

CAR T- cellها: درمانی هدفمند در سرطان

محمدرضا نوری دلویی^{1*}، نازنین رحیمی راد²، سعیده کاوسی²

۱ استاد، دکترای ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۲ کارشناس ارشد ژنتیک مولکولی

چکیده

تاریخ دریافت: ۹۶/۷/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۸/۲۰

اهداف با توسعه و پیشرفت روزافزون در زمینه ایمنی درمانی تومورها، امروزه توجه خاصی به درمان‌های ایمنی انواع سرطان‌ها معطوف شده است. درمان‌های بر پایه گیرنده‌های کایمیری آنتی‌ژن‌ها (CARs)، یکی از انواع درمان‌های مبتنی بر سلول‌های T تغییر یافته به‌شمار می‌رود که به‌صورت هدفمند تنها روی سلول‌های توموری فرد و نه سلول‌های طبیعی اثر می‌گذارد.

مواد و روش‌ها پژوهش‌ها در دهه‌های اخیر حاکی از این است که درمان‌های بر پایه CAR T-cellها انقلابی را در حوزه درمان انواع سرطان‌ها به‌وجود آورده است و دستاوردهای ارزشمندی را در درمان بدخیمی‌های خونی مانند لوسمی‌ها و لنفوماها و تومورهای جامد مشتمل بر نوروبلاستوما و گلیوبلاستوما به‌ارمغان آورده است.

یافته‌ها در مقاله پیش‌رو، پس از نگاهی اجمالی به ساختار و کارکرد CAR T- cellها، برخی آنتی‌ژن‌های بیان‌شونده در سطح سلول‌های توموری و CAR T- cellهای هدف‌گیرنده آن‌ها بررسی شده است. در ادامه، چندین نمونه از درمان‌های موفق با کمک این فناوری ارائه و سرانجام، در مورد امنیت این روش‌های درمانی و چالش‌ها و افق‌های پیش‌رو بحث شده است.

کلیدواژه‌ها:

ایمنی درمانی سرطان، درمان‌های هدفمند، گیرنده آنتی‌ژنی کایمیری (CAR)، CAR T- cellها.

درمان‌های بر پایه CAR T- cellها: تغییر شیوه درمان سرطان‌ها

سال‌ها، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی اصلی‌ترین روش‌های درمان بدون جراحی در سرطان‌ها به‌شمار می‌آمد. با وجود این،

بسیاری از سرطان‌ها پس از اتمام دوره مرسوم درمانی دوباره عود می‌کرد و شماری دیگر پس از طی دوره‌های درازمدت، نسبت به این درمان‌ها مقاوم می‌شد. برخلاف توسعه روش‌های درمانی جدید، مانند استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مولکول‌های مهارکننده کوچک، هنوز میزان پاسخگویی به این

* نویسنده مسئول: محمدرضا نوری دلویی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۳۰۰۵، ۶۶۴۹۱۰۹۰، دورنگار:

رایانه: nooridalooi@sina.tums.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0002-9044-9842

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۵، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۷، ص 1-11.

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

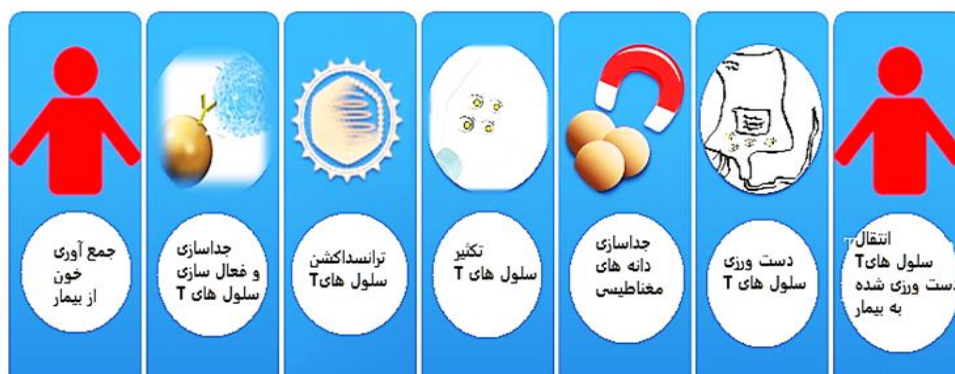
توانایی CAR در شناسایی آنتی‌ژن‌ها بدون نیاز به مجموعه MHC این مزیت را فراهم می‌کند که دیگر نیازی به تطابق آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (Human Leukocyte Antigen: HLA) بین فرد دهنده و گیرنده نیست. نخستین نسل از CARها متشکل از زنجیره منفرد درون سلولی با عنوان CD3 بود. از آنجا که در TCRهای طبیعی، مجموعه آنتی‌ژن- MHC به تحریک لنفوسیت T منجر می‌شود، در طراحی نسل‌های بعدی از CARها، زنجیره‌های پیام‌رسان درون‌سلولی دوم و سوم نیز اضافه شد که به بهبود فعالیت، پایداری و توانایی CARهای نسل دوم و سوم انجامد [۴].

پژوهشگران، در شرایط آزمایشگاهی سلول‌های T را تکثیر کردند و به مدت ۵۶ روز به همراه تحریک هم‌زمان، میزان سلول‌های کمتر تمایز یافته و دارای قدرت بالای تقسیم کاهش یافت. سرانجام به نسل کارکردی و پایداری از سلول‌های T تغییر یافته دست‌یافتند (شکل ۱). همه شواهد بالینی به دست‌آمده از مطالعات شکل گرفته به ایجاد نسل دوم سلول‌های T بیان‌کننده پروتئین CAR منجر شد.

یکی از این موفقیت‌های چشمگیر، استفاده از نسل دوم CAR T- cell های هدف گیرنده CD19 بود که روش‌های درمانی بر پایه آن به خوبی بر علیه بیماری‌های خونی کارایی نشان داد. با توجه به فعالیت موفقیت آمیز CAR T- cell ها، به نظر می‌رسد می‌توان از آن‌ها به‌عنوان یکی از اساسی‌ترین روش‌های درمانی بر علیه بدخیمی‌های عودکننده و مرتبط با سلول‌های β و بسط این روش‌ها در درمان سایر سرطان‌ها از جمله تومورهای جامد بهره گرفت. مطالعات مرتبط با مولکول‌های نوین درمانی و روش‌های درمانی بر پایه ایمنی سلولی، بستری مناسب برای پیشرفت‌های آتی در حوزه لنفوسیت‌های Tی درمانی در ارتقای طراحی پروتئین‌های CAR کارآمدتر، بهینه‌سازی تولید سلول‌های Tی ویژه و ارتباط وضعیت پیشین بیمار و درمان‌های نوین فراهم آورده است [۵].

درمان‌ها در میان بیماران متفاوت است و نرخ بالای عود دوباره و پیش‌آگهی ضعیف، همچنان از چالش‌های پیش‌رو به‌شمار می‌آید. در رابطه با سرطان‌های پایدار، همراه با عود دوباره بدخیمی، از موارد بسیار اندک که بگذریم، تاکنون درمانی وجود ندارد که قادر به از بین بردن کامل سلول‌های بدخیم باشد. این امر ضرورت دستیابی به روش‌هایی با کارایی بهتر را بر پژوهشگران حوزه سرطان آشکار می‌کند. بر اساس شواهد در دسترس، نقش آشکار سیستم ایمنی و لنفوسیت‌ها در کنترل و از بین بردن سرطان قابل توجه است. به همین دلیل، امروزه هدف بسیاری از روش‌های درمانی بالینی، دست‌ورزی‌های سیستم ایمنی و ارتقای آن است [۱-۳].

توسعه و پیشرفت گیرنده‌های کایمیری آنتی‌ژن‌ها (Chimeric Antigen Receptors: CARs) به انقلابی در درمان‌های ایمنی بر پایه سلول‌های T در مورد برخی سرطان‌ها منجر شده است. گیرنده‌های سلول T (TCR) تغییر یافته در روش‌های درمانی بر پایه ایمنی کاربردهای فراوانی دارد، اگرچه توانایی آن‌ها در شناسایی آنتی‌ژن‌های هدف محدود و نیازمند مجموعه سازگاری بافتی اصلی (Major Histocompatibility Complex: MHC) در عرضه آنتی‌ژن‌هاست. از سوی دیگر، CARها قادر به شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها بدون نیاز به MHC است، بنابراین نسبت به TCRها به توسعه بیشتر حوزه درمان بالینی مبتلایان منجر خواهد شد. CARها متشکل از ناحیه شناساگر آنتی‌ژن از قطعه متغیر تک‌زنجیره آنتی‌بادی (single chain variable fragment: scfv) است که با زنجیره‌های پیام‌رسانی از مجموعه TCR ادغام شده است. به‌طور اختصاصی، می‌توان گفت که ساختار پایه CARها شامل ناحیه برون‌سلولی از scfv مرتبط با ناحیه لولمانند است که به انعطاف‌پذیری آن منجر می‌شود. این ساختار با نواحی غشایی سلول و مهم‌تر از آن، با بخش‌هایی از مسیر پیام‌رسانی درون سلولی ارتباط برقرار می‌کند. این ارتباط موجب تغییر در کارکرد، پایداری و توانایی خود CARها نیز می‌شود.



شکل ۱. ساخت و انتقال CAR T- cell ها در روش های درمانی. خون محیطی بیماران مبتلا حاوی سلول های تک هسته ای (PBMCs) است. این سلول ها از فرد بیمار یا دهنده سلول های T استخراج می شود. سپس، سلول های T جداسازی و فعال شده در حضور دانه های مغناطیسی با آنتی بادی های CD28, CD3 کونژوگه می شود و بلافاصله با ترانسداکت شدن ویروس های بیان کننده پروتئین CAR دست ورزی های ژنتیکی مورد نظر انجام می گیرد. سلول Tی فعال شده به مدت حدود ۱۰ تا ۱۴ روز در شرایط آزمایشگاهی تکثیر داده می شود تا به میزان دلخواه برای اهداف درمانی برسد. سپس، دانه های مغناطیسی حذف می شود و از این CAR T- cell ها برای انتقال به بدن بیمار یا فریز کردن برای مصارف آینده بهره می برند. معمولاً بیماران پیش از دریافت درمان های بر پایه CAR T- cell ها یک دوره شیمی درمانی را پشت سر می گذارند.

عنوان لنفومای سلول B بزرگ پراکنده (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) گزارش دادند که از توانایی و اطمینان بالایی در درمان بدخیمی های خونی مرتبط با سلول های B همراه با شیمی درمانی برخوردار بود. در این گزارش از میان ۱۵ فرد مبتلا، ۸ مورد به طور کامل تحت درمان قرار گرفتند و درمان شدند. در همان سال، در مطالعه دیگری با همین راهبرد، از میان ۳۰ کودک مبتلا به سرطان لوکمی لنفوبلاستیک حاد همراه با دوره های عودکننده، ۲۷ مورد بهبودی کامل یافتند. بدین ترتیب، با استفاده از درمان با CAR T-cell های هدف گیرنده آنتی ژن CD19، پژوهشگران توانستند بر محدودیت های حاصل از روش های قدیمی فائق آیند و بهبود را در بیماران مبتلا به بدخیمی های عودکننده تحریک و این روش را پشتیبانی قوی برای پیشرفت های بعدی پایه گذاری کنند [۷].

CD20

CD20 فسفو پروتئین گلیکوزیله فعال شده است که در سطح لنفوسیت های B بیان می شود. تیل و همکاران در سال ۲۰۱۷، آزمون های بالینی ویژه ای را طرح ریزی کردند تا به واسطه آن میزان تأثیر نسل سوم CAR T-cell های را بررسی کنند که به طور اختصاصی آنتی ژن های CD20 را در بیماران مبتلا به انواع لنفوما های مرتبط به لنفوسیت های B هدف قرار می دهند. روند درمان به خوبی در بیماران اجرا شد و نتایج بالینی به دست آمده بسیار امیدبخش بود. نکته شایان توجه این است که برای میزان غلظت آنتی ژن حد آستانه ای وجود دارد. این آستانه برای کارکرد مناسب این درمان مورد نیاز است، اگرچه ممکن است در بدخیم تر شدن بیماری در مبتلایان اثری نداشته باشد [۸].

CD30

CD30 عضوی از آبرخانواده گیرنده TNF (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily) است. طیف گسترده ای از سلول های بدخیم در لنفوما های هوجکین (Hodgkin's lymphoma: HL) و غیرهوجکین (Non-Hodgkin's lymphoma: NHL) وجود دارد. این آستانه برای کارکرد مناسب این درمان مورد نیاز است، اگرچه ممکن است در بدخیم تر شدن بیماری در مبتلایان اثری نداشته باشد [۸].

آنتی ژن های ویژه تومور / آنتی ژن های مرتبط با تومور در درمان های بر پایه CAR T-cell ها

انواع متفاوتی از CAR ها دارای قابلیت هدف گیری دسته ای متنوع از آنتی ژن های ویژه تومور / آنتی ژن های مرتبط با تومور (Tumor-specific Antigens/Tumor-associated Antigens: TSAs/TAAs) است. این CAR T-cell ها در واقع کارکرد قابل توجهی دارند، چه در شرایط آزمایشگاهی و چه در شرایط غیرآزمایشگاهی بر علیه سلول های توموری، شامل هدف گیری آنتی ژن های سطح سلول های توموری در بدخیمی های خونی و تومور های جامد. به طور معمول، آنتی ژن های شناسایی شده با CAR ها لازم است روی سطح سلول های سرطانی مورد نظر بیان شود؛ رخدادی که البته یکی از معایب بزرگ این روش به شمار می آید، اگرچه در برخی پژوهش های اخیر مشخص شده است که انواع مشخصی که آنتی ژن های بیان شونده درون سلول های توموری نیز ممکن است با انواع ویژه ای از CAR ها با عنوان (T cell receptor-mimic antibody: TCRm) شناسایی شود که از آنتی بادی مونوکلونال ESK1 TCRm به دست آمده است.

به علاوه، فرایند رگزایی در تومور نیز هدف بالقوه مناسبی در درمان های بر پایه CAR T-cell محسوب می شود. استفاده بهینه از هر یک از این روش ها قادر به ایجاد تأثیر شگرفی در درمان انواع سرطان هاست [۶].

نمونه هایی از آنتی ژن های بیان شونده در سطح سلول های بدخیم خونی

در انواع آزمون های بالینی، CD19 یکی از آنتی ژن های مهم تومور در انواع سرطان های خون و به طور گسترده مورد توجه است. CD19 آنتی ژن ایده آلی برای هدف قرار دادن بدخیمی های خونی مرتبط با سلول های B به شمار می رود. این امر ریشه در بیان بالا و یکپارچه آن بر سطح سلول های لنفوسیت B دارد. در سال ۲۰۱۴، کوچندرفر و همکاران برای نخستین بار درمانی موفق از نوعی لنفومای سلول های B را با

تومور ویلمز ۱ (WT1: Wilms Tumor) در بسیاری از سرطان‌ها مانند بدخیمی‌های خونی، لوکمی‌های مزمن و حاد و در بسیاری از تومورهای جامد دچار افزایش بیان می‌شود. در یکی از پژوهش‌های انجام‌گرفته، CAR T- cell‌هایی با عنوان WT1 28z طراحی شد که پروتئین درون سلولی WT1 انسانی را مورد هدف قرار می‌دهد. WT1 28z CAR T- cell‌ها به‌طور اختصاصی برای مجموعه WT1-HLA-A طراحی شده است. نتایج حاکی از آن بود که نه‌تنها این نوع CAR T- cell‌ها آنتی‌ژن‌های درون سلولی را هدف قرار می‌دهد، بلکه هیچ تمایلی به هدف قراردادن پروتئین‌های بیان‌شونده سطح سلولی نشان نمی‌دهند [۱۲].

CAR T- cell‌های هدف‌گیرنده رگ‌زایی تومور

VEGFR2

افزون بر آنتی‌ژن‌های ویژه تومور/آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (TSAs/TAAs)، فرایند رگ‌زایی تومور نیز هدف CAR T- cell‌ها در نظر گرفته می‌شود [۱۳]. در یک سری از روش‌های مقابله با سرطان، پژوهشگران با استفاده از CAR T- cell‌های هدف‌گیرنده VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2)، سلول‌های عروق توموری را به جای خود سلول تومور هدف قرار می‌دهند و از آنجا که فرایند رگ‌زایی مرتبط با پیشروی سرطان و متاستاز آن به سایر نقاط بدن است، به‌نظر می‌رسد این روش از قدرت بالاتری در مقابله با سرطان برخوردار است. در پژوهش‌های چینه‌ساز و همکاران مشخص شد که در نحوه استفاده از CAR T- cell‌ها بر علیه VEGFR2 تومورها همراه با IL-12 (Interleukin-12) برون سلولی در الگوهای موشی مبتلا به سرطان، رشد سلول‌های توموری مهار شده و میزان بقا افزایش می‌یابد. در مطالعات تکمیلی همراه با CAR T- cell‌های هدف‌گیرنده VEGFR2، سلول‌های بیان‌کننده T Cell (Receptor: TCR) گیرنده‌های سلول T ویژه تومور نیز به الگوهای موشی مبتلا به سرطان ارائه شد و فعالیت ضد توموری هم‌زمان این دو، پاسخ قوی‌تری بر علیه سرطان ایجاد کرد. افزون بر این، میزان بقای مبتلایان نیز افزایش پیدا کرد. در نتیجه این مطالعات، به‌واسطه هدف‌گیری رگ‌زایی تومور با CAR T- cell‌ها، می‌توان به درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها امیدوار بود.

آنتی‌ژن‌های دیگری نیز در بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد در شرایط آزمایشگاهی و بالینی بررسی شده است، از جمله CD138 در میلوما (Multiple Myeloma: MM)، NKG2D (Natural Killer Group 2)

(Hodgkin's lymphoma: NHL) به‌طور اختصاصی توانایی بیان CD30 را دارد که می‌توان از آن به‌منزله آنتی‌ژن هدف استفاده کرد. لنفوسیت‌ها سلول‌های بنیادی خونی و اجدادی آن‌ها (Hematopoietic Stem Cells and Progenitor Cells: HSPCs) تنها پس از فعال‌شدن، CD30 را در سطح خود بیان می‌کند. به‌همین دلیل، بر اساس مطالعات در سال ۲۰۱۶، مشخص شد که درمان‌های بر پایه CAR-T cell‌ها که آنتی‌ژن CD30 مشتق شده از HRS3scfv را هدف می‌گیرد، روش درمانی بسیار خوبی در درمان بدخیمی‌های CD30⁺ است که لنفوسیت‌های سالم و HSPCs را نیز هدف نمی‌گیرد [۹].

CD33

CD33 آنتی‌ژن تمایزی میلوئیدی (Myeloid cell surface antigen) است که روی سلول‌های بنیادی خونی یا درون سیستم هماتوپوئتیکی بیان نمی‌شود، بلکه می‌توان آن را در سطح لنفوسیت‌های B طبیعی، لنفوسیت‌های T فعال‌شده و سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) مشاهده کرد و به‌عنوان هدف درمانی در مبتلایان به لوکمی میلوئیدی حاد (AML: Acute Myeloid Leukemia) از آن بهره برد. مطالعات نشان داده است که رده‌های سلولی لوکمی و سلول‌های اجدادی توموری به‌نحوه کارآمد و در شرایط آزمایشگاهی با CAR-T cell‌هایی به‌کار می‌رود که آنتی‌ژن CD33 را بر سطح این سلول‌ها هدف می‌گیرند. نکته قابل توجه کاهش شمار سلول‌های توموری در الگوهای موشی مبتلا به AML تحت تیمار با CAR T- cell‌های هدف‌گیرنده CD33 نسبت به الگوهای موشی بدون تیمار است. این امر همچنین، حاکی از اثربخشی این سیستم در شرایط آزمایشگاهی است. به‌همین دلیل، سرانجام می‌توان گفت که این دسته از CAR T- cell‌ها در جلوگیری از پیشرفت بیماری در مبتلایان به AML نقش قابل توجهی دارد [۱۰].

CD123

CD123 هدفی قابل توجه در سطح سلول‌های بنیادی لوکمی است که میزان بیان آن در HSPC‌ها نسبت به دو دسته پیشین بسیار کاهش پیدا کرده است. پژوهش‌های نشان داده است که CAR T- cell‌های هدف‌گیرنده آنتی‌ژن CD123 نه‌تنها در شرایط آزمایشگاهی، بلکه در شرایط بالینی و الگوهای حیوانی مبتلا به AML گسترده نیز با قدرت بالا عمل می‌کند [۱۱].

آنتی‌ژن‌های توموری درون سلولی

تومور ویلمز ۱

آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های تومورهای جامد

آنتی‌ژن سطحی ویژه پروستات

آنتی‌ژن سطحی ویژه پروستات (Prostate Specific Membrane Antigen: PSMA) گلیکوپروتئینی ۷۵۰ آمینواسیدی متصل به غشاست. این پروتئین در مقادیر زیادی روی اندوتلیوم بسیاری از تومورهای جامد، به‌ویژه سلول‌های سرطان پروستات، بیان می‌شود. الگوهای حیوانی مبتلا به سرطان پروستات و آزمون‌های آزمایشگاهی، هر دو حاکی از این موضوع است که CAR T- cell های هدف گیرنده آنتی‌ژن PSMA در سطح سلول‌های سرطانی دارای فعالیت اختصاصی و آشکار بر علیه تومور است. با تلاش‌های مستمر پژوهشگران، نسل دوم این CAR T- cell های ضد PSMA به جهت افزایش کارایی از نسل نخست به‌وجود آمد. نسل دوم این CAR T- cell ها، در واقع نسبت به نسل نخست سیتوکین‌های بیشتری ترشح می‌کند. از سوی دیگر، با سرعت بیشتری در شرایط آزمایشگاهی تکثیر می‌یابند. به‌علاوه، به‌نظر می‌رسد که این CAR T- cell های نسل دوم، با قدرت بیشتری تومورهای پروستات را در الگوهای حیوانی سرکوب می‌کند. با توجه به این نتایج می‌توان با ارتقای این روش‌ها به روشی مطلوب در مرحله بالینی دست یافت [۱۷].

گیرنده نوع III عامل رشد اپیدرمی

گیرنده نوع III عامل رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor Receptor variant III: EGFR vIII) نوعی آنتی‌ژن است که در سال ۲۰۱۷ شناخته شد و به‌طور تقریبی در ۳۰ درصد موارد گلیوبلاستوما بیان می‌شود و با پیش‌آگهی ضعیف بیماری در ارتباط است. پژوهش‌های میاتو و همکاران روی تومورهای D-270 MG درون جمجمه، نشان داد CAR T- cell های هدف گیرنده مولکول‌های EGFR III دارای قابلیت سرکوب رشد تومور و افزایش میزان بقای الگوهای موشی است. در گزارشی دیگر، مشخص شده است که موش‌های مبتلا به گلیوما نیز به‌خوبی بر اثر تیمار با نسل سوم این CAR T- cell ها درمان شدند [۱۶].

به‌نحو شگفت‌آوری، استفاده از این CAR T- cell ها در مرحله بالینی و در بیماران مبتلا به سرطان‌های مغز با بیان EGFR vIII بر سطح سلول‌هایشان نیز با موفقیت همراه بوده است. در نتیجه، با توجه به ویژگی بالا و کارایی درمانی اثربخش، نتایج حاصل از آزمون‌های بالینی CAR T- cell های هدف گیرنده EGFR vIII در درمان گلیوبلاستوما توجه زیادی را به‌خود جلب کرده است [۱۸].

پروتئین GD2 (Disialoganglioside) در میان بسیاری

در لوکمی و CEA (member D) Carcinoembryonic (antigen) در سرطان کولورکتال [۱۴].

کاربرد CAR T- cell ها در درمان تومورهای جامد

چنانچه پیش‌تر اشاره کردیم، موفقیت CAR T-cell ها در درمان بدخیمی‌های خونی بسیار چشمگیر بوده است. در نتیجه، روش‌های درمانی مبتنی بر CAR T-cell ها علیه آنتی‌ژن‌های بدخیمی خونی مانند CD22، CD20 و CD11 گسترش پیدا کرد. با وجود این، توانایی CAR T-cell ها در درمان تومورهای جامد کمتر ارزیابی شده است. گمان می‌رود که دلیل آن عوارض جانبی سمی و عدم پاسخ مناسب مبتلایان به درمان باشد. با وجود اینکه تا سال ۲۰۱۶، ۸۱ آزمایش CAR T-cell ها روی بدخیمی‌های خونی انجام پذیرفته است، تنها ۵۱ مورد برای تومورهای جامد به ثبت رسیده است. از آنجا که میزان تأثیر درمان‌های بر پایه CAR T-cell ها در تومورهای جامد بسیار کمتر از بدخیمی‌های خونی است، عوامل متعددی در بهبود این عدم توانایی تا به امروز یافت شده است. تفاوت‌های بسیاری بین بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد وجود دارد که با بررسی تک‌تک هر یک از این جنبه‌های متفاوت آشکار شد که برای بهبود هر چه بیشتر درمان‌های بر پایه CAR T-cell در تومورهای جامد، ادغام انواع دست‌ورزی‌ها مورد نیاز است [۱۵].

به‌طور معمول، بدخیمی‌های خونی به‌شکل گسترده بروز می‌یابد. همچنین، آنتی‌ژن‌های در دسترس در این گونه بدخیمی‌ها، همگن است و در اکثر جمعیت‌های سلولی تومور بیان می‌شود. در حالی که برعکس، در تومورهای جامد، آنتی‌ژن‌های هدف به شکل ناهمگن است و نه‌تنها در یک تومور، بلکه بین تومورهای ابتدایی و متاستازدهنده نیز متفاوت است. از این‌رو، درمان به‌واسطه CAR T-cell ها در تومورهای جامد با موانع متعددی همراه است. از نخستین مشکلات پیش‌رو، چگونگی ارائه CAR T-cell ها است، بدین ترتیب که لازم است این سلول‌ها با مسیر پیام‌رسانی شیمیایی صحیح مواجه شود تا با شمار کافی و مناسب به سلول‌های توموری عرضه گردد. سیستم رگزایی غیرطبیعی در تومورها موجب کاهش توانایی CAR T-cell ها در نفوذ به تومور می‌شود. از سوی دیگر، موانع فیزیکی همانند استرومای پیرامون تومور مانع نفوذ کافی CAR T-cell ها می‌شود. سرانجام عوامل سرکوب‌کننده تومور متعدد مانند مسیرهای بازرسی سلولی، سیتوکین‌ها و فرآورده‌های جانبی حاصل از سوخت‌وساز مختل‌شده، بر روی هم، چالشی بزرگ را در راه استفاده از CAR T-cell ها قرار می‌دهد [۱۶].

نوروبلاستوما دچار نکروز تومور شدند. بهبود کامل بیماری با درمان‌هایی بر پایه این دسته از CAR T- cellها به دست آمده است و هیچ عارضه جانبی حاصل از این نوع درمان در ۱۱ فرد مبتلا طی پیگیری‌های ۲۴ ماهه مشاهده نشد. در نتیجه، استفاده از CAR T- cellها بر علیه GD2 روش درمانی هدف‌مندی را برای پژوهشگران به ارمغان آورده است [۱۹].

سیاهه شماری از اهداف درمان‌های بدخیمی با استفاده از CAR T- cellها در جدول ۱ خلاصه شده است.

از تومورهای جامد در کودکان و بزرگسالان مانند نوروبلاستوما، رتینوبلاستوما، گلیوما، خانواده تومورهای اوینگ (Ewing family of tumors) و شماری دیگر دچار افزایش بیان می‌شود. در مطالعات انجام‌گرفته، ویژگی ضد سرطانی CAR T- cellهای هدف‌گیرنده GD2 در سلول‌های نوروبلاستوما در شرایط آزمایشگاهی و الگوهای حیوانی مبتلا به نوروبلاستوما در شرایط بالینی آشکار شده است. در یکی از آزمون‌ها در مرحله بالینی مشخص شد که چهار مورد مبتلا به

جدول ۱. اهداف درمان‌های بر پایه CAR T- cellها

هدف	ماهیت آنتی‌ژن	بدخیمی
CD19	پروتئین	سلول B
CD20	پروتئین	سلول B
CD22	پروتئین	سلول B
زنجیره سبک K	پروتئین	سلول B
CD30	پروتئین	لنفوماهای هوچکین و غیره‌وچکین
CD33	پروتئین	میلوئید
CD123	پروتئین	میلوئید
CD38	پروتئین	سلول B
ROR1	پروتئین	سلول B
ErbB2	پروتئین	پستان، استئوسارکوما، پروستات، مدولوبلاستوما، گلیوبلاستوما
ErbB3/4	پروتئین	چندین بدخیمی
چندین دایم ErbB	پروتئین	چندین بدخیمی
EGFr vIII	پروتئین	چندین بدخیمی
آنتی‌ژن Carcinoembryonic	پروتئین	چندین بدخیمی
EGP2	پروتئین	چندین بدخیمی
EGP40	پروتئین	سرطان کولون
مزوتلین	پروتئین	چندین بدخیمی
TAG72	کربوهیدرات	سرطان معده
PSMA	پروتئین	پروستات؛ Neovasculture مرتبط با تومور
لیگاندهای NKG2D	پروتئین	چندین بدخیمی
B7-H6	پروتئین	چندین بدخیمی
گیرنده $\alpha 2$ اینترلوکین-۱۳	پروتئین	چندین بدخیمی
MUC1	پروتئین به شدت گلیکوزیله شده	سینه و تخمدان
MUC16	پروتئین به شدت گلیکوزیله شده	تخمدان
CA9	پروتئین	کارسینوما کبد
GD2	گانگلیوزید	نوروبلاستوما، سارکوما اوینگ
GD3	گانگلیوزید	ملانوما
HMW-MAA	پروتئوگلیکان	ملانوما
CD171	پروتئین	نوروبلاستوما
Lewis Y	کربوهیدرات	چندین بدخیمی
G250/CAIX	پروتئین	کارسینوما کبد
HLA-A1 MAGE A1	مجموعه پروتئین-پپتید	ملانوما
HLA-A2 NY-ESO-1	مجموعه پروتئین-پپتید	چندین بدخیمی

PSCA	پروتئین	پروستات
گیرنده α فولات	پروتئین	تخمندان و چندین بدخیمی دیگر
CD44v6	پروتئین	چندین بدخیمی
CD44v7/8	پروتئین	دهانه رحم
اینترگرین $\alpha v \beta 6$	پروتئین	چندین بدخیمی
8H9	پروتئین	چندین بدخیمی
NCAM	پروتئین	نوروبلاستوما
گیرنده‌های VEGF	پروتئین	چندین بدخیمی
5T4	پروتئین	چندین بدخیمی
AChR جنینی	پروتئین	رابدومیوسارکوما
لیگاندهای NKG2D	پروتئین	چندین بدخیمی
CD44v6	پروتئین	چندین بدخیمی

AChR: acetylcholine receptor; CA9: carbonic anhydrase 9; EGFR: epidermal growth factor receptor; EGP: epithelial glycoprotein; GD: ganglioside; HWMMAA:

high molecular weight melanoma-associated antigen; MUC: mucin; NCAM: nerve cell adhesion molecule; NKG2D: natural killer group 2 member

D; PSCA: prostate stem cell antigen; PSMA: prostate-specific membrane antigen; ROR1: Receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1; TAG: tumour-associated

glycoprotein; VEGF: vascular endothelial growth factor.

دستکاری شیمیایی و از بین بردن موانع

از جمله نخستین مشکلات پیش‌رو در استفاده و انتقال از CAR T- cell ها، چالش‌های مهاجرت آن‌ها و نفوذ کافی در تومورها و ایجاد سمیت بافتی است. یکی از عواملی که به افزایش توانایی CAR T-cell ها بر علیه بدخیمی‌های خونی می‌انجامد، خاستگاه خونی تومور و CAR T-cell هاست و بدین ترتیب CAR T-cell ها میل افزایش یافته‌ای برای مهاجرت به نواحی ای مانند مغز استخوان و غدد لنفاوی پیدا می‌کنند. از سوی دیگر، تومورهای جامد با ترشح سیتوکین‌هایی همانند CXCL5 و CXCL12، مانع مهاجرت لنفوسیت‌های T به این نواحی می‌شود و معمولاً گیرنده‌های کموکاینی روی سلول T با خصوصیات کموکاین‌های تومور به حد کافی همخوان نیست. همه این موارد به مهاجرت تنها شمار بسیار محدودی از لنفوسیت‌های T به تومور منجر می‌شود. با ایجاد پروفایل (نیم‌رخ) کموکاین‌های بیان شده با سلول‌های توموری و ساخت CAR T-cell های مهندسی شده که قادر به بیان گیرنده‌های کموکاینی مطلوب است، می‌توان میزان سلول‌های Tی مهاجرت کننده به تومور را افزایش داد. برای نمونه، سلول‌های Tی مهندسی شده با بیان CXCR2 قادر به مهاجرت به طیف وسیعی از تومورها با سلول‌های بیان کننده CXCL1 است. در سرطان‌های مزوتلیوما و نوروبلاستوما نیز می‌توان از CAR T-cell های بیان کننده CCR2b و در لنفومای هوجکین از CAR T-cell هایی با گیرنده CCR4 استفاده کرد. به علاوه استرومای پیرامون تومور قادر به ترشح انواع متفاوتی از کموکاین‌هاست.

به همین دلیل، مکان قرارگیری تومور و سیتوکین‌های استرومایی روی پروفایل کموکاینی تومور تأثیر بسزایی دارد. از سوی دیگر، به جای دستکاری گیرنده کموکاین روی سلول‌های CAR T-cell، می‌توان کموکاین‌های مترشح‌ه از سلول‌های توموری را تغییر داد تا با گیرنده طبیعی روی CAR T-cell ها انطباق پیدا کند [۲۰].

تزریق مستقیم آدنوویروس‌های بیان کننده CCL5 و IL5 به تومورهای نوروبلاستوما منجر به بهبود نفوذ CAR T-cell ها به درون تومور و کنترل بهتر تومور می‌شود. به همین ترتیب، تزریق ویروس‌های هرپس سیمپلکس ادغام شده با سلول‌های EGFR-CAR-NK-92 در تومورها پیش از متاستاز بسیار مؤثر است و به نفوذ وسیع سلول‌های T در عمق تومور منجر می‌شود. برای اجرای این روش در بدخیمی‌های اولیه و متاستازی می‌توان از سایر ناقلان ویروسی مانند ویروس واکسینا یا سایر روش‌های ارائه مانند حاملان سلولی استفاده کرد. افزون بر این، می‌توان تغییراتی را در ریزمحیط پیرامون تومورها (Tumor Microenvironment: TME) ایجاد کرد تا بهتر قادر به دریافت CAR T-cell ها باشند [۲۱].

یکی دیگر از موانع پیش‌روی CAR T-cell ها پیش از ورود به ریزمحیط پیرامون تومور دارای خصوصیات سرکوب سیستم ایمنی، مانع فیزیکی است که نفوذ کافی این سلول‌ها را به تومور کاهش می‌دهد. سلول‌های میلوئیدی سرکوب کننده سیستم ایمنی قابلیت جذب شدن به ریزمحیط پیرامون تومور را دارد و می‌تواند مانع نفوذ CAR T-cell ها به تومور مربوط

قابل درمان است. CRS با میزان بالای انواع سیتوکین‌های در حال گردش مرتبط است و شامل اینترلوکین-۶ و اینترفرون-گاما می‌شود و ظاهراً با فعالیت بالای تومور و پیشرفت بیماری در ارتباط است. به‌وفور مشاهده شده است که CRS همراه با MAS رخ می‌دهد، و شامل افزایش جزئی در IL-16 می‌شود. آنتی‌بادی مونوکلونال Tocilizumab قادر به مهار CRS و MAS است و به‌واسطه اتصال و مهار فعالیت IL-16 موجب کاهش التهاب نیز می‌شود [۲۳].

نوعی دیگر از سمیت ایجاد شده به‌واسطه درمان‌های بر پایه CAR T- cellها به‌علت هدف‌گیری سلول‌های طبیعی بیان‌کننده آنتی‌ژن، حتی در سطوح پایین است. این نوع سمیت برای نخستین‌بار در مرحله نخست درمان بالینی کارسینومای کلیوی گزارش شد. بیماران مبتلا تحت تیمار با سلول‌های T قرار گرفتند که پروتئین CAR آن‌ها آنتی‌ژن کربنیک انیدراز (Carbonic Anhydrase IX) CAIX را هدف قرار داد. در این میان، بسیاری از افراد تحت درمان دچار سمیت چشمگیری در بافت‌های کبدی خود شدند و به‌نظر رسید که این سمیت ریشه در بیان CAIX در سلول‌های اپیتلیوم لوله‌های صغرا دارد. از این‌رو، به سرعت روند درمان این بیماران متوقف شد. متأسفانه نخستین گزارش از سمیت کشنده با ریشه در هدف‌گیری سلول‌های طبیعی با CAR T- cellها، در شماری از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان دیده شد [۲۴].

این بیماران در پی مدت کوتاهی پس از درمان دچار اختلالات تنفسی شدید و ایست قلبی شدند و پس از گذشت پنج روز به‌دلیل اختلالات چندگانه در چند اندام حیاتی جانشان را از دست دادند. پژوهشگران احتمال می‌دهند که CAR T- cellهای استفاده‌شده، آنتی‌ژن ERBB2 بیان‌شده در سطوح ناچیز در سلول‌های اپیتلیوم ریه را نیز هدف گرفته‌اند و بدین ترتیب موجب ایجاد سمیت در بافت‌های سیستم تنفسی و به‌راه افتادن آبخاری از سیتوکین‌های ترشح‌شده می‌شوند که سرانجام موجب مرگ مبتلایان شده است. در واقع، با وقوع تخلیه سیستم ایمنی بدن فرد پذیرنده از سلول‌های B، می‌توان رخداد هدف‌گیری آنتی‌ژن روی سلول‌های طبیعی را تا حدودی پیش‌بینی کرد. این فرایند در اغلب بیماران تحت درمان با CAR T- cellهای هدف‌گیرنده آنتی‌ژن CD19 رخ داد و وابسته به کنفورماسیون (ساختار فضایی) پروتئین CAR شناساگر، آپلازی لنفوسیت‌های B، از چندماه تا چند سال متغیر است. برای توقف این سمیت می‌توان ماهانه جایگزین‌های ایمونوگلوبولینی را برای بیماران تجویز کرد

شود. به‌علاوه این سلول‌های میلوئیدی و فیبروبلاست‌های تومور به ایجاد ماتریکس فیبروتیکی برون‌سلولی (Fibrotic extracellular matrix) منجر می‌شود که خود مانع دشواری برای نفوذ CAR T-cellهاست. هیپاراناز (Heparanase: HPSE) آنزیمی است که موجب تخریب هیپارین سولفات پروتئوگلیکان‌ها می‌شود و بیشترین جزء تشکیل‌دهنده ماتریکس برون‌سلولی است. در آزمون‌های آزمایشگاهی، کاهش هیپاراناز در محیط کشت CAR T- cellها مشاهده شده است. بدین ترتیب، افزایش بیان هیپاراناز در CAR T- cellها یا هدف‌گیری مستقیم استرومای غیربدخیم با CAR T- cellها بر علیه پروتئین TAA، پروتئین فعال‌کننده فیبروبلاست‌ها منجر به از بین بردن این اثر می‌شود. به‌دنبال آن نفوذ CAR T- cellها به درون تومور و ریزمحیط پیرامون آن افزایش پیدا می‌کند [۲۲].

یکی از اهداف ایده‌آل در درمان ایمنی، آنتی‌ژن‌های اختصاصی غشای سلول‌های پروستات (Prostate-Specific Membrane Antigen: PSMA) است. این آنتی‌ژن، در واقع تنها روی غشای سلول‌های بدخیم پروستات و اندوتلیوم عروق برخی تومورها یافت می‌شود و روی عروق طبیعی نمی‌توان آن را مشاهده کرد. ارائه CAR T- cellهای حاوی PSMA به الگوهای موشی با سرطان تخمدان به عقب‌نشینی تومور می‌انجامد، اگرچه با توجه به بیان ناهمگن PSMA در عروق تومور این پاسخ کامل نیست. بر این اساس می‌توان پیشنهاد کرد که ادغام هدف‌گیری عروق و آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور، با CAR T- cellها به افزایش توانایی آن‌ها در برابر تومورهای جامد با بیان ناهمگن و کم‌آنتی‌ژن‌ها می‌انجامد [۲۳].

عوامل تأثیرگذار بر امنیت روش‌های درمانی بر پایه CAR T- cellها

با وجود ظرفیت بالای سلول‌های T با پروتئین CAR تغییر یافته، استفاده از آن‌ها در درمان با قدرت سمیت بالایی همراه است. میزان این سمیت در مطالعات متنوعی گزارش شده است که شامل نشانگان بسیار خطرناک ترشح سیتوکین‌ها (Cytokine Release Syndrome: CRS) نشانگان فعال شدن ماکروفاژها (Macrophage Activation Syndrome: MAS)، سمیت نوروپاتی و نشانگان لیز شدن تومور (Tumor Lysis Syndrome: TLS) است. به‌نظر می‌رسد که دو مورد CRS و سمیت نوروپاتی اغلب در بدخیمی‌های مرتبط با سلول‌های B رخ می‌دهد و خوشبختانه در بیشتر موارد

cell T-ها لازم است راهکارهای بیشتر و سودمندتری در نظر گرفت.

می‌توان از رتروویروس‌ها به عنوان ناقلان ژن‌های سلول‌های T با CAR تغییر یافته استفاده کرد. از آنجا که در استفاده مرسوم از این ویروس‌ها، معمولاً ژن هدف به‌طور تصادفی در ژنوم وارد می‌شود، ممکن است در ناحیه پروتوانکوژن قرار گیرد و با ورود رتروویروس‌ها به آن ناحیه انکوژن فعال و به بدخیمی منجر شود. به عبارت دیگر، هنگام ادغام سلول‌های Tی مربوط، خطر افزایش یافته و شدید برای ایجاد جهش‌های ژنی و تومورزایی وجود دارد. بر اساس پژوهش‌های انجام گرفته، نوکلئازهای مؤثر بر TAL (TAL CRISPR/Cas9 effector nuclease) و سیستم (CRISPR/Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ابزارهایی قوی به جهت دخول هدفمند محسوب می‌شود و بر این اساس ترانس ژن‌های درمانی مانند رتروویروس‌های ناقل CAR T-cellها به شکلی ایمن به مناطقی از کروموزوم هدف وارد می‌شود که در فعالیت ژن درونی تداخلی ایجاد نشود و هیچ خطر افزایش یافته‌ای برای بروز سرطان در پی نداشته باشد [۲۷-۲۹].

افزون بر این، کارایو و همکاران، در سال ۲۰۱۶ نوعی لنفوسیت T را تغییر دادند که به شکل پایدار قادر به بیان CD40L و دارای توانایی افزایش تکثیر سلول T و تأثیرگذاری سیستم ایمنی روی تومور است. در این روش ویژگی T-cell CAR/CD40 در شناسایی آنتی‌ژن توموری CD19 افزایش یافت و روی ریزمحیط پیرامون تومور نیز تأثیر بسزایی می‌گذارد. در نتیجه، پژوهشگران تلاش می‌کنند تا به بهترین حالت ترکیبی از آن دست یابند و در آینده نزدیک، نسل جدیدی از CAR T-cellهای کارآمد در درمان انواع سرطان ارائه دهند [۳۰].

پیگیریدراز مدتی را برای جلوگیری از عوارض جانبی دیر هنگام آپلازی لنفوسیت‌های B انجام داد [۲۴].

برای مهار سمیت‌های شدید و مزمن می‌توان ژن‌های خودکشی را با ناقلینی به سلول‌های فرد بیمار پذیرنده وارد کرد که برای انتقال CARها استفاده می‌شود. همچنین، می‌توان با بیان هم‌زمان اپی‌توپ‌های متصل‌شونده به آنتی‌بادی‌ها در سطح سلول مانند CD20 و EGFR میزان سمیت ایجاد شده را کاهش داد [۲۵].

روش‌های دیگر بر پایه CARهایی با بیان ناپایدار و خود محدودکننده و استفاده از آنتی‌بادی‌های مهارکننده و استروئیدهاست. سرانجام، با استفاده از ناقلان هدفمند می‌توان ژن‌های CAR را به سهولت به سلول‌های T وارد کرد و میزان حفاظت‌های بالینی را ارتقا داد. با وجود این، از سوی دیگر، به لحاظ نظری، ممکن است این فرایند خطر رخداد جهش‌های درجی را مانند روش‌های درمانی سلول‌های بنیادی در نقص‌های ابتدایی ایمنی افزایش دهد. برخلاف این واقعیت که مطالعات متعددی با شرکت بیش از ۵۰۰ بیمار مبتلا به سرطان و پیگیری یک ساله آن‌ها پس از درمان حاکی از ایمن بودن ترانسداکت کردن (transduction) ژن‌های رتروویروسی به درون لنفوسیت‌های T است. هنوز بسیار زود است که بتوان گفت این درج ویروسی ایمن است، و به تبع لازم است در نمونه جمعیت‌های بزرگ‌تر بررسی شود [۲۶].

چالش‌ها و افق‌های پیش رو در رابطه با درمان‌های بر پایه CAR T-cell

افزون بر سمیت ایجاد شده با CAR T-cellها در موجود زنده، کاهش ریسک رخداد جهش‌های مضر، کاهش اختلالات خودایمنی و ارائه نسل‌های بهتر و کارآمدتری از CAR T-cellها نیز جزء چالش‌های پیش روی این گونه درمان‌هاست. برای ایجاد امنیت بیماران تحت درمان با CAR

References

- Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, Hwang WT, Plesa G, Hege KM, Vogel AN, Kalos M, Rilev JL, Deeks SG, Mitsuyasu RT. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Science Translational Medicine*. 2012 May 2; 4(132): 132-53.
- Noori-Dalooi MR, Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran, Iran: Samer Publication; 2012. [in Persian]
- Noori-Dalooi MR, ed. Emery's elements of medical genetics. 8th ed. Tehran, Iran: Jame-e-negar and Salemi Publication; 2017. [in Persian]
- Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJ, Perna F, Kloss CC, Gunset G, Plotkin I, Sadelain M. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells. *Cancer Cell*. 2015 Oct 12; 28(4): 415-28.
- Kim MG, Kim D, Suh SK, Park Z, Choi MJ, Oh YK. Current status and regulatory perspective of chimeric antigen receptor-modified T cell therapeutics. *Archives of Pharmacal Research*. 2016 Apr 1; 39(4): 437-52.
- Frigault MJ, Maus MV. Chimeric antigen receptor-modified T cells strike back. *International Immunology*. 2016 Mar 28; 28(7): 355-63.
- Xiao L, Tang Y, Zhu X, Chen J, Wu Z. CD19 targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell immunotherapy has demonstrated significant anti-leukemia activity in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia: A multicentre study in China.
- Watanabe K, Terakura S, Martens AC, van Meerten T, Uchivama S, Imai M, Sakemura R, Goto T, Hanaiiri R, Imahashi N, Shimada K. Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti-CD20-CD28-CD3 ζ Chimeric Antigen Receptor-Modified Effector CD8+ T Cells. *The Journal of Immunology*. 2015 Feb 1; 194(3): 911-20.

9. Hombach AA, Görgens A, Chmielewski M, Murke F, Kimpel J, Giebel B, Abken H. Superior Therapeutic Index in Lymphoma Therapy: CD30+ CD34+ Hematopoietic Stem Cells Resist a Chimeric Antigen Receptor T-cell Attack. *Molecular Therapy*. 2016 Apr 26.
10. O'Hear C, Heiber JF, Schubert I, Fev G, Geiger TL. Anti-CD33 chimeric antigen receptor targeting of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2015 Mar 1; 100(3): 336-44.
11. Gill S, Tasian SK, Ruella M, Shestova O, Li Y, Porter DL, Carroll M, Danet-Desnoyers G, Scholler I, Grupp SA, June CH. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood*. 2014 Apr 10; 123(15): 2343-54.
12. Rafiq S, Dao T, Liu C, Scheinberg DA, Brentjens RJ. Engineered T cell receptor-mimic antibody, (TCRm) chimeric antigen receptor (CAR) T cells against the intracellular protein Wilms tumor-1 (WT1) for treatment of hematologic and solid cancers.
13. Noori-Dalooi MR, Tabarestani S. Molecular Genetics and gene therapy in breast cancer. *The Journal of Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Science*. 2010; 17: 74-87. [in Persian]
14. Chinnasamy D, Tran E, Yu Z, Morgan RA, Restifo NP, Rosenberg SA. Simultaneous targeting of tumor antigens and the tumor vasculature using T lymphocyte transfer synergize to induce regression of established tumors in mice. *Cancer Research*. 2013 Jun 1; 73(11): 3371-80.
15. Yong CS, Dardalhon V, Devaud C, Taylor N, Darcy PK, Kershaw MH. CAR T-cell therapy of solid tumors. *Immunology and Cell Biology*. 2016 Dec 22.
16. Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T cell therapy for solid tumors. *Annual Review of Medicine*. 2017 Jan 14; 68: 139-52.
17. Santoro SP, Kim S, Motz GT, Alatzoglou D, Li C, Irving M, Powell DJ, Coukos G. T cells bearing a chimeric antigen receptor against prostate-specific membrane antigen mediate vascular disruption and result in tumor regression. *Cancer Immunology Research*. 2015 Jan 1; 3(1): 68-84.
18. Ruella M, Levine BL. Smart CARs: optimized development of a chimeric antigen receptor (CAR) T cell targeting epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII) for glioblastoma. *Annals of Translational Medicine*. 2016 Jan; 4(1).
19. Prapa M, Caldrea S, Spano C, Bestagno M, Golinelli G, Grisendi G, Petrachi T, Conte P, Horwitz EM, Campana D, Paolucci P. A novel anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor triggers neuroblastoma cell killing. *Oncotarget*. 2015 Sep 22; 6(28): 24884.
20. Kowalczyk O, Burzykowski T, Niklinska WE, Kozłowski M, Chyczewski L, Niklinski J. CXCL5 as a potential novel prognostic factor in early stage non-small cell lung cancer: results of a study of expression levels of 23 genes. *Tumor Biology*. 2014 May 1; 35(5): 4619-28.
21. Noori-Dalooi MR, Fazilaty H, Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. *Tehran University of Medical Science*, 2013. 70(11).
22. Caruana I, Savoldo B, Hovos V, Weber G, Liu H, Kim ES, Ittmann MM, Marchetti D, Dotti G. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirection T lymphocytes. *Nature Medicine*. 2015 May 1; 21(5): 524-9.
23. Gross G, Eshhar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR T cell therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2016 Jan 6; 56: 59-83.
24. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular Therapy*. 2010 Apr 30; 18(4): 843-51.
25. Jones BS, Lamb LS, Goldman F, Di Stasi A. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5.
26. Scholler I, Brady TL, Binder-Scholl G, Hwang WT, Plesa G, Hege KM, Vogel AN, Kalos M, Riley JL, Deeks SG, Mitsuyasu RT. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Science Translational Medicine*. 2012 May 2; 4(132): 132ra53-.
27. Sun N, Liang J, Abil Z, Zhao H. Optimized TAL effector nucleases (TALENs) for use in treatment of sickle cell disease. *Molecular BioSystems*. 2012; 8(4): 1255-63.
28. Noori-Dalooi MR, Abdollahzadeh R, Asadollahi K. Targeted genome editing with engineered nucleases-A new approach in gene therapy. 2014: 131-144
29. Noori-Dalooi MR, Kavooosi S, Rahimi Rad N. CRISPR/Cas9: high throughput genome editing molecular tool. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch* (under publication, 2017).
30. Mirzaei HR, Mirzaei H, Lee SY, Hadjati J, Till BG. Prospects for chimeric antigen receptor (CAR) $\gamma\delta$ T cells: A potential game changer for adoptive T cell cancer immunotherapy. *Cancer Letters*. 2016 Oct 1; 380(2): 413-23.

CAR T- cells: Novel targeted therapies in cancer

Mohammad Reza Noori-Dalooi^{1*}, Nazanin Rahimi Rad², Saeedeh Kavooi¹

1. Professor, PhD of Medical Molecular Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical science, Tehran, Iran
2. MSc in Molecular Genetics

Abstract

According to the growing developments and improvements of cancer immunotherapies, nowadays, special attention has been paid to the immunotherapies of various types of cancers. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is one of the T-cell therapies that affects tumor cells, not the normal cells. Research conducted over the past decades suggests that CAR T-cell based therapies has revolutionized cancer therapies, and has provided precious achievements in the treatment of hematologic malignancies such as leukemia and lymphoma, and solid tumors including neuroblastoma and glioblastoma. In this review article, structure, function of CAR T-cells, along with some of the antigens that are expressed on the surface of the tumor cells and the CAR T-cells targeting them are presented. Subsequently, several examples of successful therapies with the help of this technology are presented and finally, the safety of these therapies and the challenges and future perspectives are discussed.

Received: ۲۰۱۷/۱۰/۱۷

Accepted: 2017/1/11

Keywords: cancer immunotherapies, CAR T-cells, Chimeric Antigen Receptors (CARs), targeted therapies.