

Received: 2014.05.24
Accepted: 2014.08.22
Published: 2014.10.23

Immunostymulujące właściwości preparatów pozyskiwanych z jemioli i ich zastosowanie w onkologii

Immunostimulatory properties of mistletoe extracts and their application in oncology

Sylwia Wrotek¹, Robert Skawiński², Wiesław Kozak¹

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Zakład Immunologii w Toruniu

²Prywatny Gabinet Lekarski Kraków

Streszczenie

Przez długi czas immunoterapia onkologiczna była w cieniu chemio- i radioterapii. Dopiero niedawno analitycy tygodnika naukowego *Science* doszli do wniosku, że wykorzystanie układu odpornościowego człowieka do walki z rakiem stanowi naukowy przełom.

W Niemczech, Szwajcarii i Austrii już od wielu lat są stosowane w onkologii ekstrakty z jemioli (*Viscum album*), takie jak: Iscador, Abnobaviscum, Helixor, Iscar, Iscucin oraz Isorel. Mają one właściwości immunostymulujące i immunomodulujące, co wykazano w pracach eksperymentalnych i badaniach klinicznych. Celem pracy jest przedstawienie zaburzeń immunologicznych towarzyszących chorobie nowotworowej, które zgodnie z opublikowanymi danymi literaturowymi mogą być niwelowane za pomocą preparatów pozyskiwanych z jemioli. Chociaż preparaty te nie mogą zastąpić konwencjonalnego leczenia onkologicznego, jednak mogą być jego istotnym uzupełnieniem. Wyraża się to w ich wpływie zarówno na jakość jak i długość życia.

Słowa kluczowe:

immunostymulacja • nowotwór • preparaty z jemioli • stan zapalny • gorączka

Summary

For a long time cancer immunotherapy was overshadowed by chemotherapy and radiotherapy. Recently, "Science", one of the world's top scientific journals, named the stimulation of the body's own immune system to fight cancer cells as the "breakthrough of the year".

In Germany, Switzerland and Austria, extracts derived from mistletoe (*Viscum album* L.) such as Iscador, Abnobaviscum, Helixor, Iscar, Iscucin and Isorel have been used in oncology for many years. These extracts have immunomodulating and immunostimulating properties, as demonstrated by experimental studies as well as in clinical trials. The aim of our paper is to present immunological disorders associated with cancer, which can be counteracted by treatment with extracts derived from mistletoe. Although these drugs cannot replace conventional cancer treatment, they may improve the patient's quality and length of life.

Key words:

immunostimulation • cancer • mistletoe extracts • inflammation • fever

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1126850>

Word count: 3464

Tables: 1

Figures: –

References: 88

Adres autorki: dr Sylwia Wrotek, Zakład Immunologii, Uniwersytet M. Kopernika, ul. Lwowska 1, 87-100 Toruń;
e-mail: wrotek@umk.pl

WSTĘP

W 2013 r. prestiżowe czasopismo *Science* umieściło immunoterapię nowotworów na czele listy odkryć mających przełomowe znaczenie. Wywołało to wzmożone zainteresowanie udziałem układu immunologicznego w chorobie nowotworowej. Zaczęto się zastanawiać czy immunoterapia nie powinna być czwartą (po chirurgii, chemioterapii i radioterapii) metodą leczenia nowotworów. Miałyby walczyć z nimi, mobilizując do działania układ odpornościowy pacjenta [25]. Na razie jednak badania naukowe znacząco wyprzedzają medycynę i na leki bazujące na ostatnich odkryciach w immunologii trzeba jeszcze poczekać.

Upływający czas jest jednak cenny dla pacjentów onkologicznych, dlatego warto już teraz przeanalizować dostępne terapie, które kładą nacisk na immunostymulację i jednocześnie są poparte naukowymi badaniami.

Idea immunostymulacji pacjentów onkologicznych w celu przywrócenia prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego i w konsekwencji leczenia nowotworów sięga przełomu XIX i XX wieku. Wówczas nowojorski chirurg Wiliam Coley pracował nad metodą leczenia różnych typów nowotworów za pomocą mieszaniny bakterii zwanej później toksyną Coleya. Z powodu braku dostępności antybiotyków, stosowana przez niego terapia była ryzykowna. Jednak u pacjentów, którzy przeżyli terapię osiągał spektakularne wyniki w postaci całkowitej remisji choroby. Już wówczas zwrócono uwagę, że najlepiej rokują pacjenci, u których podczas terapii wystąpi gorączka [23,24]. Współcześnie jednak stosowanie mieszaniny bakterii chorobotwórczych budzi w środowisku medycznym zrozumiały sprzeciw. Z tego powodu toksyna Coleya nie przyjęła się jako metoda leczenia chorób nowotworowych.

Do zaktywowania układu immunologicznego można również doprowadzić stosując znacznie bezpieczniejsze, nieinfekcyjne czynniki. Od ponad 90 lat w krajach niemieckojęzycznych, takich jak Szwajcaria, Niemcy i Austria lekarze z powodzeniem stosują leki bazujące na ekstraktach z jemioly (*Viscum album*). Szacuje się, że są one najczęściej przepisywaną tzw. komplementarną terapią przeciwnowotworową ukierunkowaną na wspomaganie układu immunologicznego [76,81].

Preparaty pozyskiwane z jemioly są wieloskładnikową mieszaniną zawierającą substancje biologicznie czynne, np. lektyny, wiskotoksyny, poli- i oligosacharydy, flawonoidy itp. [31,38,48,55,60,68]. Ze względu na bogaty skład wykazują wiele właściwości zarówno immunostymulujących jak i przeciwnowotworowych.

W Polsce preparaty z jemioly, mimo dostępności, są rzadko stosowane w onkologii. Związane jest to przede wszystkim z ich słabą znajomością.

Celem pracy jest omówienie dostępnej literatury naukowej pod kątem bezpieczeństwa stosowania i immunostymulujących właściwości preparatów pozyskiwanych z jemioly, które w świetle badań naukowych mogą doprowadzić do przełamania immunosupresji pacjentów onkologicznych.

NOWOTWÓR JAKO PROBLEM IMMUNOLOGICZNY. PRZYCZYNY NIEPRAWIDŁOWEGO FUNKCJONOWANIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO U PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH

Informacja genetyczna zawarta w DNA jest niezwykle cenna dla organizmu, w razie jej uszkodzenia natychmiast są uruchamiane mechanizmy naprawcze [59]. Jeżeli jednak mutacja nie zostanie w porę naprawiona, w organizmie rozpoczyna namnażanie komórka, która wyłamała się spod genetycznej kontroli wzrostu. Przez pewien czas uważano, że nowotwory nie są widoczne dla układu immunologicznego. W rzeczywistości jednak u wielu osób z rozwijającym się nowotworem obserwuje się aktywność immunologiczną skierowaną przeciw komórkom nowotworowym [57,85]. Problem polega jednak na tym, że aktywność ta jest nieefektywna.

Badania pacjentów onkologicznych na wczesnym etapie choroby nie wykazują istotnych zaburzeń liczby leukocytów (WBC) [22]. Oznacza to, że zasadniczy problem tkwi raczej w nieefektywnym działaniu całego układu, a nie tylko w liczbie komórek immunologicznych.

Obecnie dysponujemy już znaczną wiedzą na temat mechanizmu ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego. Stwierdzono m.in., że na powierzchni komórek nowotworowych dochodzi do zaburzenia ekspresji białek MHC I (MHC I, major histocompatibility complex) odpowiedzialnych za prezentację antygenów limfocytom Tc

Tabela 1. Porównanie chronicznego i ostrego stanu zapalnego

	Chroniczny stan zapalny	Ostry stan zapalny
Gorączka	brak	występuje
Rozwój zapalenia	wolny: dni	szybki: minuty, godziny
Mechanizmy wyciszające	nieefektywne	efektywne
Czas trwania reakcji zapalnej	miesiące, lata	godziny, dni
Objawy	całkowity brak lub stłumione kardynalne objawy zapalenia, takie jak: ból, ocieplenie, zaczerwienienie, obrzmienie	wyraźne: ból, ocieplenie, zaczerwienienie, obrzmienie
Komórki infiltrujące	monocyty, makrofagi, limfocyty, komórki plazmatyczne	głównie neutrofile
Kolejność wystąpienia	pojawia się po niezakończonym ostrym stanie lub rozwija się <i>de novo</i> po zadziałaniu czynnika zapalnego	pojawia się po zadziałaniu czynnika zapalnego

[3,19]. Na komórkach nowotworowych jest rozregulowana również ekspresja molekuł kostymulujących, które są istotne dla pobudzenia cytotoksycznych właściwości limfocytów T. Na skutek obniżonej ekspresji lub całkowitego braku molekuł kostymulujących, takich jak CD80 i CD86 limfocyty stają się anergiczne [51]. Potwierdzają to badania, w których stwierdzono, że zarówno limfocyty infiltrujące guz, jak i komórki dendrytyczne tracą zdolność do aktywacji po rozpoznaniu antygenów nowotworowych [77].

Komórki nowotworowe mogą też wykazywać obniżony poziom molekuł adhezyjnych, takich jak ICAM-1. Przywrócenie cytotoksycznych właściwości komórek Tc zaobserwowano po podaniu interferonu gamma (IFN- γ), który spowodował wzrost ekspresji ICAM-1 na komórkach raka jelita grubego [8].

Ostatnio uwaga badaczy zwróciła się w kierunku PDL-1 (liganda receptora PD-1) obecnego na komórkach nowotworowych [12,62,78,80]. Połączenie się PDL-1 z receptorem PD-1 (programmed cell death 1 receptor) na limfocycie T powoduje, że limfocyt zamiast ulegać proliferacji, rozpoczyna proces apoptozy.

Inną przyczyną immunosupresji jest wydzielanie przez guz i/lub komórki T infiltrujące guz czynników, takich jak np. TGF- β i IL-10, które osłabiają m.in. proliferację limfocytów T [11,67]. Podobny skutek – zniesienia aktywności układu odpornościowego – wywołują limfocyty T regulatorowe. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że delecja limfocytów regulatorowych CD25⁺CD4⁺ może powstrzymać progresję nowotworu [65].

ZAPALENIE W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

Analiza histopatologiczna preparatów pochodzących z guzów nowotworowych często ujawnia nacieki komórek zapalnych [58]. Potwierdza to, że układ immunologiczny

przestaje działać prawidłowo po kontakcie z komórkami nowotworowymi. Proces zapalny ma podstawowe znaczenie dla integralności całego organizmu. Przez wiele lat dominował pogląd, że stan zapalny sprzyja rozwojowi nowotworów. Jednak istnieje też wiele doniesień sprzecznych z tym poglądem. Jądrowy czynnik NF- κ B jest jednym z głównych białek, które aktywuje geny związane ze stanem zapalnym. Nieoczekiwanie wykazano, że jego supresja lub delecja mogą promować karcynogenezę [26,32,74,82]. Stwierdzono także, że podanie blokerów TNF- α zwiększało ryzyko zachorowania na chłoniaki pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [33]. Podobnie Wiliam Coley zaobserwował, że stan zapalny jest sprzymierzeńcem w walce z chorobą nowotworową [23,24]. Dane te wskazują, że rola czynników zapalnych w procesie nowotworzenia jest bardziej skomplikowana niż pierwotnie przypuszczano.

Przyczyną rozbieżności może być to, że często nie zwraca się uwagi, z jakim typem zapalenia mamy do czynienia – chronicznym czy ostrym. Wiadomo, że długotrwałe zapalenie może wywołać liczne zjawiska patologiczne, które sprzyjają rozwojowi nowotworów [2]. Wystąpienie ostrego stanu zapalnego może natomiast przynieść korzyść pacjentowi onkologicznemu [44,47].

BRAK GORĄCZKI PODCZAS CHOROBY INFEKCYJNYCH POTWIERDZA ZABURZENIE REAKCJI IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW NOWOTWOROWYCH

Jedną ze składowych ostrej reakcji zapalnej jest gorączka, która pełni bardzo istotną rolę obronną i adaptacyjną w organizmie [54]. Jest stymulatorem układu obronnego, dzięki czemu wzmaga się tzw. zwiad immunologiczny [71,72]. Gorączka przyczynia się do zdrowienia nie tylko z chorób infekcyjnych, ale także z choroby nowotworowej [52]. Jej ogromne znaczenie podkreślił żyjący około 500 r. p.n.e. grecki mędrzec Parmenides stwierdzając: „Dajcie mi gorączkę, a uzdrowię z każdej choroby” [27].

Badania naukowe wskazują, że osoby, u których zdiagnozowano nowotwór bardzo często podkreślają, że całe swoje dotychczasowe życie cieszyły się wyjątkowym zdrowiem. Osoby te nie chorowały wcale lub przechodziły chorobę znacznie łagodniej w stosunku do innych [1,35,36,53,63,70,73,83,87]. Jeśli nawet dochodziło u nich do chorób infekcyjnych, to nie towarzyszyła im gorączka. Oznacza to, że organizm pacjenta nowotworowego nie uruchamia ostrej reakcji zapalnej powiązanej z wystąpieniem gorączki. Obserwacja ta dotyczy zwłaszcza kilku lat przed diagnozą choroby [87]. Na tej podstawie można przypuszczać, że brak historii gorączkowych jest charakterystyczny dla okresu poprzedzającego diagnozę nowotworu. Hipotezę tę potwierdziliśmy w naszych badaniach ankietowych, przeprowadzonych na 600 osobach [88]. Stwierdziliśmy, że w przypadku pacjentów nowotworowych 26% więcej osób w porównaniu do osób zdrowych zadeklarowało brak gorączek podczas infekcji ($p < 0,001$). Mamy podstawy przypuszczać, że odsetek ten jest jeszcze wyższy, ponieważ znane są nam przypadki osób traktowanych jako zdrowe, które deklarowały brak gorączki podczas chorób infekcyjnych i po zakończeniu naszych badań zdiagnozowano u nich nowotwór.

Powyższe informacje wskazują, że uaktywnienie układu immunologicznego powinno być jednym z etapów leczenia pacjentów nowotworowych. Uaktywnienie powinno polegać na ponownym „nauczeniu” układu immunologicznego szybkiego reagowania na czynniki infekcyjne ostrą reakcją zapalną z wykorzystaniem mechanizmu gorączki. Zdolność ta, w świetle dawnych [23,24] i współczesnych badań [44,47] powinna się przyczynić do unieвозмоżliwienia lub przynajmniej ograniczenia rozwoju nowotworu. Trudność polega na tym, że długotrwała stymulacja immunologiczna może doprowadzić do chronicznego stanu zapalnego.

IMMUNOSTYMULUJĄCE WŁAŚCIWOŚCI PREPARATÓW POZYSKIWANYCH Z JEMIOŁY

Współczesna fitofarmakologia dysponuje wieloma preparatami ekstraktów z jemioli (Iscador, Abnobaviscum, Helixor, Iscar, Iscucin, Isorel). Dostępne w postaci ampulek do iniekcji podskórnych. Charakteryzują się wieloma pozytywnymi właściwościami, które znajdują zastosowanie w tak istotnych aspektach choroby nowotworowej jak np. poprawa apetytu, wyeliminowanie problemów ze snem, zmniejszenie bólu związanego z nowotworem [10,13]. Ponadto wykazano ich bezpośredni wpływ na komórki nowotworowe przez oddziaływanie na cykl komórkowy, apoptozę [21,40,41]. Istnieją także dane, które wskazują, że lektyny (składnik preparatów z jemioli) są inhibitorami telomerazy, enzymu przyczyniającego się do długowieczności komórek nowotworowych [56].

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, przywrócenie prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego u pacjentów nowotworowych powinno być jednym z elementów leczenia onkologicznego. Zgodnie z dostępną literaturą naukową preparaty jemioli mogą w korzystny

sposób modulować układ immunologiczny. Wieloletnie obserwacje pacjentów, którzy byli nimi leczeni, umożliwiły opracowanie optymalnego schematu stymulacji, który nie doprowadza do wytworzenia niepożądanego chronicznego stanu zapalnego.

Badania wykazały, że już pojedyncze składniki preparatów z jemioli mają wiele właściwości immunomodulujących i immunostymulujących. Przyjmuje się, że najważniejszymi składnikami preparatów z jemioli są lektyny. Oddziałują silnie cytotoksycznie na komórki nowotworowe. Stwierdzono też, że potraktowanie leukocytów krwi obwodowej lektyną ML-1 powoduje aktywację cytotoksyczności komórek NK (natural killers) [6]. Stymulacja lektynami, oprócz znaczącego wzrostu cytotoksyczności komórek NK, powoduje wzrost liczby i własności fagocytarnych dużych granulanych limfocytów [38]. Iniekcje ML-1 zwiększały na limfocytach ekspresję receptora IL-2, stanowiącego wskaźnik ich aktywacji [9].

Inną grupą substancji biologicznie czynnych zawartych w preparatach z jemioli są wiskotoksyny. Należy do nich co najmniej 5 różnych białek, które w kulturach komórkowych wzmacniały lityczną aktywność komórek NK i przez to indukowały apoptozę komórek nowotworowych. Istotne jest to, że wiskotoksyny nie doprowadzają do śmierci komórek nienowotworowych [79].

Podobne właściwości, czyli wzrost cytotoksyczności komórek NK i LAK (komórki cytotoksyczne aktywowane przez limfokiny) zaobserwowano w komórkach krwi obwodowej, potraktowanych ramnogalacturonianem zawartym w ekstrakcie z jemioli [61].

W preparatach z jemioli zidentyfikowano także peptydy Kuttana. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że komórki śledziony potraktowane bardzo małą dawką tego białka silniej reagowały na mitogeny, takie jak fitohemaglutynina i konkanawalina A. Oznacza to, że stymulacja tym peptydem może się przyczynić do zwiększenia liczby limfocytów we krwi obwodowej. Wykazano także, że iniekcja peptydu w miejsce nowotworu powoduje infiltrację immunokompetentnych limfocytów i makrofagów. Skutkiem ich działania była rozwijająca się nekroza guza [55].

Jak przedstawiono wyżej zastosowanie pojedynczych składników pochodzących z ekstraktów jemioli może przynieść korzyści w chorobie nowotworowej. Jednak użycie pełnego preparatu składa się na całościowy wynik działania obserwowany u pacjentów onkologicznych.

Opisano sekwencję zmian w układzie immunologicznym u pacjentek z rakiem sutka traktowanych preparatem Iscador [39]. Zaobserwowano, że w ciągu 6 godzin od iniekcji podskórnej następuje wzrost liczby neutrofilów oraz zwiększenie aktywności fagocytarnej granulocytów. Następnie po 24 godzinach od iniekcji, stwierdzono wzrost cytotoksyczności zależnej od komórek NK i od przeciwciał (ADCC). Wykazano wzrost proliferacji granulocytów w odpowiedzi na miogen fitohemaglutyninę i konka-

nawalinę A. Wzrost utrzymywał się 48-72 godzin, po czym następował powrót do poziomu podstawowego [62]. Podczas długoterminowej obserwacji pacjentów otrzymujących preparat Helixor zaobserwowano maksymalny wzrost liczby komórek: B CD19⁺, Th CD4⁺ T, T CD8⁺, Tc CD8⁺ CD28⁺ i NK CD16⁺/CD56⁺ między 2 a 3 miesiącem terapii [16].

Schemat leczenia onkologicznego często obejmuje zabieg chirurgiczny. Niekorzystnym skutkiem takiego zabiegu jest immunosupresja, będąca następstwem kompleksowego oddziaływania różnych czynników, a zwłaszcza cytokin, kortykosteroidów indukowanych stresem oraz anestetyków [64]. Stwierdzono np. ograniczenie funkcji granulocytów pacjentów poddanych zabiegowi. W perspektywnych badaniach pacjentek z rakiem piersi wykazano, że już pojedyncza iniekcja preparatu Iscador przed zabiegiem chirurgicznym znosi indukowaną immunosupresję granulocytów [14].

W innym badaniu analizowano wyniki pacjentów z rakiem jelit. Stwierdzono, że pierwszego dnia po operacji grupa kontrolna wykazywała znaczącą redukcję liczby limfocytów T. Powrót do poziomu wyjściowego nastąpił około 14 dnia. Podobnie poziom komórek NK był nieznacznie obniżony do 14 dnia. W grupie traktowanej preparatem Isorel zaobserwowano mniejszą redukcję liczby limfocytów T. W 14 dniu liczba komórek T była znacząco wyższa, a komórek B nieco wyższa w stosunku do poziomu wyjściowego. Podobnie liczba komórek NK, stosunek CD4⁺/CD8⁺ oraz poziom IgG były wyższe w grupie pacjentów traktowanych preparatem Isorel [30].

Terapie preparatami z jemioli są opracowane w celu wspomagania pacjentów poddawanych konwencjonalnemu leczeniu onkologicznemu. U pacjentek z rakiem piersi leczonych według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) zastosowano dodatkowo preparat Helixor. Stwierdzono, że liczba aktywowanych komórek NK(CD56⁺/CD69⁺/CD45) pozostała stała do 6 cyklu chemioterapii. W grupie kontrolnej liczba tych komórek była znacząco statystycznie obniżona. W przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w grupie traktowanej preparatem Helixor nie odnotowano przypadków leukopenii [4].

W czasie przyjmowania niektórych leków onkologicznych, np. taksany może dojść do reakcji nadwrażliwości [7], która jest związana z degranulacją komórek tucznych i bazoofilów. Aby temu zapobiec pacjenci przyjmują glikokortykosteroidy, które mają silne i długotrwałe działanie immunosupresyjne, przy czym dotyczy ono nie tylko mechanizmów zaangażowanych w reakcje alergiczne. Badania wykazały, że preparaty z jemioli hamują spadek liczby tymocytów oraz spadek stosunku komórek CD4⁺/CD8⁺ we krwi obwodowej zwierząt traktowanych deksametazonem. Oznacza to, że preparaty z jemioli, takie jak Iscador, działają limfoprotekcyjnie podczas przyjmowania deksametazonu [37].

Wykazano także, że preparaty z jemioli oddziałują na prostaglandyny (PGE2), które pojawiają się w dużych

ilościach w przebiegu stanu zapalnego. Przyczyniają się do zwiększenia przepuszczalności i rozszerzenia naczyń krwionośnych, na skutek tego pojawia się obrzęk i zaczerwienienie chorego miejsca. Chroniczna, nadmierna synteza PGE2 jest obserwowana w wielu typach nowotworów [34]. W badaniach nad komórkami ludzkiego raka płuc (adenocarcinoma A 549) wykazano, że Iscador dawkozależnie hamuje sekrecję PGE2 indukowaną przez IL-1β. Mechanizm inhibicji jest związany z obniżeniem ekspresji Cox-2 (głównego enzymu zaangażowanego w syntezę PGE2). Podobny skutek autorzy zaobserwowali, gdy komórki raka płuc stymulowane były INF-γ i TNF-α [43].

OGÓLNE ZASADY PRZYJMOWANIA PREPARATÓW POZYSKIWANYCH Z JEMIOŁY I BEZPIECZEŃSTWO ICH STOSOWANIA

Pojedyncze stymulacje pacjentów onkologicznych nie są wystarczające, aby doprowadzić do uruchomienia mechanizmów przeciwnowotworowych. Niezbędne jest długoterminowe prowadzenie terapii. Niestety wiąże się to z dwoma problemami: wielokrotne przyjmowanie środków immunostymulujących może doprowadzić do tolerancji i w konsekwencji braku reakcji immunologicznej [75], w przypadku ciągłego przyjmowania stymulatora można doprowadzić do stanu przypominającego chroniczny stan zapalny. Jak wspomniano wyżej, wieloletnie doświadczenie w leczeniu pacjentów preparatami z jemioli umożliwiło opracowanie dawkowania preparatu w taki sposób, aby nie doszło do niepożądanych działań. Przyjmowanie preparatów z jemioli rozpoczyna się od bardzo niskiej dawki. W następnych dniach dawka jest zwiększana, aż do wystąpienia miejscowej reakcji zapalnej. Reakcja miejscowa utrzymuje się przez kilka godzin i objawia się zaczerwienieniem wokół miejsca iniekcji. Ustępuje samoistnie po około 10 godzinach. Innym pożądanym objawem jest podwyższenie temperatury ciała o dziesiętne stopnia Celsjusza. Wzrost temperatury ciała może wystąpić samodzielnie lub towarzyszyć reakcji miejscowej. Dzięki tym objawom immunostymulujące działanie preparatów z jemioli może być obserwowane przez pacjenta. Ma to też aspekt psychologiczny, ponieważ pacjent może sam zauważyć zmiany reaktywności swojego układu immunologicznego.

Niektórzy błędnie traktują pojawiające się objawy, takie jak: reakcja skórna w miejscu iniekcji; umiarkowana, kilkugodzinna gorączka nieprzekraczająca 38°C; dreszcze; ból głowy i osłabienie jako skutki niepożądane stosowania terapii. W związku z tym, że terapia ekstraktem jemioli ma na celu stymulację układu immunologicznego, należy podkreślić że powyższe grypopodobne objawy są prawidłową i wręcz pożądaną reakcją organizmu na leczenie. W żadnym wypadku nie wolno im przeciwdziałać. Inaczej jest, kiedy reakcja organizmu jest zbyt silna, czyli powstaje duża, bolesna zmiana w miejscu iniekcji lub temperatura ciała wzrasta powyżej 38°C i utrzymuje się ponad 48 h. Takie objawy, choć nie stanowią zagrożenia dla życia są istotną informacją dla lekarza prowadzącego pacjenta. Należy wówczas obniżyć dawkę preparatu lub rozwa-

żyć wystąpienie infekcji albo gorączki nowotworowej. Na uwagę zasługuje to, że stosowanie preparatów z jemioly jest bezpieczne, ponieważ istnieją jedynie pojedyncze doniesienia o reakcji nadwrażliwości u pacjentów [5].

W badaniach nad długoterminowym wpływem Iscadoru u pacjentów z różnymi typami nowotworów stwierdzono, że schemat podawania preparatów z jemioly musi być indywidualnie dobrany w oparciu o miejscową reakcję skórną [15]. Brak reakcji skórnej wiąże się z uniemożliwieniem modulowania dawki preparatu w celu optymalnej stymulacji pacjenta. Stwierdzono, że najbardziej stabilna funkcja komórek T występuje u pacjentów odpowiadających umiarkowaną reakcją miejscową lub u których nastąpiła pewna adaptacja do dawki preparatu objawiająca się osłabieniem nadmiernej reakcji miejscowej [17]. Silna reakcja miejscowa była obserwowana u pacjentów charakteryzujących się małą liczbą i proporcją poszczególnych subpopulacji komórek, takich jak: komórki T CD3⁺, Th CD4⁺ T i Tc CD8⁺CD28⁺. Jednocześnie pacjenci charakteryzowali się najwyższą proporcją komórek supresorowych CD8⁺CD28⁻ [18]. Dane te wskazują na potrzebę obserwacji miejscowej reakcji aby nie doprowadzić do tzw. przesterowania układu immunologicznego. Należy podkreślić, że w przypadku znaczącej leukopenii będącej skutkiem np. chemioterapii lub w przypadku przyjmowania steroidów, np. podczas leczenia taksanami, wspomniana wyżej reakcja nie występuje.

Na zlecenie Szwajcarskiego Urzędu Ubezpieczeń Społecznych przeprowadzono przegląd dostępnej literatury naukowej pod kątem skuteczności, użyteczności, kosztów bezpieczeństwa leczenia komplementarnego z użyciem leków bazujących na ekstraktach z jemioly. Opinie i wnioski opracowane przez niezależnych badaczy są przedstawione w obszernym raporcie [49]. Autorzy raportu poddali krytycznej analizie 96 badań klinicznych. Analiza danych dotyczących całkowitego przeżycia pacjentów w 8 prospektywnych badaniach wykazała statystycznie istotną korzyść z terapii preparatami z jemioly. W innych 8 badaniach stwierdzono pozytywny trend, ale bez istotności statystycznej. Natomiast jedno badanie nie wykazało wpływu na przeżycie. Analizę remisji choroby przeprowadzono na podstawie 3 klinicznych badań prospektywnych. W jednym stwierdzono statystycznie istotny pozytywny wpływ, w drugim – pozytywny wpływ bez istotności statystycznej, a w trzecim badaniu brak wpływu na remisję [49].

W 39 badaniach retrospektywnych stwierdzono, że 35 badań wykazuje korzyści z terapii preparatem z jemioly, a dotyczą przeżycia, działań niepożądanych konwencjonalnej terapii oraz remisji nowotworów. Cztery badania nie wykazały żadnego wpływu na powyższe parametry [49].

W podsumowaniu raportu stwierdzono m.in., że zgodnie z większością analizowanych prac naukowych terapię preparatami z jemioly wywierają korzystne działanie kliniczne i są bezpieczne dla pacjentów [49]. W innej pracy przeanalizowano 69 badań klinicznych i 48 eksperymentów na zwierzętach [50]. Stwierdzono, że nawet podawanie

preparatów z jemioly w wysokich dawkach jest bezpieczne. Wysokie dawki nie mają właściwości immunosupresyjnych, a wręcz przeciwnie, wiele badań wskazuje na immunostymulujące właściwości.

Przeprowadzono także badania *in vitro* potwierdzające bezpieczeństwo stosowania preparatów z jemioly w chłoniaku. W związku z obawą dotyczącą stymulacji przez preparaty z jemioly ekspresji IL-6 zbadano wpływ Iscadoru na komórki chłoniaka nie-Hodgkina. Wiadomo, że IL-6 jest czynnikiem stymulującym proliferację nowotworowo zmienionych komórek B [46,50]. Stwierdzono, że potraktowanie komórek chłoniaka (linie Sc-1 i WSU-NHL) Iscadorem nie stymuluje ich proliferacji. Zastosowanie Iscadoru razem z IL-6 obniżało proliferację obu typów komórek. W badaniu wpływu Iscadoru na komórki raka sutka (linia MDA-MB-468-HER2) wykazano, że Iscador blokuje indukowaną czynnikiem wzrostu naskórka (EGF) proliferację i aktywność lokomotoryczną, która może się przekładać na zdolność do dawania przerzutów [45,46].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Podstawowe metody leczenia, takie jak chemo- i radioterapia na ogół skutecznie eliminują komórki nowotworowe. Niestety nie zawsze jest to długotrwałe, zazwyczaj po pewnym czasie dochodzi do wznowy choroby. W niektórych typach nowotworów, takich jak rak sutka czy rak stercza dodatkowo można wprowadzić hormonoterapię, ale jej zastosowanie również nie daje pewności pełnego wyleczenia pacjenta.

Zarówno chemo- jak i radioterapia mają liczne działania niepożądane. Z tego powodu leczenie wznowy choroby rozpoczyna się dopiero wtedy, gdy metody obrazowe, takie jak np. zdjęcie rentgenowskie, ultrasonografia, tomografia komputerowa czy tomografia rezonansu magnetycznego pozwolą wykryć podejrzaną zmianę, a następnie analiza histopatologiczna potwierdzi złośliwość zmiany. Oznacza to, że po zakończeniu schematu leczenia przewidzianego dla danego pacjenta, następuje okres, w którym jest on jedynie poddawany badaniom diagnostycznym mającym na celu wczesne wykrycie miejscowej wznowy choroby lub przerzutu odległego. Zgodnie z literaturą naukową zastosowanie w tym czasie terapii immunostymulującej powinno przynieść korzyści pacjentom. Wynika to z kilku powodów, pacjent onkologiczny zazwyczaj jeszcze przed rozpoczęciem leczenia ma poważne deficyty w układzie immunologicznym [20,28], immunosupresyjne właściwości zarówno chemio- jak i radioterapii przyczyniają się do spotęgowania braku immunokompetencji komórek [42,69,86], stres związany z chorobą również osłabia funkcjonowanie układu immunologicznego [84].

Od niedawna obserwuje się powrót zainteresowania potencjałem tkwiącym w układzie immunologicznym. Trwają już prace nad nowymi lekami onkologicznymi, bazującymi na najnowszych odkryciach w immunologii [66]. Niestety wypuszczenie na rynek nowego leku jest procesem długotrwałym. Wśród dostępnych prepa-

ratów stymulujących układ immunologiczny na uwagę zasługują ekstrakty z jemioli. Preparaty te przetrwały próbę czasu i z dobrym skutkiem są stosowane przez lekarzy w Szwajcarii, Niemczech i Austrii. W wielu badaniach wykazano ich korzystny wpływ na różne aspekty choroby nowotworowej, takie jak apetyt, sen, ból [49]. Stwierdzono również, że ich podanie przed zabiegiem chirurgicznym powoduje, że mechanizmy ograniczające wzrost nowotworu nie ulegają osłabieniu. Jest to o tyle ważne, że sam zabieg może doprowadzić do uwolnienia komórek nowotworowych. Prawidłowo działający układ immunologiczny w tym okresie leczenia jest więc szczególnie niezbędny [49].

Przeprowadzono wiele badań klinicznych dotyczących zastosowania preparatów z jemioli w onkologii [49]. Uwagę zwraca to, że preparaty te lepiej wypadają w badaniach retrospektywnych niż w prospektywnych. Spowodowane jest to reżimem jaki narzucają prospektywne badania kliniczne. Nasuwa się wniosek, że wystandaryzowanie tego typu terapii nie jest korzystne dla pojedynczego pacjenta. Istnieje wiele preparatów jemioli (np. Iscador, Helioxor, Isorel), co więcej preparaty te są dostępne w różnych dawkach (0,001-20 mg) i w różnych odmianach w zależności od drzewa, na którym rośla jemiola (np. Iscador M, P, Q). Doświadczony lekarz prowadzący pacjenta ma więc wiele

możliwości takiego modulowania leczenia, aby osiągnąć jak najlepszy wynik. Terapie te są na bieżąco dopasowywane do aktualnego stanu pacjenta, schemat leczenia odbiega więc od typowego. Wymaga od pacjenta samoobserwacji i szybkiego zgłaszania lekarzowi nadzorującemu wszystkich objawów związanych z leczeniem. Lekarze stosujący preparaty z jemioli zwracają uwagę na to, że przy dobrej współpracy lekarz-pacjent, leki te są bezpieczne. Doniesienia o ewentualnych nadmiernych reakcjach pacjentów są sporadyczne [5].

Reasumując, w świetle dostępnej literatury naukowej terapie preparatami z jemioli są bezpieczne i nie kolidują z konwencjonalnym leczeniem onkologicznym. Chociaż nie mogą zastąpić konwencjonalnego leczenia onkologicznego, jednak mogą stanowić jego istotne uzupełnienie. Wyraża się to w poprawie funkcjonowania układu immunologicznego oraz w poprawie jakości życia jak i jego długości. Stosowanie tego typu preparatów nie niesie za sobą konfliktu prawnego, ponieważ niektóre z nich mają w Polsce status leku. Przykładem może być Iscador, który znajduje się na liście Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [29]. Niestety nie są to leki refundowane przez NFZ. W związku z tym pacjenci w Polsce muszą samodzielnie ponosić koszty leczenia.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abel U.: Incidence of infection and cancer risk. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1986; 111: 1987-1991
- [2] Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., Pandey M.K., Sethi G.: Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 72: 1605-1621
- [3] Aptsiauri N., Cabrera T., Garcia-Lora A., Garrido F.: Cancer immune escape: implications for immunotherapy, Granada, Spain, October 3-5, 2011. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012; 61: 739-745
- [4] Auerbach L., Vaclavik-Fleck I., Dostal V., Kubista E.: Significant higher level of activated NK-cells in patients with breast cancer receiving a *Viscum album* (mistletoe) extract during chemotherapy. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 2004; 9: 3-4
- [5] Bauer C., Oppel T., Ruëff F., Przybilla B.: Anaphylaxis to visco-toxins of mistletoe (*Viscum album*) extracts. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2005; 94: 86-89
- [6] Baxevasis C.N., Voutsas I.F., Soler M.H., Gritzapis A.D., Tsitsilonis O.E., Stoeva S., Voelter W., Arsenis P., Papamichail M.: Mistletoe lectin I-induced effects on human cytotoxic lymphocytes. I. Synergism with IL-2 in the induction of enhanced LAK cytotoxicity. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1998; 20: 355-372
- [7] Berger M.J., Dunlea L.J., Rettig M.E., Lustberg M.B., Phillips G.S., Shapiro C.L.: Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support. Care Cancer*, 2012; 20: 1991-1997
- [8] Bergmann-Leitner E.S., Abrams S.I.: Influence of interferon γ on modulation of Fas expression by human colon carcinoma cells and their subsequent sensitivity to antigen-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte attack. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2000; 49: 193-207
- [9] Beuth J., Ko H.L., Gabius H.J., Burrlicher H., Oette K., Pulverer G.: Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer patients. *Clin. Investig.*, 1992; 70: 658-661
- [10] Bock P.R., Friedel W.E., Hanisch J., Karasman M., Schneider B.: Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. *Arzneimittelforschung*, 2004; 54: 456-466
- [11] Botti C., Seregini E., Ferrari L., Martinetti A., Bombardieri E.: Immunosuppressive factors: role in cancer development and progression. *Int. J. Biol. Markers*, 1998; 13: 51-69
- [12] Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P., Drake C.G., Camacho L.H., Kauh J., Odunsi K., Pitot H.C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K. i wsp.: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366: 2455-2465
- [13] Brandenberger M., Simões-Wüst A.P., Rostock M., Rist L., Saller R.: An exploratory study on the quality of life and individual coping of cancer patients during mistletoe therapy. *Integr. Cancer Ther.*, 2012; 11: 90-100
- [14] Büssing A., Bischof M., Hatzmann W., Bartsch F., Soto-Vera D., Fronk E.M., Gmeindl M., Stein G.M.: Prevention of surgery-induced suppression of granulocyte function by intravenous application of a fermented extract from *Viscum album* L. in breast cancer patients. *Anticancer Res.*, 2005; 25: 4753-4757
- [15] Büssing A., Kochskämper H., Rieger S., Schierholz J.M., Schlodder D., Schietzel M.: *In vitro* response of stimulated B-CLL lymphocytes of patients treated with *Viscum album* L. Extracts. *Anticancer Res.*, 2007; 27: 4195-4200
- [16] Büssing A., Rosenberger A., Stumpf C., Schietzel M.: Development of lymphocyte subsets in tumor patients after subcutane-

ous administration of mistletoe extracts. *Forsch. Komplementarmed.*, 1999; 6: 196-204

[17] Büssing A., Stumpf C., Tröger W., Schietzel M.: Course of mitogen-stimulated T lymphocytes in cancer patients treated with *Viscum album* extracts. *Anticancer Res.*, 2007; 27: 2903-2910

[18] Büssing A., Tröger W., Stumpf C., Schietzel M.: Local reactions to treatments with *Viscum album* L. extracts and their association with T-lymphocyte subsets and quality of life. *Anticancer Res.*, 2008; 28: 1893-1897

[19] Cabrera T., López-Nevot M.A., Gaforio J.J., Ruiz-Cabello F., Garrido F.: Analysis of HLA expression in human tumor tissues. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2003; 52: 1-9

[20] Chen I.H., Lai Y.L., Wu C.L., Chang Y.F., Chu C.C., Tsai I.F., Sun F.J., Lu Y.T.: Immune impairment in patients with terminal cancers: influence of cancer treatments and cytomegalovirus infection. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2010; 59: 323-334

[21] Choi S.H., Lyu S.Y., Park W.B.: Mistletoe lectin induces apoptosis and telomerase inhibition in human A253 cancer cells through dephosphorylation of Akt. *Arch. Pharm. Res.*, 2004; 27: 68-76

[22] Cihan Y.B., Arslan A., Ergul M.A.: Subtypes of white blood cells in patients with prostate cancer or benign prostatic hyperplasia and healthy individuals. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013; 14: 4779-4783

[23] Coley W.B.: The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus of erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). *Proc. R. Soc. Med.*, 1910; 3:1-48

[24] Coley W.B.: The treatment of sarcoma with the mixed toxins of *erysipelas* and *Bacillus prodigiosus*. *Boston Med. Surg. J.*, 1908; 158: 175-182

[25] Couzin-Frankel J.: Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*, 2013; 342: 1432-1433

[26] Dajee M., Lazarov M., Zhang J.Y., Cai T., Green C.L., Russell A.J., Marinkovich M.P. Tao S., Lin Q., Kubo Y., Khavari P.A.: NF- κ B blockade and oncogenic Ras trigger invasive human epidermal neoplasia. *Nature*, 2003; 421: 639-643

[27] Duffell E.: Curative power of fever. *Lancet*, 2001; 358: 1276

[28] Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D.: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004; 21: 137-148

[29] Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2013, Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, poz. 15, s. 589

[30] Enesel M.B., Acalovschi I., Grosu V., Sbarcea A., Rusu C., Dobre A., Weiss T., Zarkovic N.: Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. *Anticancer Res.*, 2005; 25: 4583-4590

[31] Franz H., Ziska P., Kindt A.: Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Biochem. J.*, 1981; 195: 481-484

[32] Gapuzan M.E., Yufit P.V., Gilmore T.D.: Immortalized embryonic mouse fibroblasts lacking the RelA subunit of transcription factor NF- κ B have a malignantly transformed phenotype. *Oncogene*, 2002; 21: 2484-2492

[33] Geborek P., Nitelius E., Noltorp S., Petri H., Jacobsson L., Larsson L., Saxne T., Leden I.: Population based studies of biological antirheumatic drug use in southern Sweden: comparison with pharmaceutical sales. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 1805-1807

[34] Greenhough A., Smartt H.J., Moore A.E., Roberts H.R., Williams A.C., Paraskeva C., Kaidi A.: The COX-2/PGE₂ pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis*, 2009; 30: 377-386

[35] Grossarth-Maticzek R., Frentzel-Beyme R., Kanazir D., Jankovic M., Vetter H.: Reported herpes-virus infection, fever and cancer incidence in a prospective study. *J. Chronic Dis.*, 1987; 40: 967-976

[36] Grufferman S., Wang H.H., DeLong E.R., Kimm S.Y., Delzell E.S., Falletta J.M.: Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J. Natl. Cancer Ins.*, 1982; 68: 107-113

[37] Hajto T.: Immunomodulatory effects of Iscador: a *Viscum album* preparation. *Oncology*, 1986; 43: 51-65

[38] Hajtò T., Berki T., Pálinskà L., Boldizsár F., Németh P.: Investigation of the effect of mistletoe (*Viscum album* L.) extract Iscador on the proliferation and apoptosis of murine thymocytes. *Arzneimittelforschung*, 2006; 56: 441-446

[39] Hajto T., Hostanska K., Gabius H.J.: Modulatory potency of the β -galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system *in vivo* in rabbits and patients. *Cancer Res.*, 1989; 49: 4803-4808

[40] Harmsma M., Grommé M., Ummelen M., Dignef W., Tusenius K.J., Ramaekers F.C.: Differential effects of *Viscum album* extract Iscador Qu on cell cycle progression and apoptosis in cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 2004; 25: 1521-1529

[41] Harmsma M., Ummelen M., Dignef W., Tusenius K.J., Ramaekers F.C.: Effects of mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador on cell cycle and survival of tumor cells. *Arzneimittelforschung*, 2006; 56: 474-482

[42] Harris J., Sengar D., Stewart T., Hyslop D.: The effect of immunosuppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease. *Cancer*, 1976; 37: 1058-1069

[43] Hegde P., Maddur M.S., Friboulet A., Bayry J., Kaveri S.V.: *Viscum album* exerts anti-inflammatory effect by selectively inhibiting cytokine-induced expression of cyclooxygenase-2. *PLoS One*, 2011; 6: e26312

[44] Hopton Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C.: Acute infections as a means of cancer prevention: opposing effects to chronic infections? *Cancer Detect. Prev.*, 2006; 30: 83-93

[45] Hugo F., Dittmar T., Treutler E.K., Zänker K.S., Kuehn J.J.: The *Viscum album* extract Iscador P does not cause an autocrine interleukin-6 loop in B-Non-Hodgkin's Lymphoma cell lines. *Onkologie*, 2005; 28: 415-420

[46] Hugo F., Schwitalla S., Niggemann B., Zänker K.S., Dittmar T.: *Viscum album* extracts Iscador P and Iscador M counteract the growth factor induced effect in human follicular B-NHL cells and breast cells. *Medicina Buenos Aires*, 2007; 67: 90-96

[47] Jessy T.: Immunity over inability: the spontaneous regression of cancer. *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, 2011; 2: 43-49

[48] Khwaja T.A., Dias C.B., Pentecost S.: Recent studies on the anti-cancer activities of mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids. *Oncology*, 1986; 43: 42-50

[49] Kienle G., Kiene H., Albonico H.U.: Clinical studies on anthroposophic mistletoe therapy of cancer. W: *Anthroposophic Medicine. Effectiveness, utility, costs, safety*. Schattauer GmbH, 2006: 165-198

[50] Kienle G.S., Grugel R., Kiene H.: Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans-systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement. Altern. Med.*, 2011; 11: 72

[51] Kiessling R., Pawelec G., Welsh R.M., Barry J.D., Ferrone S.: Have tumor cells learnt from microorganisms how to fool the immune system? Escape from immune surveillance of tumors and microorganisms: emerging mechanisms and shared strategies. *Mol. Med. Today*, 2000; 6: 344-346

[52] Kleef R., Hager D.: Fever, pyrogens and cancer. W: Baronzio G.F., Hager E.D.: *Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer*. Springer Science and Business Media. New York, 2006: 276-337

[53] Kolmel K.F., Gefeller O., Haferkamp B.: Febrile infections and malignant melanoma: results of a case-control study. *Melanoma Res.*, 1992; 2: 207-211

[54] Kozak W.: Znaczenie gorączki podczas infekcji: analizy kliniczne i badania laboratoryjne. W: *Geneza gorączki. Biologiczne mechanizmy i praktyka medyczna*. Wydawnictwo Naukowe UMK, Toruń 2009: 427-454

- [55] Kuttan G., Kuttan R.: Immunological mechanism of action of the tumor reducing peptide from mistletoe extract (NSC 635089) cellular proliferation. *Cancer Lett.*, 1992; 66: 123-130
- [56] Li S.S.: Mistletoe lectins: telomerase inhibitors in alternative cancer therapy. *Drug Discov. Today*, 2002; 7: 896-897
- [57] Lowe D.B., Shearer M.H., Jumper C.A., Kennedy R.C.: Towards progress on DNA vaccines for cancer. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2007; 64: 2391-2403
- [58] Lu T., Ramakrishnan R., Altiock S., Youn J.I., Cheng P., Celis E., Pisarev V., Sherman S., Sporn M.B., Gabrilovich D.: Tumor-infiltrating myeloid cells induce tumor cell resistance to cytotoxic T cells in mice. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 4015-4029
- [59] Moraes M.C., Neto J.B., Menck C.F.: DNA repair mechanisms protect our genome from carcinogenesis. *Front. Biosci.*, 2012; 17: 1362-1388
- [60] Mueller E.A., Anderer F.A.: A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon γ inducer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1990; 32: 221-227
- [61] Mueller E.A., Anderer F.A.: Chemical specificity of effector cell/tumor cell bridging by a *Viscum album* rhamnolacturonan enhancing cytotoxicity of human NK cells. *Immunopharmacology*, 1990; 19: 69-77
- [62] Myklebust J.H., Irish J.M., Brody J., Czerwinski D.K., Houot R., Kohrt H.E., Timmerman J., Said J., Green M.R., Delabie J., Kolstad A., Alizadeh A.A., Levy R.: High PD-1 expression and suppressed cytokine signaling distinguish T cells infiltrating follicular lymphoma tumors from peripheral T cells. *Blood*, 2013; 121: 1367-1376
- [63] Newhouse M.L., Pearson R.M., Fullerton J.M., Boesen E.M., Shannon H.S.: A case control study of carcinoma of the ovary. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1977; 31: 148-153
- [64] Ogawa K., Hirai M., Katsube T., Murayama M., Hamaguchi K., Shimakawa T., Naritake Y., Hosokawa T., Kajiwara T.: Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, 2000; 127: 329-336
- [65] Onizuka S., Tawara I., Shimizu J., Sakaguchi S., Fujita T., Nakayama E.: Tumour rejection by *in vivo* administration of anti-CD25 (Interleukin-2 receptor α) monoclonal antibody. *Cancer Res.*, 1999; 59: 3128-3133
- [66] Ott P.A., Hodi F.S., Robert C.: CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 5300-5309
- [67] Pawelec G.: Tumour escape from the immune response. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2004; 53: 843
- [68] Peng H.Y., Zhang Y.H., Han Y., Wang M.: Studies on the anticancer effects of total alkaloid from *Viscum coloratum*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2005; 30: 381-387
- [69] Rasmussen L., Arvin A.: Chemotherapy-induced immunosuppression. *Environ. Health Perspect.*, 1982; 43: 21-25
- [70] Remy W., Hammerschmidt K., Zanker K.S.: Tumorträger haben selten Infekte in der Anamnese. *Med. Klin.*, 1983; 78: 95-98
- [71] Roberts N.J.Jr.: Impact of temperature elevation of immunologic defenses. *Rev. Infect. Dis.*, 1991; 13: 462-472
- [72] Roberts N.J.Jr.: The immunological consequences of fever. W: Mackowiak P.A. (red.), *Fever: Basic Mechanisms and Management*. Raven Press, New York 1991: 125
- [73] Ronne T.: Measles virus infection without rash in children is related to disease in adult life. *Lancet*, 1985; 8419: 1-5
- [74] Seitz C.S., Lin Q., Deng H., Khavari P.A.: Alterations in NF- κ B function in transgenic epithelial tissue demonstrate a growth inhibitory role for NF- κ B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 2307-2312
- [75] Soszyński D.: Mechanisms for development of tolerance to repeated injections of exogenous pyrogens. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2000; 54: 537-551
- [76] Spiegel W., Zidek T., Vutuc C., Maier M., Isak K., Micksche M.: Complementary therapies in cancer patients: prevalence and patients' motives. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2003; 115: 705-709
- [77] Steinbrink K., Graulich E., Kubsch S., Knop J., Enk AH.: CD4+ and CD8+ anergic T cells induced by interleukin-10-treated human dendritic cells display antigen-specific suppressor activity. *Blood*, 2002; 99: 2468-2476
- [78] Sznol M., Chen L.: Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 1021-1034
- [79] Tabiasco J., Pont F., Fournié J.J., Vercellone A.: Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur. J. Biochem.*, 2002; 269: 2591-600
- [80] Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M.: Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2012; 24: 207-212
- [81] van der Weg F., Streuli R.A.: Use of alternative medicine by patients with cancer in a rural area of Switzerland. *Swiss Med. Wkly.*, 2003; 133: 233-240
- [82] van Hogerlinden M., Rozell B.L., Ahrlund-Richter L., Toftgard R.: Squamous cell carcinomas and increased apoptosis in skin with inhibited Rel/nuclear factor- κ B signaling. *Cancer Res.*, 1999; 59: 3299-3303
- [83] Van Steensel-Moll H.A., Valkenburg H.A., van Zanen G.E.: Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: A register-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 1986; 124: 590-594
- [84] Vissoci Reiche E.M., Vargas Nunes S.O., Morimoto H.K.: Stress, depression, the immune system and cancer. *Lancet Oncol.*, 2004; 5: 617-625
- [85] Wang N., Feng Y., Wang Q., Liu S., Xiang L., Sun M., Zhang X., Liu G., Qu X., Wei F.: Neutrophils infiltration in the tongue squamous cell carcinoma and its correlation with CEACAM1 expression on tumor cells. *PLoS One*, 2014; 9: e89991
- [86] Wasserman J., Blomgren H., Rotstein S., Petrini B., Hammarström S.: Immunosuppression in irradiated breast cancer patients: in vitro effect of cyclooxygenase inhibitors. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1989; 65: 36-44
- [87] Witzel L.: Anamnese und Zweiterkrankungen bei Patienten mit bosartigen Neubildungen. *Med. Klin.*, 1970; 65: 876-879
- [88] Wrotek S., Kamecki K., Kwiatkowski S., Kozak W.: Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls. *J. Pre-Clin. Clin. Res.*, 2009; 3: 031-035

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.