ایمنی درمانی سرطان: استفاده از سیستم ایمنی برای مبارزه با سرطان

محمدرضا نوری‌دلویی[1]*، زهرا صدر[2]

۱. استاد، دکترای ژنتیک مولکولی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. کارشناس‌ارشد ژنتیک انسانی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه امروزه درمان سرطان، از مهم‌ترین چالش‌های علوم پزشکی به شمار می‌آید. جراحی، شیمی درمانی، پرتودرمانی یا ترکیبی از این روش‌ها برای کوچک کردن و از بین بردن تومور استفاده می‌شود. هورمون درمانی، پیوند سلول‌های بنیادی و مغز استخوان و ایمنی درمانی، دیگر شیوه‌های درمانی هستند.

مواد و روش‌ها ایمنی درمانی با استفاده از سیستم ایمنی، پس از جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی از مهم‌ترین روش‌های مکمل در درمان سرطان است. این روش به‌طور سیستمیک انجام شده و برای جلوگیری از گسترش بدخیمی‌ها به کار می‌رود، اما در ایمنی درمانی به سلول‌های بدخیم حمله می‌شود و بر سلول‌های سالم بدن تأثیر چندانی نداشته، و اختصاصی عمل می‌کند. ایمنی درمانی سرطان در صورت به‌کارگیری مستقیم اجزای سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ ایمنی فعال، ایمنی درمانی فعال، و در صورت تحریک غیرمستقیم و استفاده از محصولات ایمنی مانند آنتی‌بادی مونوکلونال، ایمنی درمانی غیرفعال خوانده می‌شود.

یافته‌ها نتایج حاکی از تأثیر درمان‌های ترکیبی در درمان سرطان، شامل ترکیب انواع روش‌های متداول درمان با ایمنی درمانی در کنار هم است. در این مقاله مروری مهم‌ترین پیشرفت‌های اخیر در ایمنی‌شناسی و ایمنی درمانی سرطان بررسی و بحث می‌شود. همچنین به سازوکارهای زمینه‌ساز فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی اشاره شده است که به شناسایی درمان‌های جدید می‌انجامد.

کلیدواژه‌ها:
التهاب، ایمنی درمانی سرطان، سلول‌های T مهندسی شده (CAR T Cell)، سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئیدی (MDSCs)، لنفوسیت‌های نفوذ یافته درون تومور (TIL)

مقدمه

سرطان نخستین عامل مرگ‌ومیر پس از بیماری‌های قلبی – عروقی در جهان است. امروزه روش‌های درمانی متعددی به‌ویژه ایمنی درمانی، در مهار سرطان به کار گرفته می‌شود و پژوهش‌های هدفمند و بنیادی فراوانی در این زمینه در حال انجام است [۱-۳].

این تصور که سیستم ایمنی می‌تواند تومورها را شناسایی و رشد آن‌ها را کنترل کند مربوط به سال ۱۹۸۳ است [۴]، زمانی که ویلیام کولی و همکاران[۵] از باکتری‌های زنده به‌عنوان محرک سیستم ایمنی برای درمان سرطان استفاده کردند. آن‌ها اعتقاد داشتند که تزریق باکتری زنده (نخستین بار باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز) به موضع تومور، موجب کاهش اندازه و رشد توده تومور می‌شود. آن‌ها مطالعات خود را نخست از سرطان استخوان آغاز کردند و نزدیک به ۴ دهه دربارهٔ اثر عفونت باکتریایی بر درمان سرطان پژوهش کردند. این پژوهشگران به ۹۰۰ بیمار سرطانی، باکتری زنده یا محصولات باکتریایی تزریق کردند. در ابتدا روش آن‌ها به‌طور وسیع پذیرفته نشد اما بعدها با پیشرفت علم و کشف نقش تحریک‌کنندگی سیستم ایمنی در حذف سلول‌های سرطانی به روشی که آن‌ها در درمان سرطان به کار برده بودند، ایمنی

* **نویسندهٔ مسئول: محمدرضا نوری‌دلویی**
نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکدهٔ پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی

تلفن: ۶۶۴۹۱۰۹۰-۰۲۱-۸۸۹۵۳۰۰۵
رایانه: nooridaloii@sina.tums.ac.ir
شناسه ORCID: 0000-0002-9044-9842

مجلهٔ علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۶، شمارهٔ ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۸، ص ۱-۱۱
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۷۴۸۷-۱۶۰۶

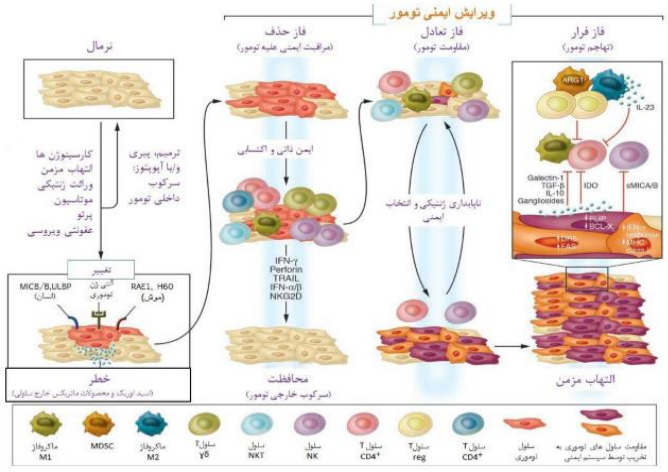
www.SID.ir

درمانی سرطان اطلاق شد و بـه‌ویژه Coley را بنیان‌گـذار علـم ایمنـی درمـانی نامیدنـد[۶-۹]. اشـاره می‌شـود کـه به‌تـدریج اشتیاق برای ایمنی درمانی سرطان به دلیل اثربخشـی بـالینی محدود کمتر شده است. این اثربخشی محدود به علت توانـایی سلول‌های توموری بـرای فـرار از شناسـایی و حـذف آن‌هـا بـا سیستم ایمنی است که اجازه می‌دهد در میزبان مستقر شـوند [۱۰]. مقاومت ذاتی و اکتسابی به درمان بـه ایـن دلیـل ایجـاد می‌شود که تومورها مانند انسان‌ها قـادر بـه انطبـاق بـرای بقـا هستند. مقاومت ذاتی بـدین معنـی اسـت کـه تومـور، حـاوی عامل‌هـای ایجـاد کننـده مقاومـت اسـت درحالی‌کـه مقاومـت اکتسابی در طول زمان ایجاد می‌شود. مطالعات نشـان می‌دهـد که سازوکارهای اولیـه مقاومـت شـامل بیـان بـیش از حـد P-گلیکوپروتئین و پروتئین‌های مرتبط با مقاومـت چنـد دارویـی (MRP) است[۱۱].

در انسـان، سـلول‌ها دائمـاً در حـال تکثیـر هسـتند و اگـر خطای ژنتیکی در هر تکثیر در اثر عامل‌های متفاوت فیزیکـی، شیمیایی، زیستی و خـود بـه خـودی ۵- ۱۰ تـا ۷-۱۰ باشـد، روزانه چندین میلیون سـلول، متفـاوت بـا سـلول‌های طبیعـی ساخته می‌شود که می‌توانـد منشـأ بـدخیمی‌ها باشـد، اگرچـه سیستم ایمنی نقش مهمی در حفظ یکپارچگی یک ارگانیسـم دارد و افزون بر حفاظت آن در برابـر عامل‌هـای بیمـاری‌زا، در پیشگیری و دفاع در برابر سرطان نیز نقـش دارد[۱۲]. ایمنـی بدن بر اساس وظیفه‌ای موسوم به مراقبـت ایمنـی (Immune Surveillance)، سـلول‌های غیرطبیعـی و بـدخیم را از بـین می‌برد که در آن سلول‌های T بیشـترین نقـش را دارنـد [۱۳]. سـلول‌های T سایتوتوکسـیک (T cytotoxic) و سـلول‌های T کشندهٔ طبیعـی (T Natural Killer) به‌سـرعت بـه سـلول‌های سرطانی پاسخ می‌دهند، سلول‌های T یاری گـر (T helper) بـا بـه‌کارگیری دیگـر سـلول‌های ایمنـی پاسـخی ایمنـی را سازمان‌دهی می‌کنند و سرانجام سلول‌های T تنظیم‌کننده (T regulatory) با سرکوب کردن فعالیت سیستم ایمنی از فعالیت بیش از اندازه آن جلوگیری می‌کنند[۱۴].

بنابراین بر اساس نظریه مراقبت ایمنی، سیستم ایمنـی بـا فعالیـت فیزیولوژیـک خـود، از طریـق شناسـایی آنتی‌ژن‌هـای سلول‌های تومـوری، بـه مقابلـه بـا تومـور و رشـد بی‌رویـه آن می‌پـردازد. ایـن نظریـه بعـدها بـه نظریـه ویـرایش ایمنـی (Immunoeditting) که نگرشی اختصاصی‌تر به موضوع اسـت، پیوند خورده است[۱۵]. ویرایش ایمنی بیـانگر تعامـل متقابـل تومور و سیستم ایمنی است به سه مرحله تقسیم می‌شـود: ۱. حذف تومور؛ ۲. تعادل بین فعالیت تومور و سیستم ایمنی و ۳. فرار تومور.

در مرحلهٔ حذف تومور سیستم ایمنی، آنتی‌ژن‌های توموری را شناسایی کرده و تومـور را حـذف می‌کنـد. در ایـن مرحلـه، مراقبـت ایمنـی بـه‌خوبی کـارکرد خـود را انجـام می‌دهـد و سازوکارهایی که تومور بتواند از طریق آن‌ها از سیستم ایمنـی فرار کند هنـوز شـکل نگرفته‌انـد. در مرحلـهٔ تعـادل، سیسـتم ایمنـی، سـلول‌های تومـوری را حـذف می‌کنـد کـه بـه‌خوبی آنتی‌ژن‌هـای خـود را عرضـه می‌کننـد. بنـابراین در عمـل کلون‌هایی که آنتی‌ژن‌های غیرقابل شناسایی دارنـد بـه همـراه دیگر کلون‌های مقاوم یا سرکوب‌کننده ایمنی باقی می‌ماننـد و سرانجام تومور به سمت مرحلهٔ فرار تومـور از سیسـتم ایمنـی پیش‌روی می‌کند که در این مرحله مراقبت ایمنی نمی‌تواند از رشد و پیشرفت تومور جلوگیری کند (شکل ۱).



شکل ۱. ویرایش ایمنی شامل سه مرحله است: حذف یا مراقبت ایمنی سرطان، تعادل یا مرحله‌ای که تومور در حالت نهفته قرار دارد و فرار یا حالتی که تومور، ایمنی‌زایی خود را کاهش داده یا میزان مهارکننده‌های ضد ایمنی به حدی رسیده است که سیستم ایمنی قادر به مهار رشد تومور نیست.

Archive of SID
www.SID.ir

موفقیت‌های درمانی اخیر، ازجمله ایمنی درمانی نقاط کنترل (Check Points) که استفاده از آنتی‌بادی‌های سدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های CTLA-4 و PD-1 است و استفاده از گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک (CAR) بر سطح سلول‌های T، همگی برگرفته از تلاش‌هایی است که سیستم ایمنی برای حذف سلول‌های توموری انجام می‌دهد و موفقیت در این درمان‌ها به رمزگشایی دقیق و ترجمه صحیح ایمنی‌شناسی پایهٔ بدن بستگی دارد [۴، ۸].

ایمنی، التهاب و سرطان

ارتباط بین التهاب و سرطان موضوع جدیدی نیست. در سال ۱۸۶۳، Virchow این فرضیه را ارائه کرد که منشأ سرطان جایگاهی در بدن است که در آن التهاب رخ داده است[۱۶]. بر اساس این فرضیه، در پی آسیب بافتی و التهاب ناشی از آن، برخی از مواد تحریک‌کننده؛ تکثیر سلولی را افزایش می‌دهند[۱۷]. در سال‌های گذشته یافته‌های پژوهشگران از ریز محیط‌های التهابی در بافت‌های بدخیم از فرضیه Virchow حمایت کرده است و می‌توان از ارتباط بین التهاب و سرطان در پیشگیری و درمان سرطان بهره گرفت.

مطالعات پیشین نشان داده است که تکثیر سلول‌ها به‌تنهایی موجب سرطان نمی‌شود، و تصور می‌شود تکثیر سلول‌ها در محیطی سرشار از سلول‌های التهابی، عامل‌های رشد، استرومای فعال شده و عامل‌هایی که آسیب‌های DNA را افزایش می‌دهند، خطر ابتلا به بدخیمی را افزایش می‌دهد[۱۸]. زمانی که جراحت موجب آسیب بافتی می‌شود، به‌منظور بازسازی آسیب رخ داده، تکثیر سلولی افزایش می‌یابد و پس از اینکه عامل مخرب از بین رفت یا تعمیر به‌صورت کامل انجام گرفت تکثیر و التهاب نیز فروکش می‌کند. در مقابل، سلول‌های تکثیر شونده که متحمل آسیب‌های DNA می‌شوند یا در تماس با جهش‌زاها قرار می‌گیرند به تکثیر خود در یک ریز محیط سرشار از سلول‌های التهابی و عامل‌های رشد و بقا که از رشد آن‌ها حمایت می‌کنند، ادامه می‌دهند. بنابراین تومورها به‌عنوان زخم‌هایی عمل می‌کنند که نمی‌توانند بهبود یابند[۱۹].

رابطهٔ بین التهاب، ایمنی ذاتی و سرطان به‌طور گسترده پذیرفته شده است و التهاب یکی از ویژگی‌های سیستم ایمنی ذاتی شناخته می‌شود. التهاب، درواقع بخشی از پاسخ زیست‌شناختی پیچیده به آسیب‌های سلولی است که به مرگ سلول یا عفونت می‌انجامد و در خلال آن سیستم ایمنی می‌کوشد تا محرک‌های آسیب‌زا را خنثی کرده یا از بین ببرد و موجب بازسازی بخش‌های آسیب دیده شود[۲۰]. برای نمونه، اینترلوکین ۶ که با سلول‌های ایمنی ذاتی تولید و ترشح می‌شود و یک سیتوکین کلیدی در توسعهٔ توموری است، دست‌کم سه عامل رونویسی YAP، Notch و STAT3 را که در بازسازی بافتی نقش دارند فعال می‌کند. این عامل‌ها در فعال‌سازی سلول‌های بنیادی نیز درگیر هستند[۲۱]

این احتمال وجود دارد که التهاب‌هایی که به رشد و گسترش تومور کمک می‌کنند پیش یا پس از پیدایش تومور رخ داده‌اند و بخشی از پاسخ‌های طبیعی به جراحت یا تومور بوده‌اند که سلول‌های سرطانی از آن‌ها به نفع خود بهره برده‌اند. التهاب مزمن می‌تواند سرکوب‌کنندهٔ ایمنی باشد و توسعه و پیشرفت تومورها را تقویت کند. افزون بر این موجب متاستاز و مقاومت دارویی شود. هم‌چنین سیگنال‌هایی که محرک التهاب حاد هستند اغلب بلوغ سلول‌های دندرتیک و ارائه آنتی‌ژن‌ها را تحریک می‌کنند[۲۰]. تصور می‌شود که التهاب بدون در نظر گرفتن علت آن، بروز سرطان را از مسیرهای زیر تحریک می‌کند:

۱. ایجاد تخریب در ژنوم و سلول[۲۲]

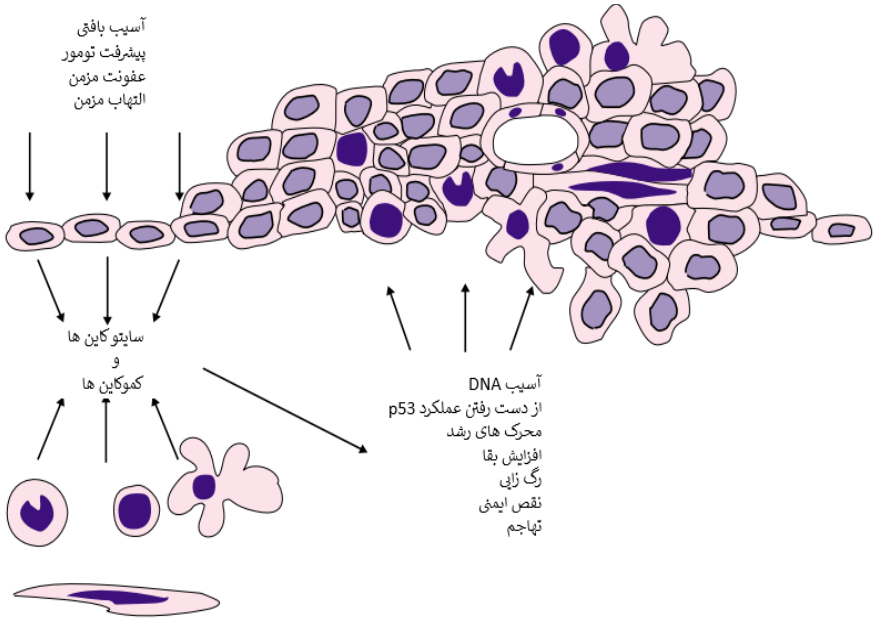
۲. تحریک جایگزینی سلولی[۲۳]

۳. ایجاد ریزمحیطی غنی از سیتوکین‌ها و عامل‌های رشد که تکثیر سلولی، رگ زایی و ترمیم سلولی را افزایش می‌دهند[۹, ۲۴-۲۶] (شکل ۲).

سلول‌های با منشأ میلوئیدی سرکوبگر ایمنی در ریز محیط تومور

در گذشته مشخص شده است که سرطان‌های درحال رشد دارای لنفوسیت‌های نفوذ یافته درون تومور (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL) هستند. این سلول‌ها در شرایط درون تنی (In vivo) در حذف تومور بی‌اثر هستند، زیرا سلول‌های سرطانی توانسته‌اند سازوکارهایی را برای فرار از تشخیص و حذف توسط سیستم ایمنی بدن ایجاد کنند [۱۰] اما در ایمنی درمانی تومور باواسطه لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های نفوذی به درون توده تومور یا TILها اهمیت زیادی دارند و در نخستین ایمنی درمانی‌های انجام شده با استفاده از سلول‌های T، سلول‌های TIL از تودهٔ توموری بیمار خارج و در محیط آزمایشگاه فعال و به بیمار تزریق شدند.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲. التهاب مزمن، آسیب بافتی و عفونت مزمن می‌تواند سیتوکین‌ها و کموکین‌ها را تحریک کند که در پیدایش و گسترش بدخیمی‌ها شرکت کنند.

سازوکارهای اصلی فرار تومورها از شناسایی و تخریب توسط سیستم ایمنی

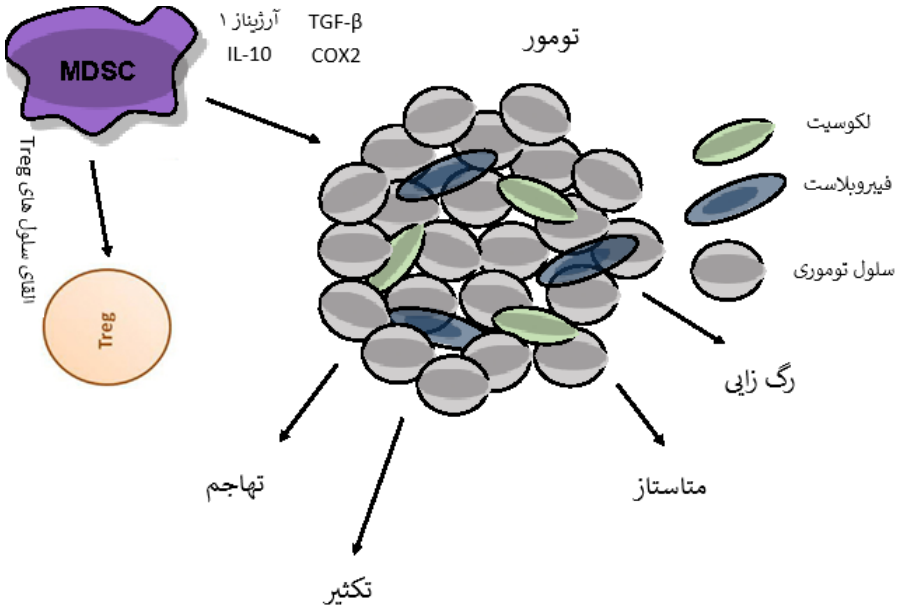
از فرایندهای اصلی فرار تومورها از سیستم ایمنی می‌توان به تخریب اجزای تشکیل‌دهندهٔ ماشین پردازش و ارائهٔ آنتی‌ژن، تولید سیتوکین‌های مرتبط با سرکوب ایمنی مانند TGF-β و IL-10، افزایش تولید لیگاند کاهنده کارکرد TILها مانند لیگاند PD-1 (Programmed Death Ligand-1) و به‌کارگیری سلول‌های ایمنی سرکوبگر مانند سلول‌های T تنظیمی (Treg)، سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئیدی (MDSCs) اشاره کرد.

MDSCها (Myeloid-derived suppressor cells) سلول‌های میلوئیدی هستند که با سلول‌های میلوئیدی بالغ مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندرتیک و نوتروفیل ها تفاوت دارند. MDSCها شامل گروه کوچکی از پیش‌سازهای میلوئیدی تک‌هسته‌ای نابالغ است که از لحاظ مورفولوژی و فنوتیپ شبیه مونوسیت‌ها هستند (M-MDSCs) و گروهی از سلول‌های چندهسته‌ای (PMN) نابالغ که از لحاظ مورفولوژی و فنوتیپ شبیه به نوتروفیل‌ها هستند (PMN-MDSCs).

مارول و گابریلوویچ [۲۷] طی پژوهشی نقش MDSCها را در سرطان بررسی کردند. آن‌ها گزارش دادند که علاوه بر کارکرد MDSCها در سرکوب ایمنی، این سلول‌ها به‌طور مستقیم به رشد و متاستاز تومور کمک می‌کنند. آن‌ها همچنین دربارهٔ زیست‌شناسی MDSCها و به‌کارگیری این سلول‌ها در شناسایی پیش‌آگهی و درمان سرطان‌ها، پژوهش‌هایی انجام دادند. سلول‌های توموری می‌توانند سلول‌های میلوئیدی همراه تومور مانند MDSCها و ماکروفاژهای همراه تومور را به خدمت بگیرند تا محیطی برای سرکوب ایمنی و شرایطی برای پیشرفت تومور، رگ زایی، تبدیل اپیتلیال به مزانشیمال و متاستاز را فراهم سازند [۲۸]. از سازوکارهای اصلی سرکوب سیستم ایمنی توسط MDSCها می‌توان به افزایش بیان آرژیناز (ARG1) با هدف تخریب آرژنین مورد نیاز سیستم ایمنی و سیستم ترمیم بافت، تولید سیتوکین‌های مرتبط با سرکوب سیستم ایمنی مانند TGF-β و IL-10، تخریب اسیدآمینه سیستئین با هدف کاهش فعالیت سلول‌های T ،کاهش بیان L-selection توسط سلول‌های T و کاهش استقرار آن‌ها در گره‌های لنفاوی و سرانجام القای سلول‌های Treg اشاره کرد(شکل ۳).

بر اساس آنچه اشاره شد، تومور با جذب سلول‌های MDSC، حفاظتی ایمونولوژیک برای خود ایجاد می‌کند و جالب توجه است که سطح MDSC خون محیطی نیز با پیش‌آگهی بد تومور ارتباط مستقیم دارد. پژوهش‌های متعدد بیانگر آن است که حذف MDSCها در الگوی موشی، اثربخشی ایمنی درمانی را تقویت می‌کند [۲۹].

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۳. MDSCها از گسترش تومور و متاستاز حمایت می‌کنند. عامل‌های محلول ترشح شده از MDSCها رگ زایی، متاستاز، تکثیر و تهاجم تومور را تحریک می‌کنند.

درمان به‌وسیلهٔ مهارکننده‌های نقاط کنترل

درک کامل سازوکارهای اساسی و پایه که با تنظیم ایمنی سرطان مرتبط هستند در موفقیت اخیر درمان با استفاده از نقاط کنترل ایمنی بسیار مهم و حائز اهمیت بوده است. در این روش از آنتی‌بادی‌ها برای سدکردن CTLA-4 و PD-1 برای درمان بیماران مبتلا به سرطان استفاده می‌شود. این روش پیشرفتی اساسی در سال‌های گذشته در زمینهٔ ایمنی درمانی سرطان بوده است [۴].

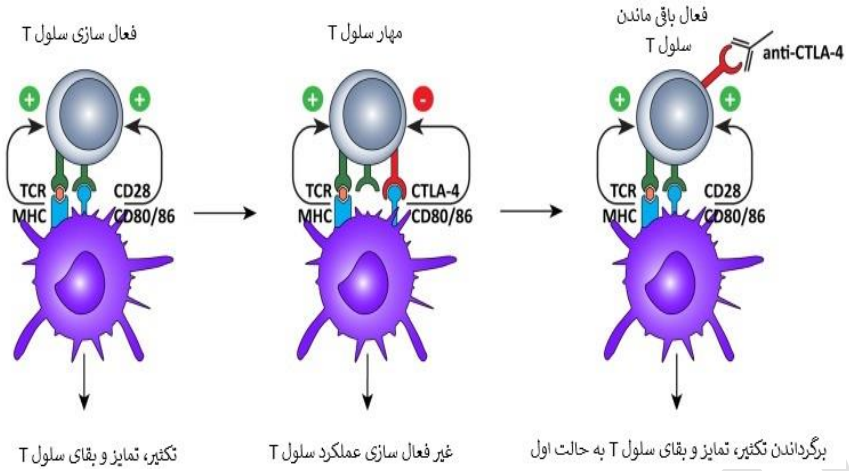
CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein4) در سال ۱۹۸۷ توسط Pierre Goldstein کشف شد [۳۰]. مدت‌ها بعد چندین گروه به‌طور مستقل از یکدیگر ثابت کردند که CTLA-4 به‌عنوان گیرندهٔ مهاری، هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در موش‌های ناک اوت شده عمل می‌کند و موجب کاهش فعالیت سیستم ایمنی و آپوپتوز در لنفوسیت‌های T می‌شود[۳۱، ۳۲] (شکل ۴).

CTLA-4 نقش خود را باواسطهٔ دو سازوکار انجام می‌دهد. نخست اندوسیتوز و تخریب لیگاندهای محرک و دوم تحویل سیگنال‌های مهاری که تکثیر سلول‌های T و ترشح IL-2 را متوقف می‌کند و بدین ترتیب از طریق عدم پاسخ‌دهی، موجب تحمل سلول‌های T می‌شود.

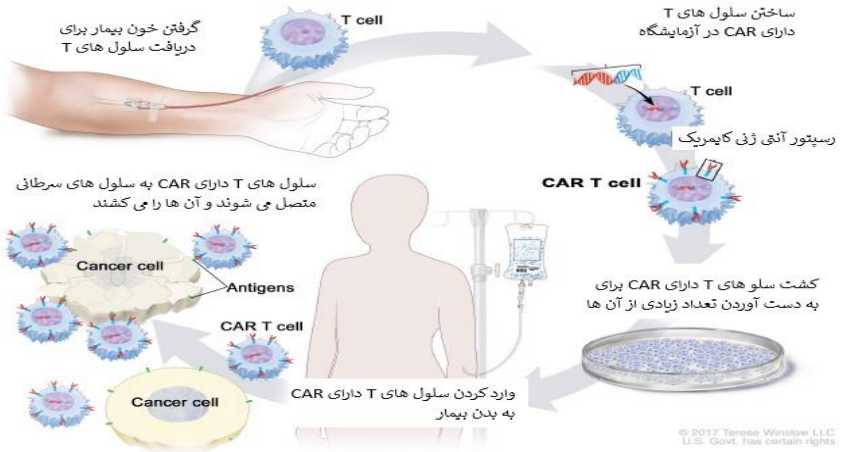
اکتشافات اشاره‌شده موجب شد که در سال ۱۹۹۶، James Allison که روی نمونه‌های اسپرم کار می‌کرد، نشان دهد که سدکردن CTLA-4 می‌تواند تومورها را در بدن موش از بین ببرد [۳۳]. این یافته زمینه‌ای برای توسعهٔ بالینی آنتی‌بادی‌هایی فراهم کرد که به شکل هدفمند CTLA-4 را هدف قرار می‌دهند. در سال ۲۰۱۱ ادارهٔ غذا و داروی آمریکا استفاده از آنتی‌بادی‌های CTLA-4 (ipilimumab) برای درمان ملانوما تأیید کرد. این رویکرد، آغاز دوره‌ای جدید برای ایمنی درمانی سرطان بود. راهکارهای ترکیبی با پرتودرمانی، شیمی درمانی و سدکردن همزمان PD-1، اثربخشی درمان anti CTLA-4 را افزایش می‌دهد[۳۴].

رشد بالینی سد کننده PD-1 وابسته به اکتشافات بعدی بود. PD-1 نخست توسط Tasuku Honjo در سال ۱۹۹۲ کلون شد [۳۵]. تقریباً ده سال بعد لیگاند PD-1 (PDL-1) توسط دو گروه پژوهشی مستقل از هم به رهبری Lieping Chen و Gordon Freeman یافت شد [۳۶، ۳۷]. Chen نشان داد که در بسیاری از سرطان‌های انسانی بیان لیگاندهای PD-1 افزایش می‌یابد و سدکردن PD-1 یا PDL-1 با استفاده از آنتی‌بادی‌ها می‌تواند موجب پسرفت تومور در موش شود[۳۸]. این اکتشافات راه موفقیت در درمان توسط آنتی‌بادی‌های سد کننده PD-1 در تومورهای جامد پیشرفته را هموار ساخت[۳۹].

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۴. سدکردن CTLA-4 موجب فعال شدن سلول‌های T می‌شود. پس از شناسایی MHCها توسط گیرنده‌های سلول‌های T، دومین سیگنال برای فعال‌سازی آن‌ها از طریق اتصال CD80 یا CD86 به CD28 موجود بر سلول‌های T فراهم می‌شود. این تعامل به بیان CTLA-4 روی سطح سلول می‌انجامد که تمایل بیشتری نسبت به CD80 و CD86 برای اتصال به CD28 موجود روی سلول T دارد و سیگنال فعال‌سازی سلول T را قطع می‌کند. سیگنال حاصل از CTLA-4 موجب تنظیم منفی سلول‌های T گردیده و از فعال شدن آن‌ها ممانعت می‌کند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه CTLA-4 با این پروتئین سطحی اتصال پیدا کرده و از تعامل آن با CD28 جلوگیری می‌کنند و به فعال شدن دوبارهٔ سلول‌های T و کارکرد آن‌ها علیه سلول‌های توموری منجر می‌شود.



شکل ۵. با استفاده از سازه‌ای ژنی حاوی گیرندهٔ کایمریک، سلول‌های T قابلیت شناسایی آنتی‌ژن‌های سرطانی متفاوت را به دست می‌آورند. در این سازه ژنی‌آنتی‌بادی نقش شناسایی آنتی‌ژن را بر عهده دارد و بخش‌هایی که از لنفوسیت T جدا شده‌اند نقش ایجاد پیام در لنفوسیت را دارا هستند.

ایمنی درمانی توسط گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک (CAR)

فعال‌سازی اختصاصی سیستم ایمنی به‌ویژه لنفوسیت‌های T، یکی از اهداف اساسی در حوزهٔ ایمنی درمانی سرطان است. دانشمندان برآن بودند که خصوصیات منحصربه‌فرد سلول‌های T شامل نفوذ در تومور، ترشح سیتوکین و سمیت سلولی را با خصوصیات آنتی‌بادی (ویژگی بالا علیه آنتی‌ژن‌ها) ادغام کنند تا اختصاصی‌ترین پاسخ‌ها را علیه تومورها ایجاد نمایند. زلیگ اشهار و همکاران [۴۰] فناوری CAR را برای نخستین بار گزارش کردند. آن‌ها با استفاده از روش‌های مهندسی ژنتیک سلول‌های T را با ژن‌های کایمریک دست‌کاری کردند بدین‌صورت که نواحی متغیر رشته‌های α و β گیرندهٔ سلول‌های T با VH (ناحیه متغیر آنتی‌بادی از زنجیرهٔ سنگین) و VL (ناحیهٔ متغیر آنتی‌بادی از زنجیرهٔ سبک) یک آنتی‌بادی مونوکلونال جایگزین کردند. با انتقال این گیرنده‌های کایمریک به سلول‌های T، این سلول‌ها قادر به شناسایی هدف‌های توموری خود و کشتن آن‌ها هستند (شکل ۵). در درمان به‌واسطهٔ گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک سلول‌های T، می‌توان

www.SID.ir

سلول‌های T کشنده را به سلول‌های بیان‌کنندهٔ آنتی‌بادی تغییر داد. بعدها نشان داده شد که سلول‌های CD19 T واجد گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک می‌توانند لوسمی و لنفوم را در موش‌های با نقص سیستم ایمنی ریشه کن کنند[۴۱]. در سال ۲۰۱۰ گزارشی موردی، نتیجهٔ دلگرم‌کننده‌ای از درمان فردی مبتلا به لنفوم با سلول‌های CD19 T داری CAR نشان داد[۴۲]. از آن به بعد درمان‌های با کمک سلول‌های T دارای CAR نتایج بالینی مؤثری در درمان بیماران مبتلا به بدخیمی‌های سلول B عودکننده یا مقاوم، ازجمله لوسمی لنفوئیدی حاد و مزمن نشان داده‌اند[۴۳-۴۵]. سلول‌های T دارای CAR در درمان تومورهای جامد نیز آزمایش شده‌اند، اگرچه نتایج به دست آمده در درمان این تومورها چندان مؤثر نبوده است.

واکسن درمانی سرطان و آنتی‌ژن‌های جدید تومور

برخلاف نتایج بالینی رضایت‌بخش ناشی از سدکردن نقاط کنترل ایمنی و درمان‌های به‌واسطهٔ سلول‌های T دارای CAR؛ مزایای بالینی و اثربخشی واکسیناسیون درمانی علیه تومورها، برای بیماران مبتلا به سرطان بسیار کمتر از سطح قابل‌قبول است. کنترل و مدیریت واکسن‌های DNA در درمان سرطان به سهولت سایر روش‌های ایمنی درمانی نیست، اما در صورت طراحی و اجرای مناسب ازجمله اختصاصی‌ترین روش‌های ایمنی درمانی سرطان محسوب می‌شود. ملاف و همکاران [۸، ۹، ۴۶] در مقاله‌ای دلایل عدم ریشه کن کردن سرطان، طراحی واکسن‌هایی با کیفیت پایین و حضور ریز محیط سرکوب‌کننده ایمنی اطراف تومورها را معرفی کرده‌اند. این پژوهشگران بیشتر دربارهٔ چگونگی بهبود نتایج که ممکن است به‌دلیل انتخاب آنتی‌ژن مناسب و در پی آن طراحی واکسن مناسب به دست آید، و نیز روش‌های درمانی مناسب مانند سدکردن PD-1 که سازوکارهای سرکوب‌کنندگی ایمنی را معکوس می‌کند بحث می‌کنند.

اصول ایمنی‌شناسی تومور، مشتمل بر مطالعهٔ آنتی‌ژن‌های موجود بر سلول‌های توموری و پاسخ ایمنی به این آنتی‌ژن‌ها است. دو نوع از آنتی‌ژن‌های توموری بر سلول‌های توموری شناسایی شده‌اند. آنتی‌ژن‌های پیوندی ویژه تومور (Tumor Specific Transplantation Antigens, TSTAs) و آنتی‌ژن‌های پیوندی همراه تومور (Tumor Associated Transplantation Antigens, TATAs). آنتی‌ژن‌های ویژه تومور منحصر به سلول‌های توموری بوده و در سلول‌های طبیعی بدن وجود ندارند. این آنتی‌ژن‌ها ممکن است ناشی از جهش در سلول‌های توموری باشد که سبب تغییر در پروتئین‌های سلولی می‌شوند. پردازش سیتوزولی این پروتئین‌ها به تولید پپتیدهای جدیدی منجر می‌شود که توسط مولکول‌های MHC-1 عرضه می‌شوند و موجب پاسخ سلولی ویژه علیه تومور می‌شوند (شکل ۶).

آنتی‌ژن‌های همراه تومور، منحصر به سلول‌های توموری نبوده و می‌توانند پروتئین‌هایی باشند که در طول خلال جنینی روی سلول‌های طبیعی عرضه می‌شوند و به‌طور طبیعی بر سلول‌های بالغ عرضه نمی‌شوند. فعالیت دوبارهٔ ژن‌های جنینی که این پروتئین‌ها را کد می‌کنند، موجب عرضهٔ این پروتئین‌ها بر سلول‌های توموری کاملاً تمایز یافته می‌شود. آنتی‌ژن‌های همراه تومور به میزان اندکی بر سلول‌های طبیعی وجود دارند؛ درحالی‌که روی سلول‌های توموری به میزان زیاد عرضه می‌شوند. آنتی‌ژن‌های توموری که توسط سلول‌های T انسانی تشخیص داده می‌شوند در یکی از ۴ دستهٔ زیر قرار دارند:

الف) آنتی‌ژن‌هایی که توسط ژن‌هایی کد می‌شوند که منحصراً توسط تومورها عرضه می‌شوند.

ب) آنتی‌ژن‌هایی که توسط انواع واریانت های ژن‌های طبیعی که از طریق جهش تغییر یافته‌اند کد می‌شوند.

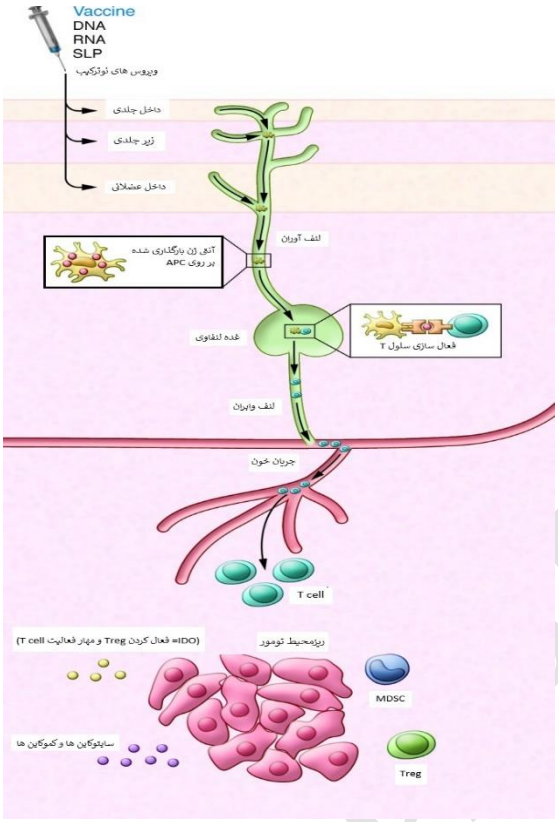
ج) آنتی‌ژن‌هایی که به‌طور طبیعی تنها در مراحل خاصی از تمایز یا تنها توسط رده‌های تمایز یافتهٔ خاص عرضه می‌شوند.

د) آنتی‌ژن‌هایی که بیش از حد در برخی تومورها عرضه می‌شوند.

در واکسیناسیون علیه سلول‌های توموری، آنتی‌ژن‌های جدید که نتیجهٔ جهش‌های خاص تومور هستند با کنترل سرطان ارتباط ویژه‌ای دارند؛ زیرا سلول‌های T که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند توسط سازوکارهای تحمل مرکزی حذف نمی‌شوند[۴۷]. با وجود این شناسایی آنتی‌ژن‌های جدید تومور کاری زمان‌بر و دشوار است، گوبین و همکاران [۴۸] در مقاله‌ای به پیشرفت‌های اخیر در توالی‌یابی نسل بعد و پیش‌بینی‌های اپی توپ اشاره دارند که امکان شناسایی سریع آنتی‌ژن‌های جدید تومور را فراهم کرده‌اند. آن‌ها همچنین دربارهٔ استفاده از آنتی‌ژن‌های جدید تومورها در شخصی‌سازی ایمنی درمانی سرطان‌ها نیز بحث می‌کنند.

انتظار می‌رود با ایجاد ایمنی قوی به‌وسیلهٔ واکسن‌های سرطان حافظهٔ ایمنی ایجاد شود و در نتیجه از عود تومور جلوگیری شود. افزون بر این، واکسن‌های سرطان هنگامی‌که در ترکیب با درمان‌های استاندارد سرطان تجویز می‌شوند اثربخشی بیشتری دارند[۴۹].

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۶. سازوکار واکسن درمانی سرطان، مسیرهای عبور واکسن و مهاجرت به سلول‌های ایمنی. آنتی‌ژن‌های بارگذاری شده بر سلول‌های دندرتیک (سلول‌های APC) از طریق لنف آوران (Afferent lymph vessel) به سمت غده لنفاوی جایی که سلول‌های T اولیه مستقر هستند حرکت می‌کنند. سلول‌های T اولیه که در مرحلهٔ بعد، سلول‌های T فعال شده هستند از طریق لنف وابران (Efferent lymph vessel) و جریان خون به سمت سلول‌های توموری حرکت می‌کنند. سلول‌های T فعال شده توسط واکسن، باید به عناصر مضر موجود در ریز محیط تومور غلبه کنند؛ این عناصر مضر عبارت‌اند از سلول‌های سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی (MDSCها و Tregها)، عامل‌های ترشح شده از تومور مانند سیتوکین‌ها و کموکین‌ها و IDO که دارای فعالیت سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی هستند و افزون بر این، کارکرد و مهاجرت سلول‌های T را مختل می‌کنند.

جمع‌بندی

در این مقالهٔ مروری به‌اختصار پیشرفت‌های گذشته در ایمنی‌شناسی و ایمنی درمانی سرطان بررسی شده است و موفقیت‌های اخیر در درمان توسط مهارکننده‌های کنترل نقاط ایمنی و سلول‌های T دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک، که آغاز عصر جدید در ایمنی درمانی سرطان هستند، معرفی شده است. با وجود این موفقیت‌ها، ایمنی درمانی تنها در دستهٔ خاصی از سرطان‌ها عمل می‌کند و تنها بخش کوچکی از بیماران به ایمنی درمانی سرطان پاسخ می‌دهند. توسعهٔ سد کنندهٔ نقاط کنترل ایمنی که انقلابی را در درمان شمار زیادی از سرطان‌ها ایجاد کرده است و سلول‌های T دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک، به اهمیت درک اساس ایمنی‌شناسی سرطان به‌ویژه نقش ریز محیط تومور که دارای خاصیت سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی است و همچنین آنتی‌ژن‌های جدید تومور که بر گسترش سرطان و نتیجهٔ درمان اثر می‌گذارند؛ تأکید می‌کند [۸، ۵۰]. برای مدت زیادی پیشرفت در زمینهٔ ایمنی درمانی بسیار آهسته بود. اما امروزه با وجود شواهد بالینی متعدد برای اثبات مؤثر بودن این روش در بهبودی بیماران مبتلا به سرطان، ایمنی درمانی توانسته است توجه فراوانی را به سوی خود جلب کند. ازجمله پژوهشگران توانسته‌اند با ترکیب روش ایمنی درمانی و شیمی درمانی آثار مثبتی را در درمان سرطان به دست آورند. با این همه، روش‌های ایمنی درمانی به‌تنهایی برای حذف کامل تومور کافی نیستند[۹، ۵۱]. زیرا سیستم پویا و مداوم در حال تغییر ایمنی بدن، موجب می‌شود که تومور بر اساس شدت بدخیمی، بتواند خود را با انواع تغییرات ازجمله تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی پس از یک دورهٔ ایمنی درمانی وفق دهد.

ادامهٔ تلاش‌ها برای افزایش درک ما از ایمنی‌شناسی تومور، در آیندهٔ نزدیک، بصیرت‌های ارزشمندی را در شناسایی درمان‌های مؤثرتر سرطان فراهم خواهد آورد.

Archive of SID
www.SID.ir

References

[1]. Notghi P, Khorrami S, Vazini H, Mordadi A, Hajiahmadi F, Soleimaniasl S, et al. Tumor Immunotherapy, History and Achievements.

[2]. Noori-Daloii MR, ed. Emery's elements of medical genetics. 8thed. Tehran,Iran: Jame-e-negar and Salemi Publication; 2017. [in Persian].

[3]. Noori-Daloii MR, Medical molecular genetics in third millennium. Tehran,Iran: Samer Publication; 2012. [in Persian].

[4]. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. 2015; 125(9):3335-7.

[5]. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. 2006; 26:154.

[6]. Cann SH, Van Netten J, Van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. 2003; 79(938):672-80.

[7]. Parish CR. biology c. Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. 2003;81(2):106-13.

[8]. Noori-Daloii MR, Rahimi-Rad N, Kavoosi S. Immunotherapy Usingengineered T-Cells(Cars): A significant evolution in modern medical biotechnology. 2018. [in Persian]

[9]. Noori-Daloii MR, Rahimi-Rad N, Kavoosi S. Car T-cells: Novel targeted therapies in cancer. 2018. [in Persian]

[10]. Drake CG, Jaffee E, Pardoll D. Mechanisms of immune evasion by tumors. 2006; 90:51-81.

[11]. Chen K, Husain S, Marathe A, Haq M, Sciences H. Molecular Genetics of Cancer. 2018; 2(4):199-208.

[12]. M Candeias S, S Gaipl U. The immune system in cancer prevention, development and therapy. 2016; 16(1):101-7.

[13]. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology: Elsevier Health Sciences; 1994.

[14]. Sharabi A, Ying D, Thomas R, Klatzmann D, George C. Regulatory T cells in the treatment of disease. Nature Reviews Drug Discovery. 2018; 17:823-44.

[15]. Schreiber R, Old L, Smyth M. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. 2011; 331(6024):1565-70.

[16]. Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. 2010; 140(6):883-99.

[17]. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? 2001; 357(9255):539-45.

[18]. Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. 2002; 420(6917):860.

[19]. Desmoulière A, editor Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. 2nd Scar meeting; 2008.

[20]. Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. 2015; 125(9):3347-55.

[21]. Taniguchi K, Wu L, Grivennikov S, De Jong P, Lian I, Yu F, et al. A gp130–Src–YAP module links inflammation to epithelial regeneration. 2015; 519(7541):57.

[22]. Sakr W, Grignon D, Crissman J, Heilbrun L, Cassin B, Pontes J, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. 1994; 8(3):439-43.

[23]. Nelson W, Angelo M. De Marzo and William B. 2003; 349(4):366-81.

[24]. Hussain S, Hofseth L, Harris C. Radical causes of cancer. 2003; 3(4):276.

[25]. Cerutti P, Amstad P. Inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. Eicosanoids and Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Radiation Injury: Springer; 1993. p. 387-90.

[26]. Noori-Daloii MR, Hajifaraj-Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. 2013; 70(11). [in Persian]

[27]. Marvel D, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. 2015; 125(9):3356-64.

[28]. Ugel S, De Sanctis F, Mandruzzato S, Bronte V. Tumor-induced myeloid deviation: when myeloid-derived suppressor cells meet tumor-associated macrophages. 2015; 125(9):3365-76.

[29]. Mundy-Bosse B, Lesinski G, Jaime-Ramirez A, Benninger K, Khan M, Kuppusamy P, et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibition of the IFN response in tumor-bearing mice. 2011.

[30]. Brunet J, Denizot F, Luciani M, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei M, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. 1987; 328(6127):267.

[31]. Walunas T, Lenschow D, Bakker C, Linsley P, Freeman G, Green J, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. 1994; 1(5):405-13.

[32]. Waterhouse P, Penninger J, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee K, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. 1995; 270(5238):985-8.

[33]. Leach D, Krummel M, Allison J. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. 1996; 271(5256):1734-6.

[34]. Buchbinder E, Hodi F. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. 2015; 125(9):3377-83.

[35]. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. 1992; 11(11):3887-95.

[36]. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. 1999; 5(12):1365.

[37]. Freeman G, Long A, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. 2000; 192(7):1027-34.

[38]. Dong H, Strome S, Salomao D, Tamura H, Hirano F, Flies D, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. 2002; 8(8):793.

[39]. Topalian S, Hodi F, Brahmer J, Gettinger S, Smith D, McDermott D, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti–PD-1 antibody in cancer. 2012; 366(26):2443-54.

[40]. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler D. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. 1993; 90(2):720-4.

[41]. Brentjens R, Latouche J, Santos E, Marti F, Gong M, Lyddane C, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. 2003; 9(3):279.

[42]. Kochenderfer J, Wilson W, Janik J, Dudley M, Stetler-Stevenson M, Feldman S, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically-engineered to recognize CD19. 2010:blood-2010-04-281931.

[43]. Kalos M, Levine B, Porter D, Katz S, Grupp S, Bagg A, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. 2011; 3(95):95ra73-95ra73.

www.SID.ir

[44]. Grupp S, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter D, Rheingold S, et al. Chimeric antigen receptor–modified T cells for acute lymphoid leukemia. 2013; 368(16):1509-18.

[45]. Brentjens R, Davila M, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell L, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. 2013; 5(177):177ra38-ra38.

[46]. Melief C, Van Hall T, Arens R, Ossendorp F, VanderBurg S. Therapeutic cancer vaccines. 2015; 125(9):3401-12.

[47]. Schumacher T. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015; 348:69-74.

[48]. Gubin M, Mardis E, Schreiber R. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. J Clin Invest. 2015; 125:3413-21.

[49]. Criscitiello C, Esposito A, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, Minchella I, et al. Immune approaches to the treatment of breast cancer, around the corner? 2014; 16(1):204.

[50]. Eno J. Immunotherapy Through the Years. 2017; 8(7):747.

[51]. Mittendorf E, Singletary S. Breast cancer vaccines. Cancer. 2007; 110:1677-86.

.

Archive of SID

www.SID.ir

Cancer immunotherapy: Use the immune system to fight cancer

Mohammad Reza Noori-Daloii[1*], Zahra Sadr[2]

1. Professor, PhD of Medical Molecular Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. M.Sc. of Human Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background & Objectives Cancer treatment is still one of the main challenges in the field of basic science and clinical science in medicine. Surgery is often the first option in the treatment of cancer, providing the tumor in a way that can be removed. Chemotherapy, radiation therapy, or a combination of both can be used to reduce the tumor in the pre- or post-surgical stage. Hormone therapy, stem cell and bone marrow cell transplantation, and immunotherapy are among other therapeutic approaches. Immunotherapy or the use of the immune system for treatment, after chemotherapy and radiation therapy is one of the most important complementary and effective methods for treating cancer. Immunotherapy such as chemotherapy is systematically done and used to prevent the spread of malignancies, but unlike that only attacks malignant cells and does not effect on normal cells. Cancer, immune therapy with the direct use of immune system components and makes an active immune response such as stimulating the patient's immune system cells and reintroducing these cells to the individual. Indirect stimulation and the use of immune products such as anti-cancer monoclonal antibody to remove tumor antigens is called passive immune therapy.

Results The results from clinical trials confirm the design of combined therapies for cancer treatment, which include a combination of various immune therapies along with chemotherapy or the combination of several therapeutic immunotherapy approaches.

Conclusion The goal of this review article is to concisely review some of the most important recent developments in cancer immunology and immunotherapy, and explain new insights into the mechanisms that underlie cancer immune evasion by which might lead to pathways for identifying novel treatments.

Keywords: cancer immunotherapy, CAR T-cells, inflammation, Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs).

Archive of SID

www.SID.ir