiog pasakė: „Po galais, pjaukite jį lauk.“
38. Tiesą sakant, tai pavyko įgyvendinti 2011 m. FDA patvirtinto vaisto prekinis pavadinimas buvo „Yervoy“, o visas gydymo kursas pacientams kainavo 120 000 JAV dol.
39. Laikinojoje patentinėje paraiškoje nurodytas ir Allisonas, ir Krummelis. Į ją taip pat įtraukta neseniai daktaro laipsnį apgynusi bendradarbė Dana Leach.
40. Dabar – Geiselio medicinos mokykla.
41. Šios pelės buvo genetiškai modifikuotos – jų imunoglobulino (tam tikro antikūno baltymo) genai buvo pakeisti žmogaus imunoglobulino genais. Dėl to pelių imunitetas atsakas į svetimą baltymą (šiuo atveju žmogaus CTLA-4 receptorių) generavo antikūnus, sudarytus iš baltymų, kurie žmogaus organizmui neatrodė svetimi, taigi juos buvo galima perkelti žmonėms, nesužadinus prieš juos imuninio atsako.

PENKTAS SKYRIUS.

TRYŠ „P“

1. Svarbu pabrėžti, kad Allisonas nuolat kalba apie kitų laboratorijos darbuotojų indėlį, kuris neretai esminis. Jis aiškiai įvardijo dr. Matthew Krummelį ir dar aiškiau pabrėžė tą faktą, kad daktaras Jeffas Bluestone'as, kuris iš Čikagos universiteto jau buvo parėjęs į Kalifornijos universitetą San Fransiske, tuo pačiu metu atrado, jog CTLA-4 buvo slopinimo signalas, t. y. ne imuninės sistemos akceleratorius, bet stabdis. Už šį darbą Bluestone'as sulaukė nuolatinio ir viešo pripažinimo, tačiau kadangi jis, užuot pabandęs jį pasitelkęs antikūną užblokuoti ir išbandyti kovoje su vėžiu, pritaikė jį tolesniems imuninio atsako slopinimo tyrimams, jo vardas nėra plačiai siejamas su vėžio gydymo proveržiu. Šiuo metu Bluestone'as yra Parkerio imuninės vėžio terapijos instituto prezidentas ir generalinis direktorius – eidamas šis pareigas jis yra tūkstančių po visą pasaulį išsibarsčiusių vėžio mokslininkų ir tyrėjų veiklos finansavimo bei koordinavimo centre.
2. 2011 m. „The New York Times“ paskelbtame nekrologe minimas esminis dr. Oldo indėlis kuriant vėžio gydymo metodą, „dar vadinamą bioterapija“.
3. Jis ne tik buvo Coley'io sekėjas, kurį asmeniškai rėmė Coley'io duktė, bet ir palaikė draugiškus santykius su vėžio tyrimų šulais iš Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro, kuriame vadovavo laboratorijai ir Williamo E. Snee vėžio imunologijos katedrai.
4. Neretai girdėsite, kad jis vadinamas „navikų imunologijos tėvu“. Oldas ne tik suformulavo mintį, kad vėžys turi unikalios molekulinis „ID žymenis“ (antigenus), kurie gali jį paversti unikaliu imuninio atsako taikiniu, bet ir prisidėjo prie tokių

svarbių imunologijos pasiekimų, kaip Coley'io toksinų „teisėto įpėdinio“ atradimas – bakterinis vėžio gydymas. Jo pastangomis Kalmeto-Gereno lazdelių vakcina, arba BCG, tapo vienu iš pirmųjų FDA patvirtintų imunoterapinių vaistų, kuris iki šiol laikomas veiksmingu kovojant su kai kuriomis šlapimo pūslės vėžio formomis. Oldas tikėjo imuninės sistemos bei vėžio sąveika ir išlaikė šią tyrimų sritį gyvą tamsiausiomis jos dienomis. Jis buvo nepaprastai išsilavinęs žmogus, koncertinio lygio smuikininkas, patyręs imunologas, perėmęs Williamo Coley'io fakelą. Be to, jis buvo dr. Coley'io dukters įsteigto Vėžio tyrimų instituto mokslo bei medicinos direktorius ir ėjo šias pareigas daugiau nei keturiasdešimt metų. Taigi remiantis jo reputacija ir keliasdešimčia interviu dr. Oldas buvo laikomas šiek tiek Osleriu, šiek tiek Huxley'iu ir visų mentoriumi. Deja, būdamas septyniasdešimt aštuonerių metų 2011 m. Oldas mirė nuo prostatos vėžio. Mirtis jį ištiko prieš pat pirmojo imuninės patikros taškų inhibitoriaus patvirtinimą.

5. Net tamsiausiomis valandomis, kai mokslininkai turėjo dar nedaug įtikinamų mokslinių duomenų šiai teorijai paremti, Oldas tvirtai tikėjo vėžio ir imuninės sistemos sąveika. Jis stengėsi populiarinti ir aiškinti šias idėjas rašydamas straipsnius tiek recenzuojamiems moksliniams žurnalais, tiek populiariajai spaudai. 1977 m. žurnale „Scientific American“ paskelbtas straipsnis neįmantrių pavadinimu „Vėžio imunoterapija“ pristatė šios srities pagrindus skaitytojams, kurie nėra mokslininkai.
6. Robertas D. Schreiberis yra Vašingtono universiteto Medicinos mokyklos patologijos ir imunologijos dėstytojas. Jis buvo labai malonus ir mane prisiminė, nors tikrai galėjo pamiršti. Vieną įprastai niūrią Bostono žiemos dieną sėdėjau viešbučio „Copley“ bare. Netoliese įsikūrusiame konferencijų centre buvo pats vėžio imunoterapijos konferencijos įkarštis, o keli pakabinti televizoriai transliavo koldžo studentų futbolo varžybas. Patalpoje taip pat stovėjo vazonomi su paparčiais ir didelis stalas, prie kurio stabtelėjau pasisveikinti su Jimu Allisonu. Jimas Allisonas kalbėjo apie svarbų atradimą – elementą, kurį žmoguje galima išjungti ir taip išgydyti vėžį. Po to jis mane supažindino su Schreiberiu ir tvirtai pareiškė: „Aš tą atradau, o Bobas tą įrodė.“ Taigi aš užsirašiau šią mintį ir šio mokslininko pavardę, o maždaug po metų pagaliau išsiaiškinau, apie ką tada kalbėjo Jimas Allisonas.
7. Tai nebuvo pelė, tačiau artimi jų pusbroliai, todėl antikūnus buvo galima naudoti pelėms nesibaiminant, kad imuninė sistema atmes juos kaip svetimus. „Jie buvo neimunogeniški. Tai reiškė, kad eksperimentus *in vivo* galėjote atlikti dar tomis dienomis, kai nebuvo įmanoma be vargo išauginti genetiškai modifikuotų pelių“, – pasakojo Schreiberis. Beje, Armėnijos žiurkėnų dauguma biologų nenauodojo, nes įprastas laboratorinis gyvūnas buvo pelė, vaizduotėje įsitvirtinusi laboratorinė žiurkė. Apie Armėnijos žiurkėnus Schreiberis pirmą kartą perskaitė žurnalo straipsnyje. Po to kartu su kolege Kathy Sheehan (dr. Kathleen C. Sheehan buvo

viena iš Imuninio stebėjimo laboratorijos vadovų ir patologijos bei imunologijos docentė) jis aptiko laboratoriją Brandeiso universitete, kurioje mokslininkas tą pačią giminingą populiaciją naudojo taip ilgai, kad iš esmės sukūrė standartizuotą genetinę populiaciją. Rezultatas buvo tas, kad jie neskatino pelių antikūnų – šis faktas pasirodė esantis labai svarbus, nes dabar jau žinome (ypač tirdami imuninį atsaką), kad tai, kas veiksminga pelėms, ne visada įmanoma perkelti žmonėms, ir atvirkščiai. Konkrečiau tariant, didelė dalis vėžio imunoterapijos metodų pelių neveikia – o tai dar viena paslėpta kliūtis šios srities mokslo pažangos kelyje. Pavyzdžiui, galima prisiminti, kad milijonų žmonių gyvybių išgelbėjęs penicilinas pelėms yra mirtinas. Laimė, atrastas penicilinas karo sąlygomis buvo greitai išbandytas tiesiogiai su žmonėmis. Jeigu jam būtų buvę taikomi dabartiniai FDA patvirtinimo protokolai ir prieš pradedant tyrimus su žmonėmis būtų reikėję atlikti bandymus su pelėmis, šis proveržis galėjo taip ir likti nepripažintas, taigi milijonai gyvybių taip pat nebūtų išgelbėtos.

8. Kalbant apie šį darbą galima įsivaizduoti, kad raktas pagaminamas ir metamas spynos link – atsižvelgiant į tai, kiek daug šiame procese atsitiktinumų, toks vaizdas nėra visiškai neteisingas. Taigi pagaminate raktą, kuris, jūsų manymu, turėtų tikti spynai, ir laboratorijoje įkišate jį į raktą skylutę. Jeigu raktas tinka, tai kai ką įrodo, tačiau kaip žinoti, kad jis tikrai tinka? Palyginimai dažnai padeda suprasti, bet kartais ir supainioja. Pavyzdžiui, galite manyti, kad jeigu raktas „atitinka“ spyną, jį pasukus įsijungia užblokuotas mechanizmas. Tačiau iš tiesų viskas vyksta priešingai. Jeigu raktas atitinka raktą skylutę, jis ją užblokuoja, ir užrakto mechanizmas negali veikti. Taigi tikslesnis palyginimas būtų automobilio stovėjimo vieta. Jeigu kur nors pastatote automobilį, kito toje pačioje vietoje nebeįtalpinsite. Taigi Bobo laboratorija išsiaiškino, kad jų atrastos molekulės atitinka citokinų „raktą skylutę“.

9. Paremta Schreiberio prisiminimais.

10. Eksperimentai buvo grindžiami spėlionėmis arba, moksliskai kalbant, skirti paneigti arba patvirtinti konkrečią hipotezę. Hipotezė buvo tokia, kad dėl gama interferono navikas tampa dar svetimesnis (imunogeninis) imuninei sistemai, todėl šis junginys atlieka svarbų vaidmenį stiprinant imuninį atsaką. Eksperimentai buvo vienintelis būdas šioms spėlionėms patikrinti.

Schreiberis atsimena juos su šypsena. „Tada pasakiau, tiksliau, pagalvojau, kad galbūt tai savotiška stiprinimo sistema, – pasakojo man mokslininkas. – Tai, kas vyksta tarp gama interferono ir TNF.“ Jis manė, kad gama interferonas gali sustiprinti signalą arba TNF poveikio rezultatą. Galbūt dėl to TNF būtų lengviau atpažinti naviką. „Taigi, – tęsė Schreiberis. – Ar nebūtų įdomu, jeigu gama interferonas iš tiesų veiktų naviką taip, kad šis taptų dar imunogeniškesnis?“

Gama interferonas turėtų būti domino kauliukų grandinės viduryje, kad krisdamas nuverstų dar du. Tada kiekvienas iš jų krisdamas užkliudytų dar po porą kitų, ir taip toliau. Galite vadinti tai stiprinimu arba saugos mechanizmu, tačiau taip veikia imuninė sistema, apie kurią kalbėjome – dviašmenis kalavijas, kuris ir kovoja su tymais, ir pasireiškia kaip AIDS. Imuninė sistema gali būti atsitiktinai pasirengusi kovoti su bet kuo, įskaitant priešus, su kuriais dar niekada nebuvo susidūrusi. Be abejo, ji negali pasiūlyti begalinės daugybės atsitiktinių atsako variantų, tačiau gali turėti bent po vieną, kuris atpažintų naują atsitiktinę grėsmę. Po to tą vieną karį, pasirengusį kovoti su atsitiktine grėsme, reikia paversti visa armija, taip pat būtina užtikrinti, kad tokia armija kovotų tik su priešais. Taigi čia svarbus ir stiprinimas, ir moduliavimas: imuninė sistema turi būti ir stipri, ir saugi. Atakos signalas turėtų būti ne tik pakankamai stiprus, kad veiksmingai paskatintų stoti į kovą, bet ir pakankamai konservatyvus, kad imuninė sistema netaptų kanibalų gauja, puolančia savo pačios organizmą.

11. „Tai neaktyvi IFN γ receptoriaus forma, – aiškino Schreiberis. – Tokiai pelei kyla daug problemų formuojant nuo ląstelių signalų priklausomą imunitetą. Taigi ji turi imuniteto nepakankamumą ir pagal tą kriterijų – imunodeficitą.“
12. Kai tai nutiko, vienas iš Bobo laboratorijos studentų neseniai buvo sugalvojęs būdą, kaip sukurti pelę, kurios ląstelės ekspresuotų neveiksmingą gama interferono formą, t. y. tokį gama interferoną, kuris būtų „prijungtas“, bet „neįsijungtų“. Taigi mokslininkai transplantavo Oldo navikus ir pelėms, turinčioms neveiksmingo gama interferono, ir normalioms laukinio fenotipo pelėms. Po to abiem grupėms buvo skirtas naviko nekrozės faktorius. Laukinio fenotipo pelėms TNF sunaikino navikus, tačiau nepajėgė jų įveikti pelėms, kurių gama interferonas buvo neaktyvus.
13. Gerą vardą pelnę autoritetingi imunologai paprastai apie navikų imunologiją daug negalvodavo. Šią temą nagrinėjo tik nedaugelis mokslininkų. Taigi į grupelę tų, kuriems pavykdavo šioje srityje pasiekti tam tikrų rezultatų, buvo žiūrima įtartinai. Nors tokie mokslininkai nebuvo vadinami šarlatanais ar burtininkais, jų pasiektus rezultatus ne visada pavykdavo atkurti kitose laboratorijose.
14. Iš tiesų, šie klausimai negali būti iki galo atsakyti ar įrodyti: pagrindžiamos teorijos, pateikiami įrodymai, leidžiantys daryti išvadas, o duomenys rodo, ką galime vadinti atsakymais į klausimus. Tačiau manyti, kad į kokį nors klausimą yra visiškai ir galutinai atsakyta, reikštų nekreipti dėmesio į mokslo istoriją.
15. Ehrlichas buvo nepaprastai produktyvus mokslininkas, jis, be kita ko, laikomas šiuolaikinės imunologijos tėvu. Kaip antrajame savo knygos „A History of Immunology“ leidime mini Arthuras M. Silversteinas, Ehrlichas dirbo Roberto Kocho laboratorijoje Berlyne ir greta medicinos tyrimų visą gyvenimą domėjosi ryšiu

tarp molekulių struktūros ir biologinių funkcijų. Dėl šio susidomėjimo ir įžvalgų struktūrinės chemijos srityje jo kvalifikacija tapo unikali ir jis sugebėjo postuliuoti fizinių stereocheminių ryšių – unikalią antigenų ir antikūnų jungtį. Išplėtota ši mintis (ir Ehrlichio suformuluota tobulo vaisto samprata) paaiškina imuniteto veikimo mechanizmą ir daugelio mūsų vartojamų vaistų veiksmingumo pagrindus. Ehrlichas tvirtino, kad jei būtų galima pagaminti molekulę ar junginį, kurį trauktų tik patogenas arba pažeista ląstelė, tada ta molekulė tarnautų kaip į taikinį nukreipta raketa arba – kalbant devynioliktojo amžiaus terminais, kaip „stebuklinga kulką“ (*magische Kugel*) – nukreipdama bet kokį nuodų užtaisą tik į ligą ir nesusžeisdama šeimininko.

Siekdami šio tikslo Ehrlichio laboratorijos specialistai išbandė šimtus skirtingų junginių, kuriuos bandė nukreipti prieš įvairias ligas sukeliančias bakterijas. Galiausiai 606-as variantas pasirodė esąs saugus žmonėms, tačiau mirtinas sifilį sukeliančioms bakterijoms spirochetoms. Gautas vaistas buvo pavadintas „Salvarsan“ ir tapo revoliuciniu vaistu, kuris atnešė Ehrlichui didžiausią šlovę ir prisidėjo prie to, kad 1908 m. jam kartu su Élie Metchnikoffu buvo suteikta Medicinos ir fiziologijos Nobelio premija.

Po Ehrlichio mirties 1915 m. Frankfurto gatvė, kurioje veikė ši atradimą padariusi laboratorija, buvo pervadinta jo vardu, tačiau Vokietijos nacionalsocialistų partijai pradėjus bandyti sistemingai trinti žydų piliečių indėlį iš tautos atminties jos pavadinimas ir vėl buvo pakeistas.

16. Pardavimui skirtos laboratorinės pelės – palyginti nesenas reiškinys. Daugiausia jų gaunama iš Bar Harboro miestelyje (Meino valstijoje, Plikojo kalno saloje) įsikūrusios Jacksono laboratorijos. Šiuolaikinės laboratorinės pelės išvestos iš įvairių veislių, kurias XIX a. pradžios pelių mėgėjai laikė kaip egzotinius augintinius, ir yra keturių skirtingų ir geografiškai išsibarsčiusių pelių porūšių genetinis mišinys: *mus musculus domesticus* (iš Vakarų Europos), *mus musculus castaneus* (iš Pietryčių Azijos), *mus musculus musculus* (iš Rytų Europos) ir *mus musculus molossinus* (iš Japonijos). Pasak Jacksono laboratorijos, daug giminingų pelių padermių kilusios iš XX a. pradžioje gyvenusios pelių mėgėjos ir veisėjos Abbie Lathrop kolonijų (Granbio apylinkėse, Masačusetso valstijoje).

17. Šios pelės dar buvo vadinamos „be užkrūčio liaukos“.

18. 2018 m. sausį Parkerio vėžio imunoterapijos institute dirbę mokslininkai paskelbė atradę molekulę, pavadintą BMP₄, kuri padeda pelėms skatinti užkrūčio liaukų atstatymą ir netgi šio organo regeneraciją. Šiuos rezultatus, kurie buvo paskelbti žurnale „Science Immunology“, gavo Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro laboratorija, vadovaujama dr. Marcelio van den Brinko ir bendradarbiaudama su Jarrodu Dudakovu iš Fredo Hutchinsono vėžio tyrimų centro. Dabar bus

atliekami BMP₄ tyrimai su žmonėmis siekiant įvertinti galimybę sukurti vaistus, kurie atgaivintų šį organą ir sustiprintų T ląstelių atsako kokybę. Užkrūčio liauką gali pažeisti ligos, be to, senstant ji mažėja, taigi egzistuoja teorija, kad būtent todėl vyresnio amžiaus žmonės labiau linkę sirgti tam tikromis vėžinėmis ligomis. Žr. Tobias Wertheimer et al., *Production of BMP4 by Endothelial Cells Is Crucial for Endogenous Thymic Regeneration*, Science Immunology, 2018, 3:aal2736.

19. Tokiuose eksperimentuose lemiamas vaidmuo tenka laikui, todėl svarbu atsitiktinai neatstumti ir nelaikyti piktadariu mokslininko, atliekančio kokybiškus mokslinius tyrimus ir griežtai skeptiškai vertinančio mokslines teorijas – tai privalu visiems mokslininkams. Stutmanas bandymams naudojo beplaukes peles, kurios neturėjo užkrūčio liaukos. Jis buvo teisius dėl to, kad pelių organizme minėtos liaukos nebuvo ir kad T ląstelės bręsta būtent užkrūčio liaukoje. Be to, net tada, 1974-aisiais, jis teisingai suprato, jog šios ląstelės lemia adaptyviąją imuninę reakciją. Tačiau Stutmanas, kaip ir visi kiti to meto mokslininkai, nežinojo, kad šių pelių organizme buvo ir kitų neadaptyviosios imuninės sistemos ląstelių, dar vadinamų „natūraliomis ląstelėmis žudikėmis“. Minėtos ląstelės susijusios su pirmine, bazine organizmo imunine apsauga ir skiriasi nuo elitinių specialiai išmokytų T ląstelių armijos pajėgų, ypač nuo „serijinių žudikių“ CD₈, tačiau vis dėlto organizme esama natūraliųjų ląstelių žudikių, kurios gali įveikti kuklesnius bei aiškiai atpažįstamus įsibrovėlius. Tai reiškia, kad jis neatmetė galimybės, jog bandomosiose pelėse vis dar buvo kažkokių nepažeistų imuninio stebėjimo mechanizmų. Be to, eksperimento rezultatų požiūriu galbūt dar svarbiau buvo tai, kad ši konkreti genetinė atmaina beplaukių pelių, kurias Stutmanas naudojo bandymams, buvo nepaprastai jautri jo naudojamam kancerogenui. Gali būti, kad navikai šioms pelėms vystėsi taip sparčiai todėl, jog imuninė sistema tiesiog nespėjo paskui juos.
20. Osias Stutman, *Delayed Tumour Appearance and Absence of Regression in Nude Mice Infected with Murine Sarcoma Virus*, Nature, 1975, 253:142–144, doi:10.1038/253142a0.
21. Vėliau išsiaiškinta, kad beplaukės pelės nėra jau tokios „nuogos ir bejėgės“, kaip gali atrodyti – jų organizme yra šiek tiek T ląstelių ir „natūralių ląstelių žudikių“, kurių vaidmuo kalbant apie imuninį stebėjimą dar nėra aiškus. Be to, vėliau bus nustatyta, kad Stutmano tyrimams naudota beplaukių pelių atmaina buvo nepaprastai jautri 3-metilcholantrenui, ypač didelėms jo dozėms, kurias naudojo mokslininkas, tad ši medžiaga galėjo sukelti net stipriausiai pelių imuninei sistemai neįveikiamas mutacijas.
22. Tapo įmanoma sukurti pelę su „išjungtais“ gama interferono receptoriais. Taip pat jie galėjo sukurti pelę, kuriai trūktų signalinio baltymo, reikalingo gama interferonui veikti. Taigi Bobo laboratorijoje jie sukūrė jau antrą pelę. Arba, kitaip tariant,

- „išjungtą“ pelę. Jie galėjo naudoti pelę, kuri neturėjo limfocitų – nei B ląstelių, nei T ląstelių, taigi ir įgytos imuninės sistemos. Be to, jie turėjo keletą pelių, kurios buvo vadinamos „RAG neturinčiomis pelėmis“, t. y. jos buvo genetiškai pakeistos taip, kad neturėjo už limfocitų gamybą atsakingo geno.
23. Šio eksperimento kokybę, t. y. kad jį vykdant nebūtų „pradinių šiukšlių“, užtikrino tai, kad naudotas kancerogenas nebuvo tas, kuriam visos konkrečios eksperimente naudojamos pelės būtų turėjusios kancerogeninį giminingumą, kaip buvo Stutmano eksperimente, taip pat kad būtų skiriamos minimalios kancerogeno dozės, kurių pakanka navikui išsivystyti. Stutmanas, nors to nenorėdamas, tiesiog „užpylė“ savo peles vėžio sukėlėjais, kuriems negalėjo pasipriešinti nei sveika, nei pažeista imuninė sistema.
 24. „Dar viena problema buvo ta, kad susidūrėme su argumentu: „Esu navikų biologas, tiriui onkogenų sukeltus navikus ir niekada nemačiau, kad imuninė sistema su tokiais onkogenų sukeltais navikais galėtų turėti ką nors bendra“, – pasakojo Schreiberis. – Bet mes tik neseniai sužinojome, kad tokie onkogenų sukelti navikai, kokie ir naudojami bandymams, iš tiesų nemutuoja arba mutuoja labai nedaug. Taigi jei jie nėra ypač imunogeniški, tai tik todėl, kad nesukuria naujų antigenų.“
 25. Schreiberis rašė: „Žinote, galite išnaikinti savo navikus, atsikratyti jų. Galite pakeisti naviką, o tada jis bus tarsi idėja... ramybės būseną, kurią mes vadiname pusiausvyra. Be to, jį galima pakeisti taip, kaip pakeičiamas rankraštis, kad navikas taptų dar geresnis.“
 26. Tai irgi buvo paskelbta žurnale „Nature“.
 27. „Pradėjome tyrinėti navikus, kuriuos įsodinome į organizmą (*in vivo*) ir naudojamesi genomikos metodu diagramose vaizduoti jų progresavimą, palyginti su regresijos augimo ypatybėmis.“
 28. „Vienas navikas išsiskyrė labai didelėmis mutacijomis ir aiškiai išreikštu baltymu. Šis baltymas buvo jau prieš įsodinant jį *in vivo* (t. y. prieš persodinant į gyvą gyvūną), tačiau išaugusiose naviko ląstelėse (t. y. iš transplantuoto naviko išaugusiose dukterinėse ląstelėse) jis išnyko. Paaiškėjo, kad tai buvo neoantigenas, kurį imuninė sistema matė, ir tai leido jai spontaniškai atvesti naviką. „Galiausiai šis stebėjimas išsivystė į štai tokią idėją: „O, tai gana gera mintis, nes pasirodo, kad T ląstelės, kurias suaktyvina tokie imuninės patikros taškų antikūnai kaip anti-PD-1 ir anti-CTLA-4, iš tiesų kovoja prieš šiuos navikui būdingus neoantigenus.“
 29. Gavin P. Dunn, Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber, *The Three Es of Cancer Immunoediting*, Annual Review of Immunology, 2004, 22:329–360.
 30. Jimas Allisonas padėjo atrasti šiuos imuninės patikros taškus, sukūrė jų inhibitorius ir bandė pradėti vaistų klinikinius tyrimus, kad pamatytų, ar toks vėžio imunoterapijos metodas veiksmingas žmonėms.

31. Dunn et al., *The Three Es of Cancer Immunoediting*.
32. Daniel S. Chen, Ira Mellman, *Oncology Meets Immunology: The Cancerimmunity Cycle*. Immunity, volume 39, issue 1: July 25, 2013, 1–10.
33. MDX-₁₀₁ buvo sukurtas eksperimentuojant su genetiškai modifikuotomis pelėmis. Tai padarė farmacijos bendrovės „Medarex“ komanda, vadovaujama Alano Kormanano.
34. Anti-CTLA-4 antikūnas (MDX010) buvo žmogaus imunoglobulino antikūnas, gautas iš genetiškai pakeistų pelių, kurioms buvo įsodinti žmogaus genai. Buvo įrodyta, kad šis antikūnas jungiasi su CTLA-4, ekspresuojamu žmogaus T ląstelių paviršiuje, ir slopina CTLA-4 prisijungimą prie jo ligando (B₇ molekulės, ekspresuojamos ant ląstelių, kuriose yra antigenų).
35. „Prieš pradėdami naudoti klinikinėms reikmėms, MDX010 anti-CTLA-4 Ab (antikūnai) buvo kruopščiai išbandyti, atliekant ūminio ir lėtinio toksiškumo tyrimus su krabaėdėmis makakomis. Intraveniniu būdu skiriamos kartotinės dozės nuo 3 mg/kg iki 30 mg/kg gyvūnams nesukėlė pastebimo klinikinio ar patologinio toksiškumo“ (neskelbti „Medarex“ duomenys). Šaltinis: Gao Q. Phan et al., *Cancer Regression and Autoimmunity Induced by Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100:8372–8377, doi:10.1073/pnas.1533209100, <http://www.pnas.org/content/100/14/8372.full>.
36. Phan et al., *Cancer Regression and Autoimmunity*.
37. „Visiems šiems pacientams buvo atlikta pirminių navikų pašalinimo operacija. Be to, maždaug pusė jų išbandė chemoterapiją, o apie 80 proc. šių pacientų jau buvo taikyta vienokia ar kitokia imunoterapijos forma, įskaitant IFN-α (2, 5–8, 10, 12 ir 13 pacientams), mažų dozių IL-2 (2, 5 ir 13 pacientų), didelių dozių IL-2 (4, 7 ir 8 pacientams), visos ląstelės melanomos vakcinos (1, 2 ir 6 pacientams), NY-ESO-₁ peptidų vakcina (4 ir 5 pacientams) arba granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (9 pacientui).“ Ten pat.
38. Dramatiškiausia iš visų šių pacientų istorijų buvo istorija moters, kuri tik per plauką atitiko fizinius dalyvavimo tyrime kriterijus. Navikai sunaikino vieną iš jos plaučių, užpildė kepenis, o visos ankstesnės priemonės, kuriomis buvo bandoma sustabdyti ligą, nedavė jokios naudos. Po nedidelės vienkartinės anti-CTLA-4 antikūno dozės pacientės liga greitai atsitraukė, o baigiantis tyrimui moters organizme nebeliko visiškai jokių ligos požymių – visi navikai išnyko. Be to, šis visiškas atsakas pasirodė esąs ir ilgalaikis – vėžys pacientei negrįžo ir po penkiolikos metų. Šio naujoviško klinikinio tyrimo vadovas ir pripažintas anti-CTLA-4 sėkmės lyderis buvo dr. Antonis Ribas.
39. Phan et al., *Cancer Regression and Autoimmunity*.

40. Abu klinikinio tyrimo etapus įveikė tik keturiolika pacientų.
41. „Mes buvome ištyrę daugybę bandomųjų pelių navikų ir galiausiai supratome, kad gerai reaguoja navikai, turintys daug mutacijų, taigi ir daug neoantigenų, – pasakojo Allisonas. – Tie, kurie šių ypatybių neturėjo, nereaguodavo.“
42. Ji susidaro tokioje organizmo dalyje (odoje), kurią labiausiai veikia ultravioletiniai saulės spinduliai ir kiti išoriniai kancerogenai, todėl šie navikai pasižymi daugybe mutacijų.
43. Šių nedidelių mutacinių pokyčių dažnai pakanka, kad melanoma galėtų sėkmingai „pasprukti“ nuo ją puolančių vaistų. Vaistas gali veikti ir sunaikinti didžiąją dalį vėžio ląstelių, tačiau likusios ląstelės toliau mutuoja, o jeigu nors viena iš šių mutacijų atspari vaistui, tai reiškia, kad ląstelė išgyvens ir toliau dalsysis. Taigi liga grįš su trenksmu, ir tai jau bus vaistui atsparus vėžys, kurio gydymui teks pasitelkti kitą, ne tokią veiksmingą, terapiją. Į eksperimentinio gydymo klinikinį tyrimą įtraukti pacientai jau buvo išbandę visus įmanomus gydymo būdus, tačiau nė vienas iš jų neįveikė melanomos.
44. Jis matė, kad kai kurių metastazavusia melanoma sergančių pacientų savijauta pagerėdavo, jų organizmui sureagavus į chemoterapiją, tačiau vos po kelių mėnesių vėžys vėl atsinaujindavo, be to, grįždavo mutavęs ir stipresnis nei anksčiau.
45. Viena iš priežasčių buvo ta, kad su šia tyrimų sritimi, kuriai vadovavo imunoterapijos milžinai, būsimasis mokslininkas susipažino dar paauglystėje. Kita – tai nepaprastas jo darbštumas, išsiugdytas nuo mažens. Wolchokas augo su tėvu, kuris buvo profsąjungos „Teamsters“ pareigūnas, o vakarais mokė Niujorko bendruomenės koledžuose, ir motina, kuri stengėsi sudurti galą su galu Niujorke dirbdama pradinį klasių mokytoja. (Darbštumas būdingas daugumai gerų gydytojų, tačiau kažkodėl šis bruožas ypač pasireiškė beveik visiems imunoonkologams, su kuriais man teko kalbėtis. Be to, daugelis iš jų galiausiai susituokė su kolegomis iš laboratorijų arba tos pačios srities specialistais, taigi jiems tiesiog niekada nebereikėjo kalbėtis apie mažiau svarbius arba ne tokius įdomius dalykus. Dar kiti, pavyzdžiui, Steve’as Rosenbergas iš Nacionalinio vėžio instituto, gyvybę palaiko skrudinta kava, o laboratoriją laiko namais.)

Minėti bruožai išryškėjo dar tada, kai Wolchokas mokėsi vidurinėje mokykloje ir vasarai įsidarbino Kornelio imunologijos laboratorijoje – jam teko tiesiogiai dirbti su pacientais ir vakcinomis. Tai buvo tiesioginė pažintis su imunologija, be to, kitąmet būsimasis mokslininkas įstojo į koledžą, kuriame susitiko su Lloyd Oldu. Oldas pastebėjo jaunojo vunderkindo susidomėjimą ir potencialą, tad 1984 m. rekomendavo jį naujam Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro imunologijos padalinio vadovui Alanui Houghtonui. Vėžio imunologija nebuvo akivaizdus pasirinkimas šiam Steiteno saloje (viename iš Niujorko rajonų) užaugusiam vaikui,

kuris stengėsi grąžinti medicinos studijoms paimtas paskolas – norint užsidirbti, buvo galima rinktis lengvesnį kelią. Tačiau Wolchokas yra entuziastingas, atjautus ir smalsaus proto. Panašiai kaip ir jo draugas Danas Chenas iš Vakarų pakrantės, Wolchokas negalėjo sugalvoti nieko įdomesnio ar naudingesnio, kaip sujungti gydytojo kvalifikaciją su mokslo daktaro laipsniu ir pritaikyti laboratorijos tyrimus žmonėms, kuriems jų reikėjo.

Taigi Oldas ir Houghtonas atvėrė jam duris, ir Wolchokas, jei tik norėjo, galėjo pro jas žengti. Pasak jo paties, jis taip ir pasielgė. Tą vasarą būsimasis mokslininkas padėjo vykdyti pirmąjį klinikinio tyrimo etapą – buvo tiriamas su melanoma kovojantis antikūnas. Naktis jis leido laboratorijoje, o dienas – su pacientais ir iš tiesų gyveno mokslo ir medicinos sankirtoje, matydamas neįtikėtinus atsako į gydymą atvejus. Imunoonkologija buvo reali ir veiksminga. Visa tai galiausiai lėmė, kad vos sulaukęs devyniolikos Wolchokas jau žinojo savo gyvenimo kryptį. Nors sunku įsivaizduoti vėžio imunologijos kilmės istoriją, kuri viršytų šiuos vardų sąrašus, praėjus kiek daugiau nei dešimčiai metų Wolchokas jau bendradarbiavo su Jimu Allisonu vykdant klinikinį tyrimą, kuris netrukus pakeitė viską.

46. Imunoonkologija nebuvo saugiausias karjeros kelias, ypač jeigu buvote įgiję prestižinį išsilavinimą ir galėjote dirbti bet kur, įskaitant, rodos, iš tiesų perspektyvias sritis. Štai kodėl jis pažinojo Daną Cheną – ar įmanoma buvo nepažinoti dar vieno „Gen-X“ dirbančio mokslų daktaro ir gydytojo onkologo, kuris specializuotųsi melanomos gydymo srityje ir būtų apsisprendęs įveikti ją pasitelkęs imunologiją? Tarp tokių specialistų dar galima paminėti Pardollį, Hodį, Butterfieldą ir Hoosą, tačiau, palyginti su į chemoterapiją dėmesį sutelkusiais onkologais, jų buvo nedaug. Tuo metu atrodė, jog svarbu tyrinėti galimybes pulti vaistais patį naviką, o ne svarstyti, kaip atpalaiduoti imuninę sistemą ir šią užduotį pavesti jai. Vargu ar buvo galima tikėtis, kad imunologiją palaikys apskritai perspektyvus jaunuolis iš Steiteno salos, kuriam už nugaros buvo ilgi mokslo ir studijų metai bei studijų paskolos.

47. Atrodė, kad vienas iš tų vilties žiburėlių Wolchokui tapo triuškinama nesėkme – tai buvo interleukino-2 (IL-2), dar vadinamo citokinu arba imuniniu hormonu, klinikinis tyrimas. IL-2 buvo paskelbtas amžiaus išradimu ir revoliuciniu vaistu – tuo metu manyta, kad kovoje su vėžiu jis padės pasiekti proveržį. Visgi kai pavyko klonuoti pakankamai didelį šios medžiagos kiekį ir pradėti didelio masto sistemingus pacientų klininius tyrimus, pasirodė, kad IL-2 neveikia taip nuspėjamai, kaip tikėtasi. Taip ir netapęs proveržiu IL-2 buvo paskelbtas nesėkme ir metė šešėlį ant visų bandymų nukreipti imuninę sistemą į kovą su vėžiu. Imunoterapija visuomenės akyse buvo atbloškta keliais dešimtmečiais atgal.

Žvelgiant į tų IL-2 tyrimų duomenis, galima pastebėti, kad į imuninio hormono injekcijas teigiamai reagavo 3–5 procentai pacientų. Tai buvo melanoma ir inkstų vėžiu

sergantys asmenys. Nors ši grupė buvo nedidelė, rezultatai buvo atkartojami. Taigi šie duomenys atskleidė tyrėjams, jog IL-2 paskatino T ląstelių augimą ir diferenciaciją. Tuo metu dar nebuvo suprastas tikslus biologinis mechanizmas, kaip tai nutinka, ir niekas nežinojo, kad stengdamasis sumažinti arba nuslopinti imuninį atsaką vėžys griebiasi kitų klastų, tokių kaip imuninės patikros taškų inhibitoriai CTLA-4 (kurie sustabdydavo pradinį T ląstelių pasirengimą imuninei kovai) ir PD-L1 (kurie priversdavo T ląsteles paspausti stabdžius tuo metu, kai šios jau buvo pasirengusios kilti į ataką).

Taigi mokslininkai gana skirtingai vertino visuomenės požiūrį į tai, kad IL-2, kaip galimas proveržis gydant vėžį, patyrė triuškinamą nesėkmę. Tai tapo nelengvu išbandymu daugeliui ištikimų vėžio imunoterapijos šalininkų, nors kartais net sustiprindavo jų tikėjimą vėžio imunoterapijos koncepcija. Jeigu žvelgdami į tyrimų paveikslą matytume tik juodą ir baltą spalvas, galėtume tvirtinti, kad vaistas (šiuo atveju citokinas) kai kuriems pacientams sukėlė stiprų ir patvarų imuninį atsaką, dėl kurio vėžys ilgam atsitraukė. Šie skaičiai buvo nedideli, bet juos buvo įmanoma pakartoti. Vaisto vertinimo požiūriu tai nebuvo sėkmė, tačiau Wolchokui ir kai kuriems kitiems šie duomenys tapo pirmuoju vilties žiburėliu, kuris leido tikėtis, kad tinkamas imuninės sistemos moduliavimas gali padėti ilgam suvaldyti naviko augimą. Taigi tyrimų rezultatai tapo koncepcijos įrodymu.

„Žmonės sakydavo: „Ak, (IL-2) pernelyg toksiškas. Daugeliui jis nepadeda“, – ir tai tiesa, – prisiminė Wolchokas. – Tačiau šis vaistas mums parodė, kad tam tikromis aplinkybėmis – aplinkybėmis, kurių tuo metu dar iki galo nesupratome, imuninė sistema gali atpažinti vėžį. Negana to, imuninė sistema gali jį suvaldyti. Taigi tai buvo vilties spindulėliai. Jie leido pradėti jungti šiuos skirtingus gabalėlius vieną prie kito: nedidelį skaičių IL-2 sėkmės atvejų, kuriuos galima patkartoti, bandymų su pelėmis rezultatus, veterinarinę onkologiją – visa tai buvo prošvaistė, nors (didesnei mokslo bendruomenei) imunologijos perspektyva atrodė itin miglota. Visgi tokių sujungimo taškų buvo daugybė.“ Minėtai koncepcijai taip pat trūko „sunkiojo“ mokslo – fundamentalaus šio migloto imuninės sistemos veikimo tyrimų. Be to, mokslininkams tuo metu ypač reikėjo trūkstamos dëlionės detalės (o gal ir ne vienos), kuri padėtų susieti visus šiuos išsibarsčiusius žiburėlius, o atskiras istorijas paverstų mokslu. Chemoterapeutai ir dauguma onkologų manė, kad tokia viltis be įrodymų menka ir netgi klaidinanti. Kita vertus, imunoonkologijos entuziastų nuomone, būtent toks ir turėjo būti sudėtingas biologijos tyrimas. Tiesa, imunoterapija neveikė, tačiau tai dar nereiškė, kad ji negali veikti ar kad niekada neveiks. Galima sakyti, kad imunologai bandė užvesti automobilį – jie matė, kad kiti automobiliai puikiai važiuoja, ir suprato, jog tam turi dirbti variklis, tačiau nežinojo, kaip jį užvesti. Nors jie negalėjo suprasti, kodėl variklis neveikia, tačiau neprarado tikėjimo automobiliais.

Jie tikėjo, kad yra kažkoks tikras ir konkretus dalykas, kuris neleidžia varikliui suk-
tis. Be to, mokslininkai buvo įsitikinę, jog jų „automobilis“ turi visas svarbiau-
sias dalis – uždegimo sistemą, variklį, kad galėtų važiuoti. Jie matė, kad kartais
jis užsiveda, matė judančius kitus automobilius ir galiausiai, rodos, suprato visos
sistemos mechaniką – raktelį, kuris turėjo atitikti spynele, akceleratoriaus peda-
lą ir jungtis, įvairius variklio aspektus, reikalavimus degalams, temperatūrai ir
degias dujas. Bet net ir suprasdami tai, imunologai nesugebėjo pajudėti iš vietos.
Kartais atrodydavo, kad variklis užsiveda, tačiau ratai nesisukdavo. Imunoterapijos
tyrėjams tai reiškė, kad turi būti dar viena svarbi dalis, kurią reikia atrasti
– tik tada bus galima suprasti svarbų mechanizmą. Jie tikėjo, kad jeigu nenuleis
rankų, anksčiau ar vėliau sugebės tai išsiaiškinti. Proveržis imunoterapijoje ir pa-
dėjo paaiškinti šią problemą. Tai buvo vilčių teikiantis ir įkvepiantis atradimas,
kuris, kaip ir dauguma tuo metu taikytų imunoterapijos metodų, baigėsi nusi-
vyliu. „Galėjote matyti, kad tai veikia bandomosioms pelėms. Tačiau didžiausi
sunkumai kildavo tada, kai tai, kas tinka 20 gramų sveriančioms, giminingoms ir
eugeniškai identiškom laboratorinėms pelėms, bandydavote perkelti 70 kg sve-
riančiam „neveisliniam“ žmogui“, – sakė mokslininkas. Tačiau dabar jau buvo
įmanoma priversti mašiną važiuoti, taigi buvo galima užsiimti geresnių ir kitokių
„automobilių“ kūrimu.

48. „Mes tikėjome, kad tam tikromis aplinkybėmis imuninė sistema gali išvystyti ap-
saugą nuo vėžio“, – sakė Wolchokas.
49. Tuo metu Wolchokas bandė kurti vakcinas nuo vėžio ir stengdamasis įveikti tam
tikras teisingas kliūtis pradėjo klinikinius bandymus su šunimis – ne nuobodžiais
laboratoriniais gyvūnais, bet žmonių augintiniais. Kai kuriuos jis net pažinojo
asmeniškai. Panašiai kaip ir žmonės, daugelis šunų genetiniu požiūriu yra ne-
giminingi, t. y. mutantai. Be to, kaip ir žmonėms, melanoma jiems išsivystė dėl
nesėkmingos genų ir aplinkos sąveikos. Ir Wolchoko sukurtos vakcinos šunims
veikė: „Mes įrodėme, kad skiepydami galime iš esmės pailginti metastazavusia me-
lanoma sergančio šuns gyvenimo trukmę, – pasakojo mokslininkas. – Taigi mūsų
tyrimo rezultatas buvo keletas laimingų šunų ir jų savininkų bei pirmoji patvir-
tinta vakcina nuo vėžio (nors ir skirta tik šunims).“ Dar svarbiau buvo tai, kad
dabar Wolchokas savo akimis matė, jog imunologiniai gydymo metodai veikia.
Žmonėms skirtos vakcinos nebus tokios pačios, tačiau jos galės būti grindžiamos
tuo pačiu principu: imuninei sistemai galima padėti atpažinti mutavusias ląsteles
ir įveikti vėžį.
50. Viena iš svarbiausių išvadų buvo ta, kad atsako rodiklis, dėl kurio jie sutarė ir
kurį nustatė, iš tiesų nėra ypač biologiškai reikšminga vertinamoji baigtis tiriant
CTLA-4 blokados veiksmingumą vėžiu sergantiems pacientams.

51. Jis skleidžia visai kitokią energiją nei ilgaplaukiai entuziastai, kurie šioje srityje dominavo, kol pasikeitė karta.
52. Jo karjera, pasižymėjusi įspūdingais šuoliais, buvo matematiškai tiksliai suplanuota, o dabar staiga teko „kietai“ nusileisti ant žemės. „Taip, tai buvo gerai, – trumpai apibūdino Hoosas. – Tinkami dalykai sutapo tinkamu metu bei po ilgų nesėkmių ir netikėjimo metų.“ Buvo tik viena problema – jo perimtas tyrimas nė nekvepėjo sėkme.
53. Šie rodikliai paprastai vadinami vientisųjų navikų atsako įvertinimo kriterijais, arba RECIST. RECIST yra klinikinius tyrimus reglamentuojantis taisyklių rinkinys, nurodantis, kaip vertinti paciento naviko pokyčius.
54. Vėžio problema – ne pats navikas, bet jo progresavimas.
55. Unikali su vėžiu susijusi kalba atveria bendrą žmonijos ir šios ligos istoriją. Jau pats pavadinimas „vėžys“ kilęs iš krabų primenančio naviko (greičiausiai sarkomos), kuris išvesėjo tiek, kad praplėšė odą.
56. Išgyvenimas be progreso (PFS) – tai mažų žingsnelių žaidimas. Jis verčia tikėtis blogiausio, bet moko džiaugtis mažomis pergalėmis. Taip pat jis skatina konkretų požiūrį į ligą – susijusį su chemoterapijos, spindulinės terapijos arba mažųjų molekulių mechanizmais, kurie verčia naviką badauti. Mokslas jau žinojo šiuos metodus, tačiau laikui bėgant jie tapo savaime suprantamu dalyku ir intelekto akląja zona.
57. Spindulinė terapija ir chemoterapija naviką veikia iš esmės taip pat. Spinduliuotė – tai mažos skylandžio izotopo dalelės, kurios prasiskverbia į ląsteles ir tampa miniatiūrine granata. Chemoterapija ląsteles nuodija. Ir spindulinė terapija, ir chemoterapija tiesiogiai nukreiptos į patį naviką.
58. Pagrindiniai „Ipi“ klinikinio tyrimo vykdytojai buvo dr. Steve’as Hodis (kuris dabar dirba Dana-Farber vėžio institute Bostone), Jeddas Wolchokas, Jeffas Weberis iš Pietų Kalifornijos universiteto, Khanas Hanumui, kuris dirbo Vienoje, Steve’as O’Day’us – Santa Monikos „Angeles“ klinikoje, Omidas Hamidas Los Andžele ir dr. Ribas. Jie suprato, kad skaičiai nieko gero nežada.
59. Ponas Homeras nėra tikrasis šio asmens vardas, tai pacientas Nr. 2, aprašytas straipsnyje: Yvonne M. Saenger and Jedd D. Wolchok, *The Heterogeneity of the Kinetics of Response to Ipilimumab in Metastatic Melanoma: Patient Cases*, Cancer Immunity, 2008, 8:1, PMID: PMC2935787; PMID: 18198818 (paskelbta internete 2008 m. sausio 17 d.)
60. Sharon Belvin organizme jau daugiau nei dvylika metų nėra jokių vėžio požymių. „Mes peržiūrėjome jos kompiuterinės tomografijos vaizdus, – prisiminė Wolchokas. – Vėžys buvo visiškai išnykęs – tokių dalykų neįmanoma pamiršti.“
61. Saenger and Wolchok, *Heterogeneity of the Kinetics of Response*.

ŠEŠTAS SKYRIUS.
ŽAIDIMAS SU LIKIMU

1. Interferono istorija įdomi ir dažniausiai klaidingai suprantama (ši tema puikiai išdėstyta Stepheno S. Hallo knygoje *A Commotion in the Blood*). Ji gali tapti puikia medžiaga tyrimui, kuo skiriasi visuomenės suvokiamas proveržis ir tikroji mokslo pažanga – šį skirtumą gali apibendrinti žodis medicina.

Kaip ir dauguma su mokslu susijusių istorijų, interferono istorija prasideda nuo paslaptingo reiškinio, kuris pirmą kartą buvo atrastas (arba bent jau aprašytas medicinos literatūroje ir paskelbtas) 1937 m. – du britų mokslininkai pastebėjo, kad Rifo slėnio karštinės virusu užsikrėtusios beždžionės tapo atsparios ir geltonosios karštinės virusui. Tuo metu skiepų ir vakcinų koncepcija jau buvo žinoma, bet čia buvo kažkas naujo – neatrodė, kad abu šie virusai būtų susiję, be to, Rifo slėnio karštinė, ne taip kaip mirtina geltonoji karštinė, buvo palyginti nesunki liga.

Vėliau šis reiškiny, kai vieno, paprastai silpno, nemirtino, viruso poveikis užkerta kelią užsikrėsti kitu, kur kas baisesniu ir netgi mirtinu virusu, buvo ne kartą stebimas įvairiose ląstelėse ir įvairiems gyvūnams. Kadangi užsikrėtimas pirmuoju virusu mažino antrojo viruso galimybes įsitvirtinti to paties šeimininko organizme, minėtas reiškiny buvo pavadintas trukdžiu – *interferencija*.

Šiam reiškiniui duotas pavadinimas daug pasako apie tą laiką ir apie tai, kaip buvo suprantamas minėto mechanizmo veikimas – buvo manoma, kad pirmasis virusas slopina antrojo viruso signalus, panašiai kaip didelis radijo bokštas, skleidžiantis 50 tūkstančių vatų radijo lauką, nutildo jo apylinkėse esančias mažesnes radijo stotis. Tiesą sakant, pirmasis virusas atrodė tarsi koks nematomas jėgos laukas, atstumiantis antrąjį virusą ir taip mažinantis galimybes juo užsikrėsti – gal jis veikė kaip tam tikras cheminis skydas, o gal pirmasis virusas sunaikindavo visus išteklius, kurių reikia antrajam? Tokių spėlionių galima aptikti to meto medicininėje literatūroje ir išgirsti prie pietų stalo žymiausiuose medicinos tyrimų centruose visame pasaulyje. Nors veikimo mechanizmo niekas nesuprato, atrodė, kad jį gaubia imuninės sistemos ir molekulių bei ląstelių biologijos paslaptys. Kol šis reiškiny nebuvo paaiškintas, jis atrodė tik gudrus triukas, o gal ir kas nors daugiau, tačiau buvo įmanoma pritaikyti jį praktiškai. Taigi XX a. penktąjį ir šeštąjį dešimtmečiais ištisa mokslininkų karta dešimtyse laboratorijų tyrinėjo virusus, o virusologija tapo įdomiausia ir svarbiausia tema.

1956 m. tokių tyrimų centras veikė keliuose kukliai atrodančiuose Nacionalinio medicinos tyrimų instituto pastatuose – ant Mill Hillu vadinamos kalvos į šiaurę nuo Londono. Čia taip pat buvo įsikūrusios Jungtinių Tautų Pasaulio sveikatos organizacijos laboratorijos ir ankstyvojo perspėjimo Pasaulinis gripo centras, kuriam

vadovavo ne kas kitas, o pats C. H. Andrewesas – legendinis virusologas, prieš porą dešimtmečių atradęs gripo virusą.

1956 m. į Andreweso laboratoriją įžengė trisdešimt vienu metų biologas Jeanas Lindenmannas, visai neseniai išlipęs iš traukinio ir keltu, kuriais atkeliavo iš Šveicarijos. Lindenmanno darbas Andreweso laboratorijoje buvo susijęs su poliomielitu – pirmosios kartos poliomielito vakcinos buvo veiksmingos, ir Andrewesas tikėjosi dar labiau jas patobulinti, tačiau jam reikėjo didelių viruso atsargų. Lindenmannas bandė išauginti virusus triušio inkstuose. Jam nepavyko, tačiau galiausiai jis prisidėjo prie dar vieno, kur kas sėkmingesnio, eksperimento.

Nors didžioji dalis tikro mokslinio darbo vyksta laboratorijoje, daugybė istorijų atskleidžia, kad atradimai užsimezga būtent valgykloje, kurioje mokslininkai kalba apie savo atradimus ir įkvėpimą bei keičiasi idėjomis su kitų laboratorijų specialistais. Tokia vieta buvo ir Mill Hillo valgyklos stalai, prie kurių netrūko valgytojų. Būtent čia paskubomis kimšdamas pietus Lindenmannas apie stebėtiną „interferencijos“ reiškinį netikėtai ėmė kalbėtis su žaviu ir patyrusiu virusologu Alicku Isaacsu. Lindenmannas nustebo supratęs, kad Isaacsą taip pat sužavėjo interferencijos magija. Isaacsas apie šį reiškinį kalbėjo nepaprastai entuziastingai, ir ne tik todėl, kad jam diagnozuota maniakinė depresija kaip tik buvo pasiekusi manijos fazę. Pasirodė, kad jaunasis šveicaras jau buvo įvykdęs keletą susijusių eksperimentų.

Lindenmannas taip pat buvo numatęs vieną eksperimentą tikėdamasis rasti atsakymą į esminį klausimą: ar tam, kad pasireikštų stebuklingoji „interferencija“, virusas būtinai turi patekti į ląstelę? Jis tikėjosi, kad atsakymą į šį klausimą tiesiogine žodžio prasme pavyks pamatyti per naują laboratorijos įrenginį: elektroninį mikroskopą. Bet koku atveju šis eksperimentas galbūt padės geriau suprasti, ar interferencijos jėgos laukas – tai kažkas, kas susidaro aplink ląstelę (ląstelės paviršiuje ar artimiausioje aplinkoje vykstantis reiškinys), ar jungiklį būtina įjungti ląstelės viduje. Žaidime dalyvavo ir Isaacsas.

2. Chenas turi ir imunologo, ir onkologo kvalifikaciją. Kas gali būti įdomiau už šių dviejų jo pasirinktų mokslo sričių sąsają? Visgi jis dar nebuvo pasirengęs žaisti *va bank* ir prisijungti prie tikrų imunoonkologijos srities tikinčiųjų. Galbūt taip buvo todėl, kad Chenas nuo vaikystės buvo mokomas būti praktiškas ir eiti plačiu karjeros keliu, net jei retkarčiais pažvelgdavo į žvaigždes.
3. Chenas ir jo šeimos nariai – šaunūs intelektualai ir menininkai, nors vėžio imunologai apskritai nelinkę vadovautis nuobodžiais ir siaurais moksliniais stereotipais. Danas Chenas mėgsta muziką, mokslą, kolekcionuoja „Pappy Van Winkle“ ir kitas viskio rūšis bei Helovino namelius, o kartu su Debe augina tris sumanius, mielus ir talentingus vaikus – visa tai netgi šiek tiek baugina. Be to, nepamirškime, kad

dienomis jis tiesiogine žodžio prasme gydo vėžį. „Man patinka tai, ką darau, – pasakojo Chenas. – Aš tuo [vėžio imunoterapijos tyrimais] gyvenu, todėl mano asmeninė ir profesinė gyvenimo sritys glaudžiai susipynusios. Panašias mintis girdėjau iš daugelio šiems tyrimams atsidavusių mokslininkų.

4. Chenas buvo Stenforde įsikūrusio Howardo Hugheso medicinos instituto mokslinis bendradarbis, 2003 m. baigęs vidaus ligų gydytojo rezidentūrą ir medicininės onkologijos aspirantūrą.
 5. Chenas dar kartą susisiekė su gydytoju Weberiu, norėdamas sužinoti, ar Bradas galėtų dalyvauti naujesniame kitokios vakcinos klinikiniame tyrime, tačiau dėl ankstesnės vakcinacijos jis neatitiko tokio tyrimo kriterijų. Kad Bradui atsirastų tikimybė išsikaupti, jam reikėjo kažko kito – kažko, kas būtų prieinama jau dabar.
 6. Dr. Chenas rašė: „Tam reikėtų gebėjimo greitai ir nebrangiai atlikti ir paciento, ir vėžio ląstelių viso genomo sekoskaitą, taip pat reikėtų pakankamai galingo kompiuterio, kuris apdorotų šiuose duomenyse slypinčią biologinę informaciją ir padėtų nustatyti geriausią antigeno taikinį, kuris užtikrintų stiprų imuninės sistemos atsaką į naviką, tačiau nenukreiptų jo į patį pacientą, ir, galiausiai, galimybių visą šią informaciją paversti individualiai pritaikyta vakcina. Dabar mes jau galime visa tai padaryti.“
 7. Gydytojas dr. Jeffrey'is S. Weberis, melanomos ir imunoterapijos srityse besispecializuojantis onkologas, šiuo metu dirba moksliniame medicinos centre „NYU Langone“.
 8. Galimybė artimai dirbti su tokiais pacientais kaip Bradas – viena iš priežasčių, kodėl Danas Chenas buvo toks laimingas Stanforde. Jis ir vadovavo laboratorijai, ir tęsė onkologo praktiką. Taigi mokslininkas nenorėjo viso to palikti ir pereiti į vadinamąją „pramonę“ – dirbti įmonėje, o ne universiteto tyrimų įstaigoje. Bendravimas su pacientais teikė jam jėgų, o dirbti akademiniame aplinkoje kažkada buvo jo siekis. Labiausiai jis troško to paties, ko ir jo pacientai – atsakymų. Vilties. Naujų sprendimų. Tuo metu, kai Chenas taip mąstė, 2006 m., jis sulaukė pasiūlymo prisijungti prie vietinės biotechnologijų įmonės specialistų komandos.
- Pirmoji jo reakcija buvo nekreipti dėmesio į šį pasiūlymą. Prisidėti prie universiteto mokslinių tyrimų buvo dorybė, taigi Chenas nerimavo, kad gali atrodyti, jog universitetą į darbą pelno siekiančioje įmonėje jis iškeitė merkantiliniais sumetimais. Be to, jis sunkiai dirbo ir padarė neblogą mokslinę karjerą. Laboratorijoje Chenas buvo subūręs jaunų aštraus proto mokslininkų grupę, buvo patenkintas savo tyrimais ir gana dažnai skelbė puikias mokslines publikacijas. Taigi lipo karjeros laiptais. Universiteto aplinka jau savaime siūlė stabilumą – tokį, kokio jo mokslininkai tėvai didelėmis pastangomis siekė sau ir įsivaizdavo, jog to paties sieks jų sūnus

Danas. Taigi jis nebuvo linkęs palikti nei universiteto, nei savo pacientų, ypač tų, kuriuos gydė jau ne vienus metus. Tačiau sulaukęs pasiūlymo Chenas nusprendė, kad išklaudydamas, ką jam siūlo farmacijos bendrovė, o galbūt ir susitikęs su jos atstovais niekam nepakenks.

9. Siuntėjas: Daniel Chen <

Tema: Melanoma

Data: 2010 m. vasario 18 d., ketvirtadienis, 17:30 val.

Sveikas, Bradai,

gavau tavo žinutę ir labai nusiminiau, kaip, manau, ir tu pats. Visgi džiaugiuosi išgirdęs, kad vėžys, atrodo, atsinaujino toje pačioje vietoje, kurioje buvo aptiktas pasikartojanti karta.

- Ar šioje vietoje tau buvo taikytas spindulinis gydymas?
- Ar auglys buvo ištirtas dėl V600E BRAF mutacijos?
- Ar susisieki su Donu Mortonu dėl chirurginės rezekcijos?
- Ar šiuo metu norėtum apsvarstyti galimybę rinktis IL-2 terapiją, o ne klinikinius tyrimus?

10. Leslie A. Pray, *Gleevec: The Breakthrough in Cancer Treatment*, Nature Education, 2008, 1:37.

11. Vadina moji Filadelfijos chromosoma, arba BCR-ABL, dviejų sukeistų genų sintezė, būdinga 95 proc. tam tikru baltųjų kraujo kūnelių vėžiu – lėtine mielogenine leukemija (LML) – sergantiems pacientams. XX a. septintajame dešimtmetyje pradėtas tyrimas pirmą kartą atskleidė ryšį tarp genetinės būklės ir polinkio į vėžį. Šiam pacientų pogrupiui vaistai veiksmingi.

12. „Negaliu sakyti, kad Ira tai slėpė, tačiau jis ir nebuvo visiškai atviras“, – pasakojo Chenas. Vėžio imunoterapeutai buvo ypatinga mažuma. Kur kas gausesnis vėžio biologų būrys į tą ypatingą mažą grupę žiūrėjo kaip į... kitokius. Ir kitokius blogąja prasme. „Entuziastingi, – taip šį požiūrį apibūdino Chenas, – bet galbūt pernelyg entuziastingi.“ Kitaip tariant, „trenkti“. Jie buvo laikomi grupe, kuriai tikėjimas užtemdė mokslinį objektyvumą – esą jie tikėjo, todėl nematė. Taigi garsiai išpažinti savo tikėjimą vėžio imunoterapijos perspektyvomis farmacijos bendrovės susirinkime buvo tiesus kelias užtikrinti, kad jūsų idėjos nebus įgyvendintos. „Jie manė, kad visa tai netikra, – pasakojo Chenas. – Manau, kad daugelis vėžio biologų pripažino šios srities galimybes. Tačiau taip pat manau, kad daugelis iš jų manė, jog tai nesusiję su biologija, ir tiesiog netikėjo. Jie negalvojo, kad ši kryptis turi ateitį. Toks požiūris ypač sustiprėjo atradus melanomos onkogeną – atrodo, kad ateitis priklauso taikinių terapijai.“

Taigi susirinkusieji pasidalijo į vėžio imunologų ir vėžio biologų stovyklas. Schelleris buvo tarp jų. Vėžio biologai buvo sužavėti atrastu onkogenu, kuris skatina muta-

cijas ir įprastą ląstelę paverčia melanomos ląstele. Jeigu būtų balsuojama, nuo 50 iki 80 procentų dalyvių tikrai būtų nusprendę norintys sukurti vaistą, trukdantį onkogenui sukelti melanomą.

13. Steinmanas mirė nuo vėžio 2011 m. rugsėjį – vos dieną prieš Nobelio komitetui paskelbiant šios premijos laureatus.
14. Ira Mellmanas prisimena, kad jie dėl to ginčydavosi, tačiau niekada nieko neįtikino.

„Imunoterapijos problema ta, kad ji atrodo perspektyvi jau prieš šimtą metų, tiesa? O tariai proveržiai įvykdavo kas dvidešimt metų, – pasakojo Mellmanas. – Tai gi jau beveik šimtą metų, jei ne ilgiau, sklendo idėja, kad įmanoma suaktyvinti žmogaus imuninę sistemą kovai su vėžiu. Tačiau jai nuskambėjus pirmą kartą, o tai įvyko maždaug tuo metu, kai plačiai paplito chirurginis gydymas ir spindulinė terapija, imunoterapija buvo kaip ir nustumta į kampą, iš dalies todėl, kad apie imuninę sistemą tuo metu buvo žinoma labai mažai, ir todėl, kad mokslo požiūriu ši sritis atrodė beviltiška. Ir toks motyvas skambėjo ištisus dešimtmečius!

„Vėžio biologai galėjo visiems parodyti onkogeną. Jie buvo parengę ir keletą įdomių naujų straipsnių, susijusių su imunoterapijos tyrimais, tad taip pat galėjo pateikti stublinamų naujų duomenų. Tie duomenys buvo empiriniai, tačiau tai, ką jie reiškė, vis dar buvo aiškinama, ir kartais aiškinama šališkai, – pasakojo Mellmanas. – Jūs ginčijatės ne dėl faktų, o dėl jų aiškinimo.“ Vis dėlto kiekvieną tyrimą, kurio rezultatai leisdavo tvirtinti, kad imuninė sistema atpažįsta vėžį, visada atsverdavo kitas, kuris atrodėdavo toks pat patikimas, tačiau kurio rezultatai buvo priešingi. Vėžio biologai rodydavo į vieną tyrimą, o vėžio imunologai – į kitą. Tuo metu netrūko duomenų, skaičių, tyrimų ar įprastų bandomųjų pelių – visi juos matė. Tačiau buvo problemų, susijusių su bandomosiomis pelėmis. „Jų rezultatai retai tinka žmonėms, – aiškino Mellmanas. – Bandomosios pelės visada buvo „niekinigos“. Galbūt vienas iš penkių metodų veikė. Visgi tai, kas veikė, veikė gerai. Dienai baigiantis vėžio imunoterapijos priešininkai metė kozirį, kurį Mellmanas parafrazavo taip: „Jūs net nežinote, kaip tai veikia.“ Blogiausia, kad jie buvo teisūs. Taigi jis pridūrė: „Pagrindiniai mechanizmai, biologija... jeigu to nesuprantate, kaip galite tvirtinti, kad suprantate šias naujas išvadas?“ Ir jie tikrai negalėjo. Tuo metu niekas nesuprato sudėtingos biologijos, o be mokslinių pagrindų buvo praktiškai neįmanoma pateikti svarių mokslinių argumentų.

15. Išsiaiškinti, kurie T ląstelės genai neturėjo nieko bendra su susinaikinimo signalu – šie genai nurodė receptorių.
16. Y. Ishida et al., *Induced Expression of PD-1, a Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, upon Programmed Cell Death*, EMBO Journal, 1992, 11:3887–3895, PMCID: PMC556898.

17. Dabar jis – vienas iš vėžio imunologijos programos direktorių Jeilio vėžio centre Niu Heivene, Konektikuto valstijoje.
18. B7-H1, trečiasis B₇ šeimos narys, skatina T-ląstelių proliferaciją ir interleukino-10 sekreciją. Žr. H. Dong et al., *B7-H1, a third member of the B₇ family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion*, Nature Medicine, 1999.
19. Liepingas Chenas buvo klonavęs žmogaus PD-L1 geną ir, pasak jo, 2001 m. nesėkmingai bandė įtikinti žmonę gaminti prieš jį nukreiptą komercinį antikūną.
20. Bandymą inicijavo dr. Suzanne Topalian, jis buvo atliktas Nacionaliniame sveikatos institute.
21. Danui Chenui pakako prisiminti, kaip jo šeima vaikystėje sėsdavosi prie pietų stalo. Jis vis dar aiškiai prisiminė savo tėvą – fiziką, aistringai atsidavusį savo gyvenimo darbui – branduolių sintezės tyrimams.

„Tai juk labai panašu, tiesa? Entuziastingų mokslininkų grupė tiki, kad branduolių sintezė yra energijos ateitis, kurią pasieksime po kokių dvidešimties metų. Praeina keturiasdešimt metų, bet entuziastingų mokslininkų grupė tiki, kad tereikia palaukti dar dvidešimt metų. Manau, kad nerimas kilo todėl, jog judėjome mažais žingsneliais. Mes žinojome, kad veikia tam tikri biologiniai mechanizmai. Tačiau ar atradus, kas iš tiesų gali būti naudinga pacientams, būtinai reikia laukti dar dvidešimt metų? Taigi nė vienas iš mūsų negalėjo tvirtai pasakyti, kada įvyks tikrasis proveržis, kurio naudą galės patirti dauguma pacientų.“

22. Vienas iš argumentų, kuriuos Danas išsakė palaikydamas imunoterapiją, buvo svarbus jos privalumas, kurį mokslininkas atskleidė pasakodamas apie tai, kaip vieną vakarą jiedu su Debe svečiavosi pas šeimos draugę. Taigi Danas sėdėjo moters virtuvėje ir gurkšnojo vyną, o šeimininkė pjaustė salotas. Gydytojas prisiminė, kaip pradėjo pasakoti jai apie savo darbą ir pažangą kovojant su vėžiu. Jis buvo labai įsitraukęs ir susijaudinęs, nes prieš kurį laiką gauti klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad naujas vaistas padės vėžiu sergantiems pacientams gyventi ilgiau.

„Nuostabu! – pritarė šeimininkė. – O kiek ilgiau?“

Danas prisimena jai pasakęs, jog kartais tai būna keli mėnesiai. „Tik tiek? – nustebė moteris. – O aš maniau, kad jūs išgydote vėžį!“

Danas tarsi iš šono girdėjo save aiškinant, kad vėžys – labai sunki liga, o šie skaičiai tik vidutiniai, tačiau suprato, kad bando pateisinti tai, kas liūdina ir jį patį. Taip, jis dalyvavo kuriant vaistus, ir tai puiku. Taip, jie darė pažangą, žengė pirmyn mažais žingsneliais, ilgindami pacientų gyvenimą savaitėmis ir mėnesiais, kurie galiausiai taps metais. Tokia buvo vienos, o gal ir dviejų kartų kovos su vėžiu istorija. Jis bandė vyti, tačiau neprasiveržia. Niekas neprasiveržia.

Kai praėjusio amžiaus pradžioje buvo įkurtos pirmosios vėžio tyrimų laboratorijos, jų tikslas buvo išgydyti vėžį. To meto žmonės tikėjo, kad tai įmanoma. Ir kodėl turėtų

būti kitaip? Juk kitas ligas pavyko įveikti pasitelkus kryptingus tyrimus, mokslą ir didelius pinigus. Naujoji technologija dabar skynėsi kelią, stengdamasi įveikti negandą, kuri vargino žmoniją ilgus amžius. Šioje srityje dirbo geriausi protai. Praėjus šimtui metų vėžio sergantys pacientai galėjo džiaugtis nemenka pažanga. Tačiau visiškai išgydyti vėžį nepavyko.

23. Tuo metu buvo žinoma, kad jų atrasta molekulė yra ant navikinių ląstelių ekspresuojamas baltymas, tačiau dar nebuvo suprastas jo ryšys su T ląstelės receptoriumi, ir niekas nė nenumanė, kad sąveika su šiuo receptoriumi gali slopinti T ląstelės atsaką. Vietoj to šis baltymas buvo laikomas galimu naviko ląstelių taikiniu – tam tikru molekulinio „obuoliuku“, į kurį galima nukreipti atitinkamą antikūną. Tuo metu labiau įprastas vaistų nuo vėžio kūrimo metodas buvo pamėginti susieti tą antikūną su kokiais nors nuodais, kuriuos buvo siekiama įterpti į vėžinę ląstelę. Taigi mokslininkų komanda kūrė būtent tokius vaistus, kai posėdžių kambaryje esantys imunologai pakeitė jų kursą.
24. „Visi norėjo sutikti, kad PD-L1 gali veikti ir sergant melanoma, ir inkstų vėžiu, – pasakojo Chenas. – Be to, daug vilčių dėl šių vėžio rūšių, kurioms būdingos itin mutavusios ląstelės (ypač tai pasakytina apie melanomą), gydymo teikė anti-CLTA4 tyrimų rezultatai. Tačiau net ir skeptikai gali pasakyti: „Patikėsiu tik tada, kai vaistas veiks plaučių vėžį.“
25. Dar vieno tipo T ląstelės vadinamos reguliavimo T ląstelėmis. Jų vaidmuo vis dar tiriamas, tačiau vis geriau suprantama, kad joms tenka svarbus vaidmuo subalansuojant imuninį atsaką – tam tikra prasme tai ląstelės, kurios imuninėje kovoje visada siekia paliaubų. Dar nėra tiksliai nustatyta, kas svarbiau: skatinti T ląstelių atsaką ar mažinti reguliavimo T ląstelių poveikį – greičiausiai gali būti svarbūs abu šie dalykai.
26. „Buvau artimas Brado draugas, – pasakė Chenas. – Dėl šios draugystės dar labiau džiaugdavausi sėkme ir priimdavau ją asmeniškai. Tačiau taip pat asmeniškai priimdavau ir nesėkmes.“

SEPTINTAS SKYRIUS.

CHIMERA

1. Dr. Michelas Sadelainas, komentarai autoriaus.
2. Remiantis Tako Malo ir kitų darbais.
3. „Zeligas sukūrė receptorių, o aš įdėjau juos į T ląsteles“, – tvirtino Hwu. Jie pradėjo naudoti paciento T ląsteles kovai su melanoma, o vėliau į naviką įsiskverbiantčius limfocitus pabandė nukreipti prieš kiaušidžių, storosios žarnos ir krūties vėžį.

Iš šių trijų vėžio rūšių naujoji metodika geriausiai veikė kiaušidžių vėžį – naujai sukurta ląstelė atpažino IGROV kiaušidžių vėžio ląstelių linijos antigenus. „Pirmą kartą per savo karjerą jaučiausi toks pakylėtas“, – prisiminė Hwu. Visgi sėkmingas taikinio pakeitimas tėra viena kuriamos veikiančios vėžio naikinimo mašinos dalis. Tokios pertvarkytos ląstelės organizme turi išlikti gyvos, dalytis ir sukurti klonų armiją, o tada sunaikinti vėžį, bet tik vėžį. Šiuo požiūriu Nacionaliniame vėžio institute sukurta ląstelė neveikė.

4. Ši CAR-T buvo labai nutolusi nuo 1985 metų pavyzdinio T kūno. Tai buvo elegantiškas ir sudėtingas žudymo aparatas. „Pirmosios kartos CAR, įterpta į T ląstelę, galėjo atpažinti taikinio molekulę ir nužudyti ją turinčią ląstelę“, – aiškino Sadelainas. Tačiau ląstelės turėjo ir daugintis – jų klonų skaičius privalėjo vis didėti. Be to, jos turėjo išlikti funkcionaliomis T ląstelėmis ir ilgai neišgyventi. Taigi CAR reikėjo dar gerokai keisti. Sadelaino naujovė buvo įdiegti kostimuliacinį signalą ir sukurti tai, ką jis vadino „antrosios kartos CAR“ – ląstelę, gebančią atpažinti taikinį, klonuoti savo antrines ir išlaikyti kitas T ląstelių funkcijas. Tokia ląstelė yra „gyvas vaistas“, o jos gyvavimo trukmė tokia pat, kaip ir paciento, kuriame ji gyvena. Šis darbas buvo atliktas Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro laboratorijoje – Sadelainas yra šios įstaigos Ląstelių inžinerijos direktorius steigėjas bei Genų perdavimo ir genų ekspresijos laboratorijos vadovas.

2013 m. Sadelainas įkūrė įmonę, kurią pavadino „Juno Therapeutics“. Tai jis padarė drauge su žmona mokslininke Isabelle Rivière bei partneriais Michaelu Jensenu, Stanu Riddelliu, Renieriu Brentjensu ir Fredo Hutchinsono vėžio tyrimų centro imunologu (ir Jimo Allisono bičiuliu) bei nuoširdžiai įsitikinusiu imunologu Philu Greenbergu. Jų tikslas buvo galimą žudymo mašiną paversti dar efektyvesniu ginklu prieš vėžį.

5. Dr. June savo sukurtai CAR naudojo mėginį, kurio paprašė iš tuo metu Šventojo Judo vaikų tyrimų ligoninėje dirbusio dr. Dario Campana'os (po to, kai iš klausė jo pristatymą 2003 m. konferencijoje).
6. Sadelaino pasirinktas baltymo CD19 taikinyje buvo svarbiausias CAR-T sėkmės aspektas, kuris, pasak jo, atvėrė duris. „Tuo metu, kai jį pasirinkau, CD19 buvo žinomas, bet nebuvo žvaigždė“, – aiškino gydytojas. Gero molekulinio taikinio, kurį CAR turėtų atpažinti, kriterijus buvo sąlyga, kad toks taikinyje būtų būdingas tik vėžiui – jeigu vėžio ląstelių antigeną ekspresuotų normalios organizmo ląstelės, CAR-T pultų ir vėžį, ir pacientą. CD19 buvo geras pasirinkimas, nes šis antigenas gerai išreikštas tam tikrų vėžio formų, pavyzdžiui, limfomos, ląstelių paviršiuje. Nors jį ekspresuoja ir kai kurios B ląstelės, tačiau šį šalutinį poveikį pacientai gali išverti – gydytojai jau turi didelę patirtį, kaip išlaikyti gyvus pacientus, kurių or-

ganizme nėra B ląstelių. „Kovojo su mirtinu vėžiu prarasti B ląsteles ne itin baisu“, – aiškino mokslininkas.

Žurnale „Nature Medicine“ 2003 m. buvo paskelbtas Sadelaino su kolegomis parengtas straipsnis apie tai, kad galima surinkti T ląsteles ir įterpti į jas retrovirusinį vektorių, užkoduočią kurti antrosios kartos CAR ląsteles. Atliekant bandymus su gyvūnais, tokios ląstelės atpažino ir puolė CD19 (imunodeficitą turinčioms pelėms buvo įterptas žmogaus genas ir žmogaus CAR-T ląstelės). Šią ikiklinikinio bandymo prielaidą dar reikės patvirtinti bandymais klinikinėje aplinkoje ir priimti sprendimą leisti žudymo mašiną, sukonstruotą taikant genų inžinerijos metodus ir kovojančią su žmogaus baltymais, išbandyti su žmonėmis – tai turės padaryti Rekombinantinės DNR patariamasis komitetas (RAC) ir FDA.

7. Be to, jo sukurta CAR išsekdamo ekspresuodama kostimuliacinį baltymą (vadina-
mą $4-1BB$), kuris buvo panašus į CD_{28} . Mokslininkai tikėjosi galiausiai sukursiantys dirbtinę CAR ląstelę – tokį ląstelinį automobilį, su vairu, padedančiu nukreipti jį į tikslą, bei pilnu baku degalų, kad T ląstelei pakaktų energijos pasiekti tikslą ir baigti darbą.
8. Chimerinį antigeno receptorių (CAR) 1991 m. sukūrė San Fransiske veikiančio Kalifornijos universiteto mokslinis bendradarbis Arthuras Weissas, kuris jį pava-
dino CD_{4-28} . Receptorius buvo naudojamas kaip priemonė tirti T ląstelių suakty-
vinimą. Žr. Jeff Akst, *Commander of an Immune Flotilla*, Scientist, April 2014.
9. Sukurti GVAX pavyko suderinus moderniausius genų terapijos pasiekimus ir imu-
noterapijos metodus. Dėmesys buvo sutelktas į tuo metu perspektyviausia laikytą
vėžio imunoterapijos kryptį: vakcinas nuo vėžio kūrimą.

Taigi taikant šį gydymo metodą būdavo paimamas gabalėlis paciento naviko, tada jo ląstelių genai pakeičiami taip, kad ekspresuotų citokiną (granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių, arba GM-CSF, kuris, kaip neseniai įrodyta, padeda dendritinėms ląstelėms perduoti naviko antigeną T ląstelėms – šį mechanizmą atrado Ralfas Steinmanas). Po to pakeistos naviko ląstelės būdavo vėl sušvirkščia-
mos pacientui kaip dvigubo poveikio vakcina, kuri turėjo pakeisti imuninę sistemą ir sužadinti imuninį atsaką skatinančius citokinus. Vis dėlto tai buvo tik teorija, o kadangi visi vėžio vakcinų klinikiniai tyrimai XX a. pabaigoje ir XXI a. pradžioje buvo nesėkmingi, šis darbas 2008 m. buvo padėtas į lentyną. Nesėkmių priežastys vis dar nėra aiškios, tačiau dabar apie imuninės sistemos biologiją, vėžį ir imuninę sistemą slopinančią naviko mikroaplinką, įskaitant ir PD-L1 ekspresiją, žinoma kur kas daugiau.

Tai buvo jaudinantis imunoterapijos istorijos etapas, prie kurio prisidėjo šiandien vė-
žio imunologijos šulais laikomi gydytojai ir mokslų daktarai, tokie kaip Glennas Dranoffas, Richardas Mulliganas, Drew Pardollas, Elizabeth Jaffee ir kiti. Kiekvie-

nas šis tyrinėtojas ir mokslininkas nusipelnė atskiro skyriaus, ir beveik visi jie šiuo metu atlieka svarbų darbą, apie kurį bus parašytos naujos knygos. (Pavyzdžiui, Elizabeth Jaffee tiria galimybes panaudoti GVAX ir imuninės patikros taškų inhibitoriaus anti-PD-1 (nivolumabo) derinį kasos vėžiui gydyti. Dar vieną derinimo metodą vertina „Aduro Biotech“ bendradarbiaudama su „Novartis“ – šioje bendrovėje Dranoffas vadovauja onkologinių vaistų kūrimui. Pardollas yra vienas iš vėžio imunologijos ir hematopoezės programos dėstytojų Johnso Hopkinso universitete Baltimorėje.

Pradinį, 1993 m. paskelbtą, mokslinį straipsnį, kuriame išdėstyti GVAX moksliniai pagrindai ir terapiniai teiginiai, rasite čia: Glenn Dranoff et al., *Vaccination with Irradiated Tumor Cells Engineered to Secrete Murine Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Stimulates Potent, Specific, and Long-Lasting Anti-Tumor Immunity*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1993, 90:3539–3543.

Danas Chenas, kuris tuo metu dar buvo medicinos mokyklos studentas, visai atsitiktinai pristatė šį straipsnį mokslinių publikacijų nagrinėjimo seminare, kur jis netikėtai įžiebė susidomėjimo kibirkštį, vėliau nulėmusią jo karjerą. Po kelerių metų jis su nuostaba pamatys, jog minėti mokslininkai taps jo kolegomis mažame imunoterapijos pasaulyje. Na, ar bent jau pasaulyje, kuris iki proveržio buvo mažas.

Interviu iš kelių tokių įdomių ir svarbių imunoonkologijos pasaulio atstovų ėmė rašytojas ir biotechnologijų rizikos kapitalo įmonės „Trout Group“ mokslinis bendradarbis Neilas Canavanas. Šią medžiagą jis vėliau panaudojo savo knygoje *A Cure Within: Scientists Unleashing the Immune System to Kill Cancer* (žr. po priedų pateiktą skyrelį „Papildoma literatūra“).

10. June'as ir toliau tęsia kiaušidžių vėžio, taip pat – įvairių rūšių kraujo vėžio, kuriems šiuo metu taikoma CAR-T terapija, tyrimus.
11. Leukemija susirgusiems vaikams taikoma chemoterapija ir spindulinė terapija neretai visiškai juos išgydo, tačiau dėl tokio gydymo jie kenčia labiau negu suaugusieji – tai viena iš priežasčių, kodėl linkstama atsisakyti tradicinio vaikų gydymo ir iš karto rinktis CAR-T terapiją. Daugiau informacijos rasite svetainėje EmilyWhiteheadFoundation.org.
12. Whiteheadų šeima Filadelfijos vaikų ligoninėje nuo pat pradžių ieškojo antros nuomonės ir norėjo tęsti CAR-T terapiją, bet FDA dar nebuvo patvirtinusi šio gydymo metodo vaikams. Vaikų gydymui taikomi griežtesni reikalavimai negu suaugusiųjų, todėl nauji pediatriškieji gydymo metodai skinasi kelių lėčiau, ir tai liūdina tokius gydytojus kaip June'as, ypač jeigu ant kortos pastatyta pacientų gyvybė.
13. Kadangi virusai yra infekcijos sukėlėjai, negalintys daugintis savarankiškai, mokslininkai vis dar galutinai nesutaria, ar jie yra dar viena „gyvybės medžio“ (kaip

mes jį apibrėžiamo) šaka. Iš esmės tai mobilūs molekuliniai mazgai, labiau primestantys subtilius įrenginius iš organinių medžiagų, o ne gyvus padarus.

14. Šią sceną aprašė keli to meto leidiniai – ji buvo įspūdinga ir, kaip ir visi reportažai iš vėžiu sergančių vaikų palatų, jaudinanti iki širdies gelmių. Emilė gulėjo ligoninės lovoje, aprenpta žvilgančia purpurine suknele. Dėl nesėkmingos chemoterapijos ji jau buvo praradusi plaukus ir antakius, o ant plonos rankutės buvo uždėtas kraujo spaudimo matavimo manžetas. Maitinimo vamzdelį, apsuktą aplink ausį ir pereinantį į nosį, prilaikė vaikiška lipni juosta, tokios pat spalvos, kaip ir suknelė.
15. James N. Kochenderfer et al., *Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated with Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor*, Journal of Clinical Oncology, 2015, 33:540–549.
16. Dr. Gruppas yra ir Vaikų ligoninės onkologas, ir pagrindinis CART-₁₉ klinikinio tyrimo su vaikais tyrėjas. Žr. Jochen Buechner et al., *Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis*, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2017, 17(Suppl. 2):S263–S264.
17. Dabar turime patikimų įrodymų, kad IL-6 išskiria ne pačios dirbtinai sukurtos T ląstelės, bet makrofagai (minkštakūniai įgytos imuninės sistemos atstovai), kurie užpuola vėžį ir išskiria citokinus. 2018 m. birželį dr. Sadelaino komanda iš Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio tyrimų centro žurnale „Nature Medicine“ paskelbė laišką, kuriame išsamiai aprašė šį atradimą, padarytą pasitelkus pelių citokinų atsipalaidavimo sindromo (CRS) modelius. Viena iš vilčių, kurias teikia šis atradimas – galimybė nustatyti konkrečią molekulinį įvykių grandinę citokinų kaskadoje ir užblokuoti tuos iš jų, kurie sukelia pavojingus simptomus, tačiau netrukdyti citokinams, prisidedantiems prie suderinto imuninio atsako. Tokiu būdu gydymas CAR-T gali tapti mažiau toksiškas ir net taikytinas ne ligoninėje.

Kita viltis – įveikti tam tikrą CAR-T terapijos nepastovumą, nes kol kas šio individualizuoto vaisto stiprumas atskiriems pacientams gerokai skiriasi. CAR-T unikalus tuo, kad šios ląstelės organizme dauginasi (ne taip kaip kiti vaistai, kurie pavartoti pamažu pasišalina iš organizmo), tačiau ne visos T ląstelės vienodos. Imunokompetentingiems pacientams, kurių imuninė sistema sveika, replikacija trunka ilgiau negu nusilpusiems arba vyresniems pacientams, kurių imuninę sistemą jau išsekino liga arba chemoterapija. Taigi gydytojams sunku nustatyti vaisto dozę. Jeigu CAR-T ląstelių per mažai, jų sukeliama imuninio atsako nepakanka vėžiui įveikti, o jeigu per daug – kyla toksiškumo ir CRS pavojus. Šaltinis: Theodoros Giavridis et al., *CAR T Cell-Induced Cytokine Release Syndrome Is Mediated by Macrophages*.

- ges and Abated by IL-1 Blockade*, Nature Medicine, 2018, 24:731–738, doi:10.1038/s41591-018-0041-7.
18. Taip pat, kaip ir kitas citokinus slopinantis vaistas – etanerceptas.
 19. Tocilizumabas dabar taip pat indikuojamas esant citokinų atsipalaidavimo sindromui ir skiriamas pacientams, kuriems taikoma CAR-T terapija.
 20. James N. Kochenderfer et al., *Eradication of B-Lineage Cells and Regression of Lymphoma in a Patient Treated with Autologous T Cells Genetically Engineered to Recognize CD19*, Blood, 2010, 116:4099–4102, doi:10.1182/blood-201004-281931.
 21. Rašytojas Andrew Pollackas laikraštyje „The New York Times“ paskelbė straipsnį, kuriame perteikė Arie Belldegrūno papasakotą istoriją apie Steve'ą Rosenbergą. Prieš tapdamas farmacijos bendrovės „Kite Pharma“ – Nacionalinio vėžio instituto verslo partnerės pateikiant CAR-T rinkai – vadovu, Belldegrūnas buvo vienas iš šimtų mokslinių bendradarbių, kuriuos per savo karjerą mokė ir kuravo dr. Rosenbergas. Tuo metu Belldegrūnas bandė įtikinti Rosenbergą prisijungti prie jo įmonės – šis pasiūlymas būtų padaręs dr. Rosenbergą labai turtingu žmogumi (2018 m. Belldegrūnas su partneriu pardavė „Kite“ už daugiau nei 11 mlrd. JAV dol.). „Jis sėdėjo ir ilgai ilgai tylėjo, – pasakojo Belldegrūnas Pollackui, – o tada paklausė: „Arie, kodėl jūs neklausiate, ko aš noriu?“
 - Ir tęsė: „Kasdien atėjęs į darbą jaučiuosi pakylėtas lyg vaikas, pirmą kartą patekęs į naują vietą. Jeigu paklaustumėte manęs, ko noriu, atsakyčiau, kad norėčiau vieną dieną numirti prie šio stalo.“ (Žr. Andrew Pollack, *Setting the Body's 'Serial Killers' Loose on Cancer*, New York Times, August 2, 2016.)
 22. Bendrasis šios CAR-T pavadinimas yra aksikabtagenas ciloleucelas.

AŠTUNTAS SKYRIUS.

AUKSO KARŠTLIGEI PASIBAIGUS

1. Dar vienas šioje eksperimentinio idėjų patvirtinimo eroje gimęs gydymo metodas, patvirtintas metais anksčiau negu „Ipi“, buvo bendrovės „Dendreon“ sukurta dendritinių ląstelių terapija. Tačiau vaistas, sipuleucelis-T, netapo komerciškai perspektyvus.
2. Neišsamaus tokių PD-1 blokuojančių preparatų sąrašo viršuje yra pembrolizumabas (prekybinis pavadinimas „Keytruda“, gamintojas „Merck Pharmaceuticals“, patvirtinimas suteiktas 2014 m.) ir nivolumabas (prekybinis pavadinimas „Opdivo“, gamintojas „BristolMyers Squibb“, patvirtinimas suteiktas 2015 m.). Netrukus pasirodė ir vaistai, blokuojantys apsigaitimo informacija signalą naviko pusėje (anti-PD-L1). Tarp jų buvo atezolizumabas (prekybinis pavadinimas „Tecentriq“,

- gamintojai „Genentech“ ir „Roche Pharmaceuticals“, pirmasis FDA patvirtinimas suteiktas 2017 m.) ir durvalumabas (prekybinis pavadinimas „Imfinzi“, gamintojai „AstoZenica“ ir „MedImmune“, patvirtinimas suteiktas 2018 m.).
3. Žurnalo „The New England Journal of Medicine“ 2018 m. gegužę paskelbtame straipsnyje pranešta apie PD-1 imuninės patikros taškų inhibitoriaus nivolumabo („Opdivo“) klinikinių tyrimų 2 etape dalyvavusių pacientų, kurių navikai augo, o ne mažėjo, pogrupį. Šie pacientai sirgo agresyvia ir palyginti reta vėžio forma, pažeidžiančia T ląsteles – suaugusiųjų T ląstelių limfoma-leukemija (ATLL). Šaltinis: Lee Ratner et al., *Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma After PD-1 Inhibitor Therapy*, letter to the editor, New England Journal of Medicine, 2018, 378:1947-1948.
 4. Pritaikius mūšio metaforą galima teigti, kad imuninės patikros taškų blokavimas – tai signalas kariuomenei telktis, ginkluotis ir ruoštis pulti. Imuninės patikros taškai PD-1 / PD-L1 įsijungia vėliau – iš arti ir asmeniškai, kai T ląstelių armija jau yra mobilizuota ir paruošta mūšiui.
 5. Pagal asmens imuninės sistemos ir konkretaus naviko sąveiką imunologai navikus šiuo metu skirsto į tris plačias klases: „karštuosius“, „šaltuosius“ ir „drungnuosius“. Šios kategorijos naudingos prireikus apibūdinti skirtingų tipų navikų ir imuninės sistemos dinamiką, į kurią reikia atsižvelgti parenkant vaistus arba jų derinius.
- T ląstelės geriausiai atpažįsta „karštuosius“ navikus. Per mikroskopą galima matyti, kaip jos susitelkia prie naviko ir į jį įsiskverbia (į naviką įsiskverbiantys leukocitai). Visgi net būdamos pačioje fronto linijoje T ląstelės nepajėgia atlikti savo darbo iki galo ir sunaikinti naviko. Be to, šie „karštieji“ navikai geba įvairiais būdais „išse-kinti“ T ląsteles, kad jos nesuaktyvėtų. (Atminkite, kad imuninė sistema turi daugybę į saugiklius, pertraukiklius arba laikmačius panašių elementų, kurie skirti užtikrinti, kad imuninis atsakas netaptų sniego lavina arba autoimuniniu košmaru, todėl net vakcinoms būtinas tam tikras „stiprintuvas“, kad imuninis atsakas suaktyvėtų.) Taigi imuninės ląstelės susirenka, bet neturi jėgų pulti. Daugelis tokių navikų linkę atsirasti tose kūno vietose, kurias labiausiai veikia vėžį sukeliančios medžiagos – saulės spinduliai, dūmai ar kiti kancerogenai. Tai gali būti odos vėžys (melanoma), plaučių vėžys (smulkialąstelinė ir nesmulkialąstelinė karcinoma), taip pat vėžys, atsirandantis organuose, per kuriuos prateka koncentruotos į mūsų organizmą patenkančios medžiagos, pavyzdžiui, šlapimo pūsleje, inkstuose arba storojoje žarnoje. Nuolat replikuojamai DNR šie kancerogenai yra tarsi nesiliaujantis bombardavimas. Tai galima palyginti su bandymu užsirašyti receptą, kai kas nors jus apmėto golfo kamuoliukais – tikėtina, kad pridarysite nemažai klaidų. Tokios klaidos ląstelėse yra mutacijos, ir nesunku nuspėti, kad šiuose kancerogenų veikiamuose organuose atsirandančiam vėžiui būdingas didžiausias DNR klaidų

skaičius, o ląstelių mutacijos labiausiai išreikštos. Dėl šių ir kitų genetinių priežasčių imuninė sistema gana neblogai pastebi tokias ląsteles, todėl jos buvo pavadintos „karštosiomis“. Be to, faktas, kad imuninė sistema šias vėžines ląsteles pastebi, bet jų nenužudo, reiškia, jog tuo pačiu metu vyksta dar kažkas – ląstelės pasitelkia klastą, leidžiančią joms išgyventi nepaisant mutacijų.

Kai kuriais atvejais viena tokia gudrybė yra naviko ekspresuojamas PD-L1, tad labiausiai tikėtina, kad tokie navikai duos slaptą signalą imuninei sistemai nekreipti dėmesio į antigenus. Taigi šių tipų navikai geriausiai reaguoja į imuninės patikros taškų inhibitorius (anti-PD-1 arba anti-PD-L1). Šiuo metu tai „laimingieji“ navikai, nes esami imunoterapiniai vaistai juos veikia geriausiai, o atsakas būna itin stiprus. Sakydami, kad vėžį pavyko išgydyti, onkologai dažniausiai turi omenyje šiuos navikus.

Visiškai kitos problemos kyla bandant gydyti „šaltuosius“ navikus, nes imuninė sistema beveik visai į juos nereaguoja. Per mikroskopą nematyti praktiškai jokių imuninės sistemos ląstelių, todėl „šaltieji navikai“ kartais vadinami „imunine dykuma“. Dėl įvairių priežasčių T ląstelės šių navikų visiškai arba beveik nemato. Ne taip kaip jų „karštųjų“ pusbrolių, daugumos (nors ir ne visų) „šaltųjų“ navikų ląstelės nėra smarkiai mutavusios ir neturi aiškiai išreikštų antigenų – tai reiškia, kad imuninės sistemos ląstelėms jos nėra akivaizdūs svetimkūniai. Tokiu atveju gali būti taikoma imuninė terapija, „sušildanti“ naviką ir padaranti jį geriau matomą (labiau antigeninį) (pavyzdžiui, galima nukreipti į naviką virusą ir taip jį pažymėti geriau matomais svetimais antigenais. „Šaltieji“ navikai gali naudotis ir kitais triukais, kurie neleidžia T ląstelėms efektyviai jų atpažinti. Tai gali būti įvairūs naviko mikroaplinkos – mažo pasaulėlio, kurį aplink save susikuria pats navikas – aspektai, kai molekulės įvairiais būdais išjungia arba slopina intensyvų imuninį atsaką (dar vadinamą „slopinamąja naviko mikroaplinka“). Didžiąją naviko masės dalį sudaro ne pats vėžys, o jo aplinkos komponentai, todėl T ląstelei sunku įsiskverbti į naviką.

Gamta konservatyvi – ji vengia sudėtingų sprendimų ten, kur galima išsiversti paprasčiau. Taigi apibendrinant galima suformuluoti priežastį, kodėl dauguma „šaltųjų“ navikų nereaguoja į imuninės patikros taškų inhibitorius; kad sėkmingai išgyventų, šioms navikų rūšims mažiausiai reikia PD-L1 signalo. Dėl silpnai išreikšto mutacijų profilio jie prasčiau matomi imuninei sistemai. Tad jei navikas nesinaudoja imuninės patikros tašku, jo slopinimas nieko nepakeis.

Taigi, kaip jau galėjote numanyti, „šaltieji“ navikai į esamus imuninės patikros taškų inhibitorius reaguoja silpnai arba visiškai nereaguoja. Norint geriau suprasti, kodėl taip yra, naudinga pagalvoti apie tokius navikus evoliucijos požiūriu. Jeigu mutavusi ląstelė imuninei sistemai akivaizdžiai matoma, imuninė sistema ją pastebi ir

nužudo. Didesnės mutacijos yra ir akivaizdesnės, taigi atitinkamai mažesnė tikimybė, kad ląstelės išgyvens ir taps tuo, ką vadiname vėžiu, nebent jos pasitelktų klastas, dėl kurių būtų prasčiau matomos. Viena tokių klastų yra PD-L1. „Šaltiesiems“ navikams tokių triukų tiesiog nereikia.

Trečiojo tipo navikai bendrai vadinami „drungnaisiais“ navikais. Imuninė sistema ir T ląstelių kariuomenė juos pastebi, tačiau dėl kažkokių priežasčių taip ir neužpuola. T ląstelės neįsiskverbia į naviką ir jo nesunaikina. Imunologai tokią situaciją kartais lygina su kariuomene, išgirdusia komandą pradėti puolimą ir apsupusia pilį, bet nesugebančia įveikti gynybinio griovio. Šiai kategorijai priskiriama daugybė vėžio ir mutacijų rūšių, todėl būtų neteisingai apibūdinti jas visas taikant tik šią vieną savybę. Nepaisant aprašymo, negalima kategoriškai tvirtinti, kad minėti navikai sėkmingai išvengia imuninės atakos dėl to, jog turi ir „karštųjų“, ir „šaltųjų“ navikų požymių, nors toks teiginys gali būti teisingas. Tiksliau būtų teigti, kad šiems navikams būdingas unikalus imuninės gynybos profilis, kuris leidžia jiems išgyventi ir klestėti bei tuo metu likti visiškai nepastebimiems imuninės sistemos. Šią kategoriją daugiausiai sudaro liaukiniai navikai (yra ir kitų), nors vėžio atsiradimo vieta mažiau svarbi už jo ypatybes.

Kai kuriais atvejais šie navikai „drungni“ gali būti ir todėl, kad nors yra pastebimi, bet susidaro tokiose vietose, į kurias imuninėms ląstelėms sunku įsiskverbti. Tai gali būti navikai, turintys kietą išorinį sluoksnį, kuris atstumia infiltratus. Jie gali sukurti tiesiog neįtikėtinus gynybinius įtvirtinimus. Paprastai jiems būdinga saikinga PD-L1 ekspresija, vidutinė mutacijų apkrova, vidutinė antigenų raiška ir dažnai imuninę sistemą slopinanti mikroaplinka, kuri T ląstelių imunines atakas atremia dar prie vartų. Šiuo metu atliekami kelių atskirų gydymo būdų, skirtų tik tokio tipo navikams, klinikiniai tyrimai, tačiau galima pagrįstai teigti, kad verta atsižvelgti į galimybes taikyti įvairius kovos su „karštaisiais“ ir „šaltaisiais“ navikais elementus, įskaitant imuninės patikros taškų inhibitorius, naviką „sušildančius“ metodus, kad šis taptų labiau imunogeninis, taip pat metodus, padedančius įveikti slopinančius naviko mikroaplinkos veiksnius. Visi šie būdai gali pakeisti situaciją ir padėti imunitetui sistemai atpažinti navikus, juos pulti, įsiskverbti į juos ir sunaikinti. Be to, taikomasi į įvairius vėžio imuniteto ciklo etapus, kad T ląstelės galėtų įveikti „gynybinį griovį“ ir taptų į naviką įsiskverbiančiais leukocitais – būtų suaktyvinamos ir iš naujo įkraunamos.

PASTABOS

DEVINTAS SKYRIUS.

DABAR METAS...

1. Ši filmuota medžiaga dabar įtraukta į oficialų minėtos „Imagine Dragons“ dainos muzikinį vaizdo klipą. Žr. Jesse Robinson, *Imagine Dragons—for Tyler Robinson*, „YouTube“, 2011 m. spalio 27 d., <https://www.youtube.com/watch?v=mqwx2fA-VUMO>.
2. Tylerio Robinsono fondas. Daugiau sužinoti galite apsilankę svetainėje www.TRF.org.
3. Kim White nepriklausė muzikantų grupei, tačiau ji buvo išplėstinės Solt Leik Sičio komandos narė ir mormonė, kuri su grupės lyderiu pirmą kartą susitiko, kai jiedu buvo paaugliai. Jeffas Schwartzas taip pat atsiminė, kad ji buvo aukšta, graži, jauna šviesiaplaukė moteris („labai graži, ir labai blondinė“), kuri su savo vyru kartkartėmis lankydavosi koncertuose. Vėliau Jeffas vėl ją sutiko, ir šis susitikimas buvo lemtingas.
4. Kim aprašė savo gyvenimą sergant vėžiu – jos istorija pirmiausia buvo paskelbta interneto svetainėje „Small Seed“, o vėliau – Jutos valstijos dienraščio „Deseret News“ interneto svetainėje <https://www.deseretnews.com/article/865667682/Utah-mother-I-am-now-andwill-forever-be-grateful-I-was-diagnosed-with-cancer.html>.
5. Šis puslapis buvo aktyvus nuo 2014 m. liepos mėn. Siekiant naujo 50 000 JAV dol. tikslo buvo surinkta 16 075 JAV dol.
6. Kim White rašė: „Mano vyras susisiekė su Macu [Macu Reynoldsu, kuris yra dainininko Dano Reynoldso brolis ir grupės „Imagine Dragons“ vadybininkas], ir šis atsakė „Žinoma“. Pradžioje buvo planuojama, kad koncertuos visa grupė, tačiau narių tvarkaraščiai buvo be galo intensyvūs, o jų koncertinis turas – tik įpusėjęs, taigi Danas [Reynoldsas] tiesiog atskrido į Jutą, surengė pasirodymą, per kurį buvo surinkta maždaug 40 000 JAV dol., ir kitą rytą išskrido atgal.“ Pradžioje taip pat buvo numatyta pagaminti apyrankes, kurias žmonės galėtų nusipirkti ir nešioti, taip išreikšdami paramą, o šioms prireikė pavadinimo. Taigi buvo pasirinktas pavadinimas „KimCanKickIt“ (*Kim gali jam spirti*), susiejantis Kim kovą su vėžiu ir jos mėgstamą futbolą. Jeigu norite geriau susipažinti su Kim White istorija, ji kviečia jus sekti *KimCanKickIt* instagrame.
7. Savo gydytoją daktarą Boasbergą moteris vadino „gydytoju angelu“.
8. Vaistas „Keytruda“, kurį siūlo farmacijos bendrovė „Merck“, dažniausiai skiriamas sergantiems melanoma. Po to, kai 2013 m. buvo paskelbti „Angeles“ klinikoje ir kitur vykdyto klinikinio tyrimo rezultatai, „Merck“ pateikė prašymą priskirti šį vaistą „proveržio vaistų“ kategorijai, kad jį būtų galima pradėti vartoti nedelsiant

ir kad būtų paspartintas jo patvirtinimas. Toks žymėjimas vaistui buvo suteiktas 2014 m. rugsėjį. 2016 m. vasarą imuninės patikros taškų inhibitoriaus veiksmingumo gydant smulkialąstelinį plaučių vėžį klinikinis tyrimas buvo nutrauktas – pasirodė, kad vaistas toks veiksmingas, jog bendrovė ir FDA norėjo skirti jį visiems tyrime dalyvavusiems pacientams, įskaitant ir kontrolinę grupę (pacientus, kurie vartojo placebą arba kuriems buvo taikomas kitas gydymas). Oficialus FDA patvirtinimas, kad šis vaistas tinka vėžiui gydyti, buvo suteiktas 2017 m. kovą.

Taip pat 2017 m. FDA patvirtino, kad šis vaistas veiksmingas gydant navikus, turinčius tam tikrą mutaciją arba genetinį žymenį (mikrosatelitų nestabilumą). Tai buvo pirmasis vaistas, patvirtintas tokiai indikacijai, ir pirmasis vaistas nuo vėžio, susietas ne su organu, kuriame atsirado pirmosios mutavusios ląstelės, o su naviko genetiniu žymeniu. Tikimasi, kad toks patvirtinimas bus pirmasis iš daugelio, nes naviko biologinius žymenis galima geriau klasifikuoti, o naviko ląsteles – genetiškai tipizuoti. Jeigu žinoma, kad tam tikrą biologinį žymenį turintis navikas reaguoja į vaistą, įmanoma kur kas patikimiau nustatyti, kam vaistas bus naudingas. Tai ypač svarbu pacientams, bandantiems apsispręsti, kokią terapiją pasirinkti, taip pat farmacijos bendrovėms, kurios turi atlikti ilgus ir brangius vaistų klinikinius tyrimus pagal kiekvieną vėžio rūšį.

9. Vykdamas vaistų klinikinius tyrimus siekiama nustatyti, ar konkretus vaistas tinka konkrečiam vėžiui gydyti. Ir nors patvirtinti vaistai gali būti skiriami ir „nesilaikant raidės“, t. y. nepatvirtintoms indikacijoms, tačiau norint įvertinti tokio gydymo saugumą ir veiksmingumą palyginti su kitais metodais, reikia atlikti naujus klinikinius tyrimus – tai svarbus skirtumas, nes pacientai dažnai gali neturėti pakankamai laiko ar jėgų bandyti vaistą dar kartą.
10. Šie pradiniai klinikiniai tyrimai buvo skirti įvertinti vaisto poveikį melanomai, o pembrolizumabas tuo metu buvo vadinamas lambrolizumabu. Žr. Omid Hamid et al., *Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma*, New England Journal of Medicine, 2013, 369:134–144.
11. Kim patirtis kovojant su reta vėžio forma tapo įkvėpimu ir pavyzdžiu kitiems antinksčių žievės karcinoma sergantiems pacientams. „Kiek žinau, šiuo metu yra tik keturi kiti asmenys, kurie vartoja šį vaistą, – pasakojo man Kim. – Daugumai šia liga sergančių žmonių vaistas nepadeda.“ Tačiau Kim jis padėjo, taigi ji nedelsdama pasidalijo šia žinia feisbuko grupėje, vienijančioje antinksčių žievės karcinoma sergančius žmones, kad ir kiti galėtų išbandyti tokį gydymą. Nors vaistas anti-PD-1 padėjo Kim imuninei sistemai sėkmingai sunaikinti beveik visus židinius plaučiuose, tai nebuvo jos kelionės su vėžiu pabaiga. Galiausiai moters onkologas iš Solt Leik Sičio pasakė vaisto „Keytruda“ galintis gauti šiame mieste, ir Kim nebereikėjo kas tris savaites skraidyti į Los Andželą – tai buvo nepatogu ir brangu. „Taigi, tai

buvo puiku, – pasakojo moteris. Net automobilių statymo sąlygos Jutoje kur kas geresnės. – Mes skrisdavome į Los Andžėlą ir nuomodavomės automobilį. Procedūros metu turėdavau maždaug valandai palikti transporto priemonę stovėjimo aikštelėje. Kai pirmą kartą supratau, kad už stovėjimą reikės mokėti apie penkio-lika dolerių, net šūktelėjau: „Kas čia dabar? Tai tikrai ne Juta!“ Pirmaisiais mėnesiais, pradėjusi sveikti, Kim jau galėjo bendrauti su savo dukra ne kaip mirtinai sergantis ligonis. „Tai buvo labai svarbu, – prisiminė moteris, – Dukrelei buvo tik aštuoniolika mėnesių, kai susirgau, ir po to sirgau visą laiką. Taigi dabar mesėjome į žygius, stovyklavome, ir puikiai leidome laiką.“

Visgi, pasak Kim, „nepaisant tęsiamo gydymo, „Keytruda“ kažkodėl nepamėgo mano kepenų. Ji nesunaikino ten išplitusio vėžio.“ Po kelių mėnesių moteris sužinojo, kad likęs židinytis toliau auga. Reikėjo dar vienos operacijos („Ji buvo labai sunki, ir aš buvau ant mirties slenksčio“), per kurią buvo pašalinta 70 proc. kepenų ir ketvirtadalis vieno plaučio. „Man prireikė metų atsigausti“, – prisiminė Kim.

Ir ji vis dar su mumis. Nors Kim nepasveiko, ji gyvena ir džiaugiasi gyvenimu, nepaisant kasdienių kraują skystinančių injekcijų, nuolatinės chemoterapijos, kuri jai vis dar skiriama, ir daugybės tyrimų bei ligos progresavimo stebėjimų. „Tikrai žinau, kad tai buvo palaiminimas, – kalbėjo ji apie savo ligą. – Tapau kitu žmogumi.“ Moteris brangina kiekvieną dieną, o jos tikėjimas aukštesne jėga kovojant su vėžiu tik stiprėja. „Šis gydymas išgelbėjo man gyvybę, tad esu už tai dėkinga. Jau nebegalėčiau to pasakyti, jei ne imunoterapija – ji suteikė man šansą.“

PRIEDAS A.

IMUNOTERAPIJOS RŪŠYS ŠIANDIEN IR RYTOJ

1. Apibendrinant dabartinę imunologijos mokslo būklę akivaizdu, kad kai kurie dalykai spėja pasenti dar nenudžiūvus rašalui, ir ilgas jų sąrašas vis ilgėja. Kiekvieną mėnesį tokį sąrašą papildo visame pasaulyje vykdomų mokslinių tyrimų informacija, taip pat nauji tūkstančių šiuo metu atliekamų klinikinių tyrimų duomenys. Spėlioti, kokie vėžio gydymo metodai galbūt taps prieinami ateityje, gali būti įdomu, tačiau tai nėra šios knygos tikslas.
2. Tarp jų galima paminėti farmacijos bendrovės „Amgen“ sukurtus naujus bispecifinius T ląstelių aktyvatorius (BITE). BITE sužadina B ląstelių CD19+ (teigiamus) antigenus esant piktybiniais susirgimams. Šį vaistą FDA patvirtino 2015 m., jo bendrinis pavadinimas yra belimumabas, prekybinis pavadinimas – „Benlysta“.
3. Įskaitant CD19, CD20, CD33, CD123, HER2, epitelio ląstelių adhezijos molekulę (EPCAM), BCMA, CEA ir kt.

4. Klinikinio tyrimo „CheckMate 227“ trečiojo etapo duomenys, pristatyti Amerikos vėžio tyrimų asociacijos eiliniame metiniame susitikime 2018 m., atskleidė, kad pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuotas išplitęs nesmulkialąstelinis plaučių vėžys su dideliu mutacijos rodikliu, gydytų nivolumabo („Opdivo“) ir ipilimumabo („Yervoy“) deriniu, išgyvenimo be progresavimo rodiklis buvo geresnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo taikyta ankstesnė standartinė chemoterapija. Amerikos vėžio tyrimų asociacijos pranešime žiniasklaidai cituojamas Memorialinio Sloano Ketteringo vėžio centro gydytojas dr. Matthew Hellmanas. Šis gydytojas nurodė, kad pacientams, kurie gavo kombinuotąją imunoterapiją, ligos progresavimo tikimybė buvo 42 proc. mažesnė negu chemoterapija gydytiems asmenims, o vienų metų išgyvenimo be progresavimo rodiklis buvo didesnis net trigubai (atitinkamai 43 proc. ir 13 proc., kai mažiausia stebėjimo trukmė buvo 11,5 mėn.). Imuninės patikros taškų inhibitorių deriniu gydytų pacientų objektyvus atsako rodiklis buvo 45,3 proc., o standartinę chemoterapiją gavusių pacientų – tik 26,9 proc.
5. Nikolaos Zacharakis et al., *Immune Recognition of Somatic Mutations Leading to Complete Durable Regression in Metastatic Breast Cancer*, Nature Medicine, 2018, 24:724–730.
6. Egzistuoja keli būdai, kaip genų inžinerijos metodais sukurti T ląsteles, kurios tuo pat metu būtų suderinamos su paciento audiniais (taigi, nepultų jų kaip svetimkūnių) ir išvengtų paciento imuninės sistemos atakų (organizmo nebūtų laikomos svetimomis). Kai kurie mokslininkai naudoja T ląsteles, paimtas iš vėžiu sergančio asmens ir pertvarkytas taip, kad jos pultų būtent tą konkretų vėžį, kiti renkasi įvairias donorų ląsteles ir stengiasi sukurti daugeliui pacientų tinkamą vaistą, suderinamą su skirtingais imuniteto tipais. Perspektyvus atrodo trečiasis kelias, kurį pasirinko dr. Sadelainas ir kiti – pradėjus „nuo nulio“ sukurti universalią donorinę T ląstelę, kuri vėliau galėtų būti modifikuota taip, kad atpažintų visus pasirinktus naviko antigenus. Pažanga, susijusi su genų įterpimu į T ląsteles, labai paspartėjo atradus CRISPR technologiją, leidžiančią sukurti trečiosios kartos CAR-T, kaip pagrindą naudojant kamienines ląsteles. Tokios CAR-T ląstelės galėtų atpažinti įvairius taikinius, be to, iki minimumo būtų sumažintas toksinis perteklinio citokinų atspalaidavimo poveikis. Galbūt net pavyktų sukurti tokias CAR-T (arba, tiksliau tariant, pakeisti pasitelkus genetinio redagavimo metodą), kad jos nepasiduotų vėžio klastoms ir nebūtų nuslopintos arba „išjungtos“ naviko mikroaplinkos veiksmų.
7. Šios srities tyrimams vadovauja dr. Lisa Butterfield, Pitsbergo universiteto Medicinos fakulteto laboratorijos vadovė, ir Bernie Fox iš Portlando universiteto.
8. Pavyzdžiui, kai pradėjau dirbti su šia knyga, vienas iš daugiausia aptariamų taikinių buvo OX40, tačiau dabar jis nebeatrodo labai perspektyvus. Norint suaktyvinti

PASTABOS

OX40 ir kitus naviko nekrozės faktoriaus (TNF) superšeimos narius būtina receptorių trimerizacija. Taigi tam, kad būtų galima įvertinti bet kokį galimą šio metodo pranašumą, gali prireikti naujos kartos OX40 inhibitorių. Kita indoleamino-_{2,3}-di-oksigenazė (IDO) skaido „degalus“ (triptofaną), kurių reikia, kad T ląstelės galėtų daugintis ir reaguoti. Išankstiniai derinio tyrimo duomenys buvo klaidinantys.

RODYKLĖ

A

- Abraha Ashram (krikščionis zelotas), 187
- antinksčių žievės karcinoma, 164–168
- AIDS, 148, 158
- aksikabtagenas ciloleucelas, vaistas, 247, past. 22
- alergija, 66
- Allison, Jim, 82–96
- ankstyvieji jo T ląstelės receptoriaus (TCR) tyrimai, 84–95
 - biografinė informacija, 82–85, 91–93, 212–213, past. 1–3, 214, past. 6, 215–216, past. 8–9, 218 past. 20, 222, past. 37
 - CD28 atradimas, 89–91, 219–220, past. 25–29
 - CTLA-4 tyrimai, 89–95, 97–98, 220–221, past. 30–35
 - Howard Hugheso medicinos institutas ir, 218–219, past. 21
 - jo patentinė paraiška tyrimui, 223, past. 39
 - Schreiberio atrastas imuniteto (pašalinimo, pusiausvyros, pasprukimo) redagavimas, 106–108
- Amerikos chirurgijos asociacija (1894 m. susirinkimas), 50
- Amerikos medikų draugija, 205, past. 42
- Amerikos vėžio draugija
- jos nuomonė apie Coley'io toksinus, 52
 - jos pateiktos vėžio stadijų apibrėžtys, 21
 - vėžio pavadinimų sistema, 22
- Amerikos vėžio tyrimų asociacija, 254, past. 4
- „Amgen“, farmacijos bendrovė, 253, past. 2
- Andrewes, C. H., 236–237, past. 1
- „Angeles“ klinika, 20–22, 24, 28, 36, 166
- antigenai
- apibrėžtis, 59–60
 - Allisono T ląstelių receptorių (TCR) tyrimai, 84–88
 - GP100 (melanomos antigenas), 126
 - T ląstelių sąveika, kurią tyrė Chenas, 124–125
- antikūnai, jų atradimas, 59
- apoptozė, 129
- asparaginazė, 214, past. 4
- „AstroZenica“, farmacijos bendrovė, 248, past. 2
- atezolizumabas („Tecentriq“), vaistas, 197, past. 5, 248, past. 2
- ausies kaušelio stimuliavimas (siekiant sužadinti baltųjų kraujo kūnelių gamybą), 29

autoimuninė liga, 66, 91–92
„Avastin“ (bevacizumabas), vaistas, 197,
past. 6

B

Bacillus prodigiosus, 49, 210, past. 37
baltieji kraujo kūneliai (leukocitai)
jų atradimas, 56–57
limfocitai ir, 61
B ląstelės atradimas, 57–58,
dar žr. CAR-T (chimerinio
antigeno receptoriaus T ląstelė)
baltymas CD19, 150
imuniteto susidarymas ir, 59–60
jo molekuliniai skirtumai nuo
T ląstelių ir, 96–98
jo susidarymas kaulų čiulpuose,
61–62, 207, past. 4
BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), 67–68,
210, past. 22
BCR-ABL (Filadelfijos chromosoma),
212, past. 38, 239, past. 11
belimumabas („Benlysta“), vaistas, 253,
past. 2
Belldegrun, Arie, 247, past. 21
Belvin, Sharon, 121, 235, past. 60
Bendroji memorialinė ligoninė, 48
bevacizumabas („Avastin“), vaistas,
136, 197, past. 6, 241, past. 18
Bibel, Debra Jan, 46
Biden, Joe, 157
biologiniai žymenys, 159, 178
bispecifiniai antikūnai (BsAbs), 160, 174
61–62, 207–208, past. 4
bispecifiniai T ląstelių sužadintojai
(BITE), 253, past. 2
Bluestone, Jeff, 95–96, 99, 221, past. 35,
223, past. 1
BMP4, 227, past. 18
Boasberg, Peter, 25–26, 29, 36

Boylston, Zabdeil, 193–194
Brentjens, Renier, 243, past. 4
„Bristol-Myers Squibb“, farmacijos
bendrovė
CTLA-4 tyrimai ir, 90–91, 95
MDX010 klinikiniai tyrimai, 110–115
„Opdivo“, 247–248, past. 2–3, 253,
past. 4
„Bristol-Myers Squibb“ („Medarex“)
klinikiniai melanoma sergančių
pacientų tyrimai, 110–115
Brokaw, Tom, 76
Bull, William T., 38, 40, 44, 45, 199,
past. 4, 199, past. 10
Burnet, F. Macfarlane, 102
bursos ląstelės, 207, past. 4
Busch, W., 200, past. 20
Butterfield, Lisa, 254, past. 7

C, Č

Campana, Dario, 243, past. 6
CAR-T (chimerinio antigeno
receptoriaus T ląstelė), 145–155
aksikabtagenas ciloleucelas, 247,
past. 22
jo komercinis panaudojimas,
153–155, 175–177
jo perspektyvos, 159–161
jo sukūrimas, 145–149
Whitehead atvejis, 150–153
CBS, 77
CD3 bispecifiniai antikūnai, 160, 174
CD4 (T ląstelės pagalbininkės), 62
CD4-zeta, 244p8
CD8 (T ląstelės žudikės), 61–62
CD19, 147–155, 243, past. 6
CD28
jų atradimas, 89–90, 218–220,
past. 25–29
dar žr. CTLA-4

- Čechovas, Antonas, 43
Čikagos universitetas, 92
chemoterapija
 ankstyvasis jos taikymas Memori-
 aliniame Sloano Ketteringo vėžio
 tyrimų centre, 54–55
 derinama su imunoterapija, 158–160
 jos poveikis navikams, 235–57
 kaip tradicinis vėžio gydymas, 11
 Schwartzo gydymas ja, 22, 24
„Cetus“, 73
„CheckMate“, klinikinis tyrimas, 254,
 past. 4
Chen, Daniel S.
 anti-CTLA-4 klinikinis tyrimas,
 kuriame dalyvavo Macmillanas,
 127–128, 238, past. 2–4, 238,
 past. 8, 244, past. 9, 241–242,
 past. 21–24
 apie imunoterapijos ateitį 176,
 biografinė informacija, 124,
 imunoterapijos tyrimui, 25–30,
 143–144
 klinikinis tyrimas, kuriame daly-
 vavo Macmillanas, 125–127
 PD-1 tyrimai ir, 132–142
 peptidų vakcinos E4697,
 Schwartzo gydymas, 25–30,
 143–144
 Schwartzo kandidatūra
 klinikiniam tyrimui, 25–30
Chen, Deb, 127–128
Chen, Lieping, 135–136, 241, past. 17,
 241, past. 19
Chien, Yueh-Hsiu, 88
chirurginis gydymas
 ankstyvieji sterilizacijos metodai,
 38, 199, past. 5
 kaip tradicinis vėžio gydymas, 11
 Macmillano patirtis, 127–129
 Schwartzo patirtis, 21–24, 33–34,
 White patirtis, 164–165
Coley, William B., 37–54
 asmenybės apibūdinimas, 197,
 past. 25
 asmeniniai dokumentai, 203,
 past. 30
 biografinė informacija, 41–43, 198,
 past. 3–4
 Coley'io toksinai, 47–52, 54–55,
 203, past. 30
 Dashiell atvejis ir, 37–39, 197,
 past. 1
 Nauts tęsiamas jo darbas, 52–54
 pacientų remisija, 205, past. 41
 pasipriešinimas jo darbui, 51–55
 paskelbti jo tyrimai, 50–51
 Steino atvejis ir, 40–45, 107,
 past. 10, 201, past. 5
 Vėžio tyrimų institutas ir, 54–55,
 98–100, 156–157, 197, past. 2
 Zolos atvejis ir, 44–48, 201,
 past. 23
„Commotion in the Blood“, knyga
 (A. Hall), 48, 197p2, 205, past. 42
CRISPR, 147
CTLA-4
 Allisono imuninės patikros taškų
 inhibitorių tyrimai, 90–91, 92–93,
 220–221, past. 30–35
 imunoterapijoje proveržis ir,
 180–183
 ipilimumabo („Ipi“) sukūrimas,
 116–120, 235, past. 58
 „Bristol-Myers Squibb“
 („Medarex“)
 MDX010 klinikiniai melanoma
 sergančių pacientų tyrimai,
 110–115
 Macmillano dalyvavimas an-
 ti-CTLA-4 klinikiniam tyrimui,
 127–128
 MDX010 (anti-CTLA-4 antikūnų)
 bandymai su beždžionėmis, 109,

- 229–230, past. 33–35
 PD-1 tyrimai ir, 132–142
dar žr. PD-1
 „Pfizer“ klinikiniai tyrimai, 115
- citokinai**
 būsimi jų tyrimai, 177–178,
 150–153
 interferonas, 73, 81, 123–124, 204,
 past. 37, 210, past. 30, 225, past. 10,
 226, past. 12, 236–237, past. 1
 jų apibrėžtis, 57–58
 jų atsipalaidavimo sindromas
 (CRS), 173–175
 jų palyginimas su rakto skylute,
 225, past. 8
 jų tyrimai (XX a. aštuntajame
 dešimtmetyje), 203, past. 37
 jų vaidmuo, 70
 kaip interleukinai, 208, past. 2
 naviko nekrozės faktorius
 (TNF), 98
 Schreiberio tyrimai, 99–102
- D**
- „Dabar metas“, daina („Imagine Dra-
 gons“), 161–164
 D’Angelo, James, 64–67, 209, past. 15,
 209, past. 17–18
 Dashiell, Elizabeth (Besè), 37–39, 197,
 past. 1
 Davis, Mark, 98–99, 124, 218, past. 19
 „Dendreon“, 247, past. 1
 dendritinės ląstelės
 Allisono tyrimai, 83–84,
 jų apibrėžtis, 57
 jų būsimieji tyrimai, 179
 Steinmano tyrimai, 133, 219,
 past. 24
 DeVita, Vincent T., 75–78, 211, past. 34
 Douglass, William, 193–194
 „Dou zhen xin fa“, traktatas (Wan
 Quan), 188
 Dranoff, Glenn, 244, past. 9
 drungnieji“ navikai, 248–250, past. 5
 Dudakov, Jarrod, 227, past. 18
 „Duokime atkirtį vėžiui“, visuomeninė
 akcija, 157
 „Dviejų svarbių institucijų kūrimas“
 (Vudstoko fondas), 198
- E**
- Eberso papirusas, 208, past. 12
 Ehrlich, Paul, 102, 226–227, past. 15
 Elžbieta I, Didžiosios Britanijos kara-
 lienė, 188
 „Emperor of All Maladies, The“,
 (Mukherjee), 13
 E4697 peptidų vakcinos klinikiniai
 tyrimai, 125–127
 Eshhar, Zelig, 146–147, 242–243, past. 3
 Ewing, James, 53, 54
- F**
- „Face the Nation“, CBS laida, 77
 farmacijos pramonė, žr. pavienių far-
 macijos bendrovių pavadinimus
 Fehleisen, Friedrich, 44–45, 199, past.
 11, 203, past. 32
 Ferguson, Farquhar, 46–47
 Ficken, John, 49–50
 Filadelfijos vaikų ligoninė (Pensilvani-
 jos universitetas), 147–153
 finansiniai klinikinių tyrimų klausimai,
 118–119
 imunoterapijos taikymo, 159, 223,
 past. 38
 Memorialinis Sloano Ketteringo
 vėžio tyrimų centras ir ankstyvoji

finansinė parama jam, 198, past. 1,
206, past. 46
NIH skiriamas vaistų kūrimo
finansavimas, 159–160
„Fortune“, žurnalas, 78
Fowlke, Gary, 77–78
Fox, Bernie, 254p7
Fredo Hutchinsono vėžio tyrimų
centras, 155, 176, 227–228, past. 18
dar žr. Greenberg, Philip
Freeman, Gordon, 134–136

G

„Genentech“, farmacijos bendrovė
dar žr. PD-1
Cheno perėjimas dirbti į, 131,
132–134, 137–139
Schwartzas kaip abejotinas kan-
didatas dalyvauti klinikiniame
tyrime, 25–33, 143–145
Schwartzo gydymas ir, 32–37
„Tecentriq“, 247p2
dar žr. Memorialinis Sloano
Ketteringo vėžio centras
Gillis, Steve, 210, past. 28
„Gleevec“, vaistas, 131–133
Goldstein, Pierre, 90
Gordono konferencija, 87
GP100 (melanomos antigenas), 126
Grace, Oliver R., 55
Grant, Ulysses S., 202, past. 29
Green, Jerome D., 206, past. 46
Greenberg, Philip, 80, 134, 176, 212,
past. 38, 243, past. 4
Grubbe, Emil, 196, past. 1
Grupp, Stephan, 151, 246, past. 16

H

Hahnemanno medicinos koledžas,
Čikaga, 196, past. 1
Hall, Stephen S., 48, 52, 205, past. 42
Hamid, Omid, 235, past. 58
Hanumui, Khan, 235, past. 58
Hellman, Matthew, 254, past. 4
HELLP sindromas, 164
Hodi, Steve, 235, past. 58
Hoffmann, Friedrich, 43–44
Holstein, Chip, 220, past. 30
Homeris (melanoma sergantis pacien-
tas), 116, 118, 235, past. 59
Honjo, Tasuku, 134–136
Hoos, Axel, 112–113, 115, 116–119
Howard Hugheso medicinos institu-
tas, 88–89, 218–219, past. 21, 238,
past. 4
Hwu, Patrick, 146–148, 242–243, past. 3

I, Į

„Imagine Dragons“, muzikos grupė,
161–165, 251, past. 3
Imhotepas (gydytojas), 208, past. 12
„Imlygic“ (talimogenas laherparepve-
kas), vaistas, 178
imuninės patikros taškų inhibitoriai
dar žr. CTLA-4
ankstyvieji Allisono PD-1 tyrimai,
89–95, 96–97, 220–221,
past. 30–35
anti-PD-1 / PD-L1 vaistai, 158–160
imuninės patikros taškų inhibito-
rių deriniai, 175
imunoterapijos proveržis ir,
180–183
ipilimumabas („Ipi“), 116–117,
157–159, 235, past. 58
jų apibūdinimas, 12–16

- jų klinikinių ir ikiklinikinių tyrimų skaičius, 15
- imuninės patikros taškų inhibitorių derinimas, 175–176
- imuninės sistemos įvertinimas, 178–179
- imuniteto redagavimas (pašalinimas, pusiausvyra, pasprukimas), 106–109
- imunologija, 56–80
- ankstyvieji B ląstelių ir T ląstelių tyrimai, 57–64
- ankstyvieji imuninės biologijos tyrimai, 56–57
- diskusijos dėl imuniteto stebėsenos, 103–106, 228, past. 19
- įgyta imuninė sistema, 57–58
- imuniteto apibrėžtis, 56–63
- istoriniai imuniteto tyrimai
- dar žr. raupai*
- kaip imuninė sistema atpažįsta vėžį, 12–13, 196, past. 2
- pritaikanti imuninė sistema, apibrėžtis, 57–58
- Rosenbergo atliktas D'Angelo gydymas, 63–65, 209, past. 15, 202, past. 17–18
- Rosenbergo interleukino-2 tyrimai, 70–81
- vėžio biologų požiūris ir, 104–105, 132–133, 140, 239, past. 12, 239–240, past. 14
- vėžio imuniteto ciklas, 108
- imunoterapija, 174–179
- apibrėžtis, 174
- apžvalga, 11–18
- biologiniai žymenys ir, 159–160, 178–179
- bispecifiniai antikūnai (BsAbs), 159–160, 174–175
- imuninės patikros taškų inhibitorių derinimas, 178
- imunoterapijos proveržis, 179–183
- individualizuota vėžio imunoterapija, 159–160
- ląstelių terapija, 175–176
- naviko mikroaplinka, 176–177
- onkolitinių virusų terapija, 178–179
- Schwartzas kaip kandidatas dalyvauti klinikiniame tyrime, 25–30
- Schwartzo gydymas, kurį taikė Chenas, 32–37
- įgyta imuninė sistema, 57–58
- į naviką įsiskverbiantys limfocitai (TIL), 147
- individualizuota vėžio imunoterapija, 160, 176–177
- inkstų vėžys interleukino-2 (IL-2) patvirtinimas inkstų vėžiui gydyti, 78
- Schwartzo diagnozė, 17, 20–22
- dar žr. Schwartz, Jeff*
- T ląstelės žudikės, 62
- interferonas (IF, *dar žr. interleukino (IL) citokinų gama*)
- interferono (IFN γ) tyrimai, 100–115, 225–226, past. 10–12
- jo atradimas, 72–73, 81, 210, past. 30, 236–237, past. 1
- jo tyrimai Memorialiniame Sloan-Ketteringo vėžio tyrimų centre (XX a. aštuntajame dešimtmetyje), 238, past. 37
- jo šalutinis poveikis, 124–125
- interleukinas (IL) interleukinas-2 (IL-2) ir Macmillano atvejais, 131–128, 141–142
- interleukinas-6 (IL-6), 151–153, 246, past. 16
- interleukinas-15 (IL-15), 177–178
- jo tyrimai Memorialiniame Sloan-Ketteringo vėžio tyrimų centre (XX a. aštuntajame dešimtmetyje), 238, past. 37
- Rosenbergo vykdyti interleuki-

no-2 (IL-2) tyrimai, 71–81
 Wolchoko interleukino-2 (IL-2)
 tyrimai, 232–234, past. 47
 ipilimumabas („Ipi“), vaistas, 116–119,
 157–159, 223, past. 38, 235, past.
 58, 254, past. 4
dar žr. CTLA-4

Isaacs, Alick, 72, 237, past. 1

išgyvenamumas sergant vėžiu
 ankstyvoji spindulinė terapija ir,
 53–54
 inkstų vėžiu, 20–22
 išgyvenimas be progresavimo
 (PFS), 113–114, 117–118, 235,
 past. 56
 ūmine limfoblastine leukemija,
 155–156
 išgyvenimas be progresavimo (PFS),
 114, 117–118, 235, past. 56

J

Jacksono laboratorija, 227, past. 16
 Jaffee, Elizabeth, 244, past. 9
 JAV ginkluotųjų pajėgų cheminio
 karo tarnyba, 54
 Jeilio universitetas, 198, past. 2
 Jenkins, Mark, 219p22
 Jenner, Edward, 184–185, 186, 207,
 past. 3
 Jensen, Michael, 243, past. 4
 Johnso Hopkinso universitetas, 29
 „Journal of Immunology“ požiūris
 į Allisono tyrimus, 86
 į Coley'io tyrimus, 204–205,
 past. 39
 į Rosenbergo tyrimus, 211,
 past. 35
 June, Carl, 147–153, 219, past. 26, 245,
 past. 10
 June, Cynthia, 148–150

„Juno Therapeutics“, farmacijos bendro-
 vė, 153, 243, past. 4
 juodligė, 47
 Jurgis II, Didžiosios Britanijos karalius,
 190
 Justiniano maras, 186

K

Kalifornijos universitetas Berklyje,
 88–89
 kancerogenezė, 84–85
 „Karališkasis eksperimentas“, 191–192
 Karališkoji Londono draugija, 187–188
 Karališkoji medicinos draugija,
 205–206, past. 42
 karcinoma, apibrėžtis, 48
 Karolina iš Ansbacho, Velso
 princesė, 190
 Karteris, Džimis, 13, 166, 196, past. 5
 Kappler, John, 87–88
 Karpaulis, Linda (Taylor), 75–76, 210,
 past. 25
 karščiavimas, 203, past. 31
 „karštieji“ navikai, 248–249, past. 5
 kaulų čiulpai
 B ląstelių susidarymas kaulų čiul-
 puose, 61–62, 207–208, past. 4
 Ke\$ha, 18–20, 22
 4-1BB, 278, past. 7
 „Keytruda“, vaistai, 159, 247–248,
 past. 2, 251–252, past. 8
 kiaušidžių vėžys, 149, 155, 242–243,
 past. 3, 245, past. 10
 „Kite Pharma“, farmacijos bendrovė,
 153, 247, past. 21
 Kiuri, Marija, 196, past. 1
 Kochas, Robertas, 46–47, 201, past. 26
 Kolumbijos universiteto Gydytojų ir
 chirurgų koledžas, 46
 Korman, Alan, 230, past. 33

Kortesas, Hernanas, 187
 kriokonservavimas, 154
 Krummel, Matthew (Maksas), 90–91,
 220, past. 29, 223, past. 1, 223,
 past. 39
 krūties vėžys, trigubai neigiamas, 159
 „Kymriah“, vaistas, 153–155

L

laherparepvekas („Imlygic“), vaistas,
 178
 Lansing, Peter, 219, past. 26
 ląstelių terapija, 175–177
 Lawson, David, 125
 Leach, Dana, 92, 223, past. 39
 Ledbetter, Jeffrey, 90–91, 219, past. 25–26
 leukemija
 Allisono leukemijos tyrimai, 83,
 214, past. 4–5
 apibrėžtis, 150
 leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių)
 atradimas, 56–57
 limfocitai ir, 70
 suaugusiųjų T ląstelių limfo-
 ma-leukemija (ATLL), 248,
 past. 3
 T ląstelių tyrimai ir, 70
 ligandai, 182
 limfa, apibrėžtis, 207, past. 2
 limfocitų CAR-T, 152–153
 jų apibrėžtis, 68, 207, past. 2
dar žr. B ląstelės, T ląstelės
 leukocitai ir, 70
 į naviką įsiskverbiantys limfocitai
 (TIL), 146–147
 Lindenmann, Jean, 72, 236–237, past. 1
 Linsley, Peter, 90–91, 219, past. 25
 Lister, Joseph, 38, 199, past. 5
 Londono karališkoji akademija, 191
 Lutzker, Stuart, 151, 140

M

Macmillan, Brad
 anti-CTLA-4 klinikinis tyrimas,
 127–131
 E4697 peptidų vakcinos klinikinis
 tyrimas, 125–127
 „Gleevec“ poveikis jam, 141–144
 interferono šalutinis poveikis,
 131, 141
 interleukinas-2 (IL-2) ir, 131, 141–142
 jo mirtis, 142–144
 melanomos diagnozė, 121–123
 PD-₁ tyrimai ir, 133–142
 Macmillan, Emily, 121–122, 123–124,
 129–130, 131–132, 141–143
 makrofagai
 Allisono tyrimai, 83–84, 215
 antikūnai, 60
 interleukinas-6 (IL-6), 246,
 past. 16
 jų atradimas, 57
 jų būsimeji tyrimai, 177–178
 Maisto ir vaistų administracija (FDA)
 CAR-T patvirtinimas, 145
 Coley'io toksinai ir, 54–55, 206,
 past. 44
 interleukino-2 (IL-2) patvirtini-
 mas, 72
 MDX-₁₀₁ klinikiniai tyrimai („Ipi“
 sukūrimas), 111–114, 116–119,
 157–158, 235, past. 58
 onkologinių virusų terapija ir, 178
 paspartintas patvirtinimas ir
 „proveržio“ vaistai, 15
 PD-₁ klinikiniai tyrimai ir,
 198–199, past. 4
 pirmųjų imunoterapijų vaistų
 patvirtinimas, 13
 požiūris į bispecifinius T ląstelių
 sužadintojus (BITE), 253, past. 2
 vaikų gydymas ir, 245, past. 12

Maitland, Charles, 189–91
 Mak, Tak, 87
 Mandy, Jim, 214–215, past. 6
 Marrack, Philippa (Pipa), 87–88
 Mather, Cotton, 193–194
 maurai, skiepai, 186–187
 Mayo klinika, 51
 mažųjų molekulių vaistai, 95, 131–133
 MD Andersono vėžio centras 84–88
 MDX010 bandymai su beždžionėmis,
 109–110, 230, past. 33–35
 MDX010 klinikiniai tyrimai, 95–96,
 110–112, 230, past. 33–35
 „Medarex“ perėjimas į bendrovę „Bristol-Myers Squibb“ nuosavybę,
 112–115
 „MedImmune“, farmacijos bendrovė,
 248, past. 3
 melanoma
dar žr. Macmillan, Brad
 „Bristol-Myers Squibb/Medarex“
 MDX010 klinikiniai tyrimai,
 110–115
 ipilimumabo patvirtinimas FDA
 melanomai gydyti, 157–158
 ipilimumabo („Ipi“), 116–119 su-
 kūrimas, 235, past. 58
 ląstelių pokyčiai dėl mutacijų, 231,
 past. 43
 onkolitinių virusų terapija mela-
 nomai gydyti, 178
 vakcinos nuo melanomos, 230,
 past. 37
 Mellman, Ira, 240, past. 14
 Memorialinis Sloano Ketteringo vėžio
 centras
dar žr. Coley, William B.;
 Old, Lloyd; Wolchok, Jedd
 ankstyvoji chemoterapija, 53–54,
 citokinų tyrimai (XX a. aštuntajame
 dešimtmetyje), 204, past. 37
 Hellmanas ir, 254, past. 4

Hoosas ir, 112, 115–116, 117
 kaip Niujorko vėžio liginė,
 38–39, 40, 48
 Niujorko vėžio liginės įkūrimas,
 38–39, 40, 48 (dar žr. Coley, William)
 Oldas ir TNF atradimas, 98–100
 rožės tyrimai (XX a. aštuntajame
 dešimtmetyje), 204, past. 37
 Rokfelerių parama jam, 199,
 past. 5, 206, past. 46
 Sadelainas ir, 148, 152–153, 243,
 past. 4, 246, past. 17
dar žr. CAR-T (chimerinio antige-
 no receptoriaus T ląstelė)
 Van den Brinkas ir, 227–228,
 past. 18
 Wolchokas ir, 212, past. 38
 Mendel, Gregor, 211, past. 33
 „Merck“, 159, farmacijos bendrovė, 247,
 past. 2, 251–252, past. 8
 Metchnikoff, Élie, 226–227, past. 15
 „Meth A“ (naviko padermė)
 „Milestones in Immunology“
 (D. Bibel), 46
 Miller, J. F. A. P, 67
 mirštamumas,
dar žr. išgyvenamumas sergant
 vėžiu
 MPDL3280A, 32–36
 Mukherjee, Siddhartha, 13
 Mulligan, Richard, 244–245, past. 9

N

Nacionalinis vėžio institutas (NVI)
 Allisono tyrimai ir, 85
 CAR-T tyrimai ir, 146, 149–150,
 153–154
 ląstelių terapija ir, 175–176
 Nacionalinis medicinos tyrimų institu-
 tas, 236–237, past. 1

Rosenbergas ir, 69–70, 75–76
 Nacionaliniai sveikatos institutai
dar žr. Nacionalinis vėžio institutas (NVI);
 Rosenbergas, Steveno Allisono tyrimai, 84–85
 MDX010 klinikiniai tyrimai, 109, 111
 Rosenbergas ir , 55–57, 68–69, 211–212, past. 37
 vaistų kūrimo juose finansavimas, 159–160
 natūralios ląstelės žudikės, 228, past. 19
 „Nature“ apie Coley’io tyrimus, 205, past. 41
 apie IL-2, 210, past. 28
 apie imuniteto redagavimą (pašalinimą, pusiausvyrą, pasprukimą), 106–108
 apie Stutmano tyrimus, 103
 apie T ląstelių antigenų receptorius (TCR), 88
 „Nature Medicine“ apie CAR-T, 241, past. 18, 246, past. 17
 Nauts, Helen Coley, 52–54, 98, 198, past. 2–3
 naviko mikroaplinka, 176–179
 naviko nekrozės faktorius (TNF)
 atrastas Oldo, 98–100, 211, past. 31
 jo tyrimai Memorialiniame Sloan-Ketteringo vėžio tyrimų centre, (XX a. 8-ajame dešimtmetyje), 204, past. 37
 „New England Journal of Medicine“
 apie PD-1 imuninės patikros taškų inhibitorius, 248, past. 3
 apie Rosenbergo tyrimus, 75–78
 Newgate’o kalėjimas (Londonas), 190–191
 Niujorko vėžio ligoninė, 38–39, 40, 48–49, 198, past. 3, 202, past. 29
dar žr. Memorialinis Sloano

Ketteringo vėžio centras
 nivolumabas („Opdivo“), vaistas, 247, past. 2, 248, past. 3, 254, past. 4
 „Novartis“, farmacijos bendrovė, 153–155

O

Old, Lloyd
 bandymų su beplaukėmis pelėmis eksperimentas, taikytas Schreiberiui, 102–104, 227, past. 17, 228, past. 21
 biografinė informacija, 223–224, past. 3–5
 citokinių gama interferono (IFN γ) tyrimai, 101–102, 226, past. 10–12
 Coley’io darbai ir, 204, past. 37, 205, past. 41, 210, past. 21
 diskusijos dėl imuninės stebėsenos ir, 104–106
 imuniteto redagavimo tyrimai, atlikti Schreiberiui, 106–109
 naviko nekrozės faktoriaus (TNF) atradimas, 98–100
 onkolitinių virusų terapija, 108
 Onesimas, 192–193
 „Opdivo“ (nivolumabas), vaistas, 247–248, past. 3, 247, past. 2, 254, past. 4
 „Opera Omnia“ (Frydrich Hoffmann), 43
 opsonizacija, 60
 OX40, 176–177, 254–255, past. 8

P

pacientas Nr. 101006 JDS
 žr. Schwartz, Jeff
 pagrindinio audinių suderinamumo

komplekso (MHC) apribojimas,
217, past. 11, 254, past. 6
Pardoll, Drew, 244–245, past. 9
Parke Davis, 51–52
Parkerio vėžio imunoterapijos institu-
tas, 156–157, 227–228, past. 18
pašalinimas, pusiausvyra, pasprukimas
(trys P), 106–108, 229, past. 25,
229, past. 28
PD-1
anti-PD-1/PD-L1, vaistai, 158–
160, 166–168
imunoterapijos proveržis ir,
182–183
jų atradimas, 134
PD-L1 klinikiniai tyrimai, 137–141
jų sąveika su PD-L1, 136–167, 248,
past. 4
pembrolizumabas, 166, 247, past. 2
Schwartzo gydymas ir, 198–199,
past. 4
dar žr. Schwartz, Jeff
pembrolizumabas, vaistas, 196, past. 3,
247, past. 2, 252, past. 10
penicilinas, jo atradimas, 14–15
Pensilvanijos universitetas, 148–154
pelės (laboratoriniams tyrimams)
dar žr. atskirus tyrimų projektus
beplaukės pelės, 102–103, 227,
past. 17, 228, past. 21
jų šaltinis, 227, past. 16
RAG neturinčios pelės, 228, past.
22
„People“ apie Rosenbergą, 77
„Pfizer“, farmacijos bendrovė, 115,
129–130
Pitsburgo universitetas, 254–255, past. 7
plaučių vėžys, smulkialąstelinis, 133
plaučių vėžiu sergančių pacientų funk-
cinė būklė, 27–28
Pollack, Andrew, 247, past. 21
Portlando universitetas, 254–255, past. 7

prisitaikanti imuninė sistema, apibrėž-
tis, 58
„Proceedings of the National Academy
of Sciences of the United States of
America“, 159–160
pularai, skiepai, 187
Pylarini, Jacob, 188–189

R

Ramzis V, Egipto faraonas, 187–188
raupai, 184–194
Jennerio vakcinosis nuo
jų tyrimai, 182
Justiniano maro, 186–187
raupų tyrimai, 182
seniausi jų atvejai, 184–185
Reiganas, Ronaldas, 77
rekombinantinė DNR technologija,
jos atradimas, 72–76
Rentgenas, Viljamas, 196, past. 1
rentgeno spinduliai
jų atradimas, 42, 196, past. 1
reumatoidinis artritas, 151–153
Reynolds, Dan, 162–164
Reynolds, Mac, 251, past. 6
Rhoads, Cornelius, 54–55, 206–207, past. 48
Ribas, Antoni, 230, past. 38
Riddell, Stan, 243, past. 4
Rifto slėnio karštinės virusas, 71, 236,
past. 1
Rivière, Isabelle, 243, past. 4
Robinson, Tyler, 161–164
„Roche“, farmacijos bendrovė, 247–248,
past. 2
Rockefeller, John, jaun., 206, past. 46
Rockefeller, John D., 37, 42, 206, past. 46
Rockefeller, Nelson, 54–55
Rokfelerio universitetas, 54, 197–198,
past. 1
Rosenberg, Steven

- CAR-T tyrimai ir, 146–148, 153–154
 charakterio bruožai, 67–68
 į naviką įsiskverbiančių limfocitų tyrimai ir, 211, past. 31,
 kaip D'Angelo gydytojas, 64–67, 209, past. 15, 209, past. 7–18
 „Kite Pharma“ pasiūlymas, 247, past. 21
 ląstelių terapija ir, 175–176,
 MDX010 klinikiniai tyrimai ir, 109
 Nacionalinio vėžio instituto chirurgijos padalinio vadovas, 209, past. 17
 T ląstelių tyrimai ir, 67–69, 135
 vėlesni NIH klinikiniai tyrimai, 67–68, 211, past. 37
 žiniasklaidos dėmesys jo atradimams, 72, 75–77,
 rožės tyrimai
dar žr. Coley, William B.
 Buschas ir, 220–221
 CAR-T tyrimai ir 146–148, 153–154
 Coley'io tyrimai pasitelkiant rožės bakterijas, 40–47
 Coley'io toksinai ir, 47–52
 jos tyrimai (XX a. aštuntajame dešimtmetyje), 204, past. 37
 Nauts apie imuninės sistemos tyrimus, 53–54
 Steino atvejis, 40–45, 107, past. 10, 201, past. 5
 Zolos atvejis, 44–48, 201, past. 23
 Rašo medicinos koledžas, 205–206, past. 42
- S, Š**
- „šaltieji“ navikai, 248–284, past. 5
 Sachs, David, 210, past. 24
 Sadelain, Michel, 147, 152–153, 243, past. 4, 246–247, past. 17
dar žr. CAR-T (chimerinio antigeno receptoriaus T ląstelė)
 „Salvarsan“, vaistas, 226–227, past. 15
 sarkoma, apibrėžtis, 38–39
 sarkomatoidinė inkstų ląstelių karcinoma (inkstų vėžys), 17, 20–22
dar žr. Schwartz, Jeff
 Sharpe, Arlene, 135–137
 Sheehan, Kathleen C., 224–225, past. 7
 Scheller, Richard, 133, 138
 Schreiber, Robert
 citokinių tyrimai, 99–102, 224–225, past. 7, 225–226, past. 10–12
 diskusijos dėl imuninio stebėsenos ir, 104–106
 jo aprašyti bandymai su beplaukėmis pelėmis, 102–103, 227, past. 17, 228, past. 21
 jo karjera, 224–225, past. 6
 jo nuomonė apie onkogenų sukeltus navikus, 229, past. 34
 jo vykdyti imuniteto redagavimo tyrimai (pašalinimas, pusiausvyra, pasprukimas), 106–108, 229, past. 25
 Schwartz, Jeff
 ankstyvieji vėžio simptomai, 18–21
 biografinė informacija, 16–35
 diagnozė, 17, 21–22, 197, past. 4
 gydymo sėkmė, 139–140, 143–144
 imunoterapinis gydymas, 33–35
 kaip abejotinas kandidatas dalyvauti klinikiniame tyrime, 25–33
 Robinsonas ir, 161–164
 tradicinis jo gydymo planas, 22–25
 White ir, 165–169
 Schwartz, Ron, 219, past. 22

Senn, Nicholas, 205–206, past. 42
 seritologija, 202, past. 26
 16GVAX, 149, 177, 244, past. 9
 Sietlo vaikų tyrimo grupė, 153–154
 sifilis, 266–267, past. 15
 senovinė imuniteto samprata, 184–185
 skiepai kaip liaudies medicinos praktika, 186–187
 Silverstein, Arthur M., 226–227, past. 15
 sipuleucelis-T, 247, past. 1
 Sloane, Hans, 189–190
 Smith, Kendall, 210, past. 28
 smulkialąstelinis plaučių vėžys, 159
 Spiess, Paul, 74
 spindulinė terapija
 poveikis navikams, 235, past. 57
 kaip tradicinis vėžio gydymas, 11
 Memorialinis Sloano Ketteringo
 vėžio centras ir, 53, 192, past. 1
 spinduliuotės atradimas, 42
 suaugusiųjų T ląstelių limfoma-leukemija (ATLL), 247, past. 3
 Šventasis Peregrinas, 64, 208–209,
 past. 13
 spontaniška remisija, 12–13
 Šv. Antano ugnis, 40–41, 200, past. 13
 dar žr. rožės tyrimai
 Stahl, Lesley, 77–78
 Starnes, Charlie, 205, past. 41
 Stein, Fred, 199, past. 10, 201, past. 25
 Steinman, Ralph, 219, past. 24, 240, past. 13
 Stenfordo universiteto vėžio tyrimų
 centras, 27, 123–131, 238, past. 4,
 238–239, past. 8
Streptococcus pyogenes, 40–41,
 dar žr. rožės tyrimai
 Stutman, Osias, 103, 228, past. 19, 229,
 past. 23
 susilpninimas, 203, past. 34
 „Sutent“, chemoterapinis vaistas, 22–23
 Suomijos kraujo bankas, 72
 Symes, M. O., 210, past. 24

T

T ląstelės pagalbininkės, 62
 Tanchou, S. L., 43–44
 Taylor, Linda, 74–76, 210, past. 25
 T ląstelės
 dar žr. CAR-T (chimerinio antige-
 no receptoriaus T ląstelė) suakty-
 vinimo etapas, 89, 138–139, 180,
 254–255, past. 6, 254, past. 6
 ankstyvieji Rosenbergo T ląstelių
 tyrimai, 68–70
 CD28 atradimas, 89–90, 219–220,
 past. 25–29
 CTLA-4 tyrimai, 90–96, 97–98,
 220–221, past. 30–35
 imuniteto formavimasis ir, 59–60
 jų atradimas, 52–58
 jų skaičius žmogaus organizme,
 85–87, 208, past. 5
 molekuliniai jų skirtumai nuo
 B ląstelių ir, 85–87
 pagrindinio audinių suderinamu-
 mo komplekso (MHC) silpnini-
 mas, 217, past. 11, 254, past. 6
 pertvarkytų T ląstelių metodai,
 254–255, past. 6
 reguliavimo T ląstelės, 208–8, 242,
 past. 25
 Rosenbergas apie į naviką įsiskver-
 biančius limfocitus, 212, past. 40
 Rosenbergo interleukino-2 (IL-2)
 tyrimai, 70–81
 T ląstelės pagalbininkės ir T ląste-
 lės žudikės, 61–62
 T ląstelių antigenų receptoriai,
 85–89, 180
 T ląstelių receptoriai (TCR), 87, 91,
 146–148
 „Tecentriq“ (atezolizumabas), vaistas,
 230, past. 5, 281, past. 2
 Thomas, Lewis, 102

Thompson, Craig, 219, past. 26
 TIL (į naviką įsiskverbiantys limfocitai), 146–148
 „Time“ apie „peniciliną nuo vėžio“, 173
 Timoni, Emanuele, 187–188
 tocilizumabas, vaistas, 152–154, 247, past. 19
 Tonegawa, Susumu, 87–87, 218, past. 19
 Topalian, Suzanne, 241, past. 20
 tremelimumabas, vaistas, 129
 trigubai neigiamas krūties vėžys, 159
 „Trow Directory, Printing and Book-binding Company“, bendrovė, 150
 trys P (pašalinimas, pusiausvyra, pasprukimas), 106–108, 229, past. 25, 229, past. 28

U, Ū

ūminė limfoblastinė leukemija (ALL), 148–155
 uždegimas, 58
 užkrūčio liauka
 BMP4 ir, 227, past. 18
 Schreiberio bandymas su beplaukėmis pelėmis, 102–104, 217, past. 17, 217, past. 21
 T ląstelių funkcija ir, 61–67
 užprogramuota žūtis (PD), 134–135

V

vakcinos
 E4697 peptido klinikinis tyrimas, 125–127,
 imunitetas ir, 125–127
 jų pritaikymas imunoterapijoje, 176–177, 254, past. 7
 Jenneris ir, 207, past. 3
 vėžio imuniteto ciklas, 108

Vašingtono universitetas, 212, past. 38
 Vėžio iniciatyva (Bidenas), 157
 Vėžio tyrimų institutas
 jo nuolatinė veikla, 157–158
 Nauts ir, 56, 198, past. 2
 Oldas ir TNF atradimas, 98–99
 Veteranų ligoninė (West Roxburyje, Masačusetso valstijoje), 64–70
 Van den Brink, Marcel, 227, past. 18
 variolacija Didžiojoje Britanijoje ir kolonijinėje Amerikoje, 190–194
 Vašingtonas, Džordžas, 194
 Vautie, Arsène-Hippolyte, 43–44
 Vientisųjų navikų atsako įvertinimo kriterijai (RECIST), 235, past. 53
 Virchow, Rudolf, 199, past. 7, 207, past. 1
 virusai
 B ląstelės ir, 57–58
 CAR-T tyrimai ir, 148–149, 150, 245–246, past. 13
 interferonas ir, 72–73
 jų sukeltas vėžys, 81, 212, past. 42
 naudojami kuriant CAR-T, 148–155
 onkolitinių virusų terapija, 178

W

Wan Qua, 188
 Weber, Jeffrey S., 129, 141–142, 235, past. 58
 Weir, Robert F., 198–199, past. 4
 Weiss, Arthur, 244, past. 8
 White, Kim, 164–169, 251, past. 3–7, 252–253, past. 11
 White, Treagen, 165
 Whitehead, Emily, 150–153, 246, past. 14
 Whitehead, Kari, 19–150
 Whitehead, Tom, 149–150
 Wolchok, Jedd

PROVERŽIS

biografinė informacija, 231,
past. 44
jo vykdyti ankstyvieji melanomos
tyrimai, 110–112, 234, past. 49
interleukinas-2 (IL-2) ir, 232–233,
past. 47
ipilimumabo („Ipi“) sukūrimas ir,
116–120, 235, past. 58
melanomos tyrimai ir MDX010
klinikiniai tyrimai, 114–117
tyrimo metodai ir, 212, past. 38
Vudstoko fondas, 197, past. 1
Wortley Montagu, Mary (ledi), 189–190

Y

„Yervoy“ (ipilimumabas), vaistas, 159,
223, past. 38, 253–254, past. 4
„Yescarta“, vaistas, 153

Z, Ž

žiurkėnai, bandomieji, 100, 224, past. 7
ŽIV virusas, 148, 150
Zola, ponas (Coley'io pacientas), 44–48,
201, past. 23

Apie autorių

CHARLESAS GRAEBERIS – ne vieną apdovanojimą pelnęs žurnalistas ir „New York Times“ bestselerio „The Good Nurse“ („Gerasis slaugytojas“) autorius. Jo darbai buvo įtraukti į antologijas „The Best American Science Writing“ („Geriausi Amerikos moksliniai veikalai“), „The Best American Crime Reporting“ („Geriausi Amerikos nusikaltimų reportažai“), „Geriausi per 10 metų“ (pagal žurnalą „National Geographic Adventure“), „Geriausi per 20 metų“ (pagal WIRED), „Geriausi Amerikos žurnalų straipsniai“ (sudarė ASME ir Kolumbijos žurnalistikos mokykla). Charlesas taip pat yra Alfredo P. Sloano fondo bendradarbis ir Užsienio spaudos klubo Edo Cunninghamo apdovanojimo už puikią tarptautinę žurnalistiką laureatas. Šiuo metu jis dalyvauja Niujorko „The Writers Room“ ir tarptautinės nepelno organizacijos „Building Markets, kuri padeda nuokaro, skurdo ir persekiojimų nukentėjusiems pabėgėliams, valdybose. Charlesas gimęs Ajovos valstijoje, o dabar gyvena Bruklina.

Daugiau informacijos rasite svetainėje www.charlesgraeber.com.

Charles Graeber

Proveržis

Imunoterapija prieš vėžį

Redaktorė ir korektorė *Regina Dobelienė*

Maketuotojas *Ernestas Vinickas*

Viršelio dailininkė *Eglė Raubaitė*

Išleido leidykla „Eugrimas“, Žalgirio 88, LT-09303 Vilnius
Tel. (8 5) 273 3955, el. p. info@eugrimas.lt, www.eugrimas.lt

Spausdino AB „Spauda“, Laisvės pr. 60, LT-05120, Vilnius

Tiražas 2000 egz.