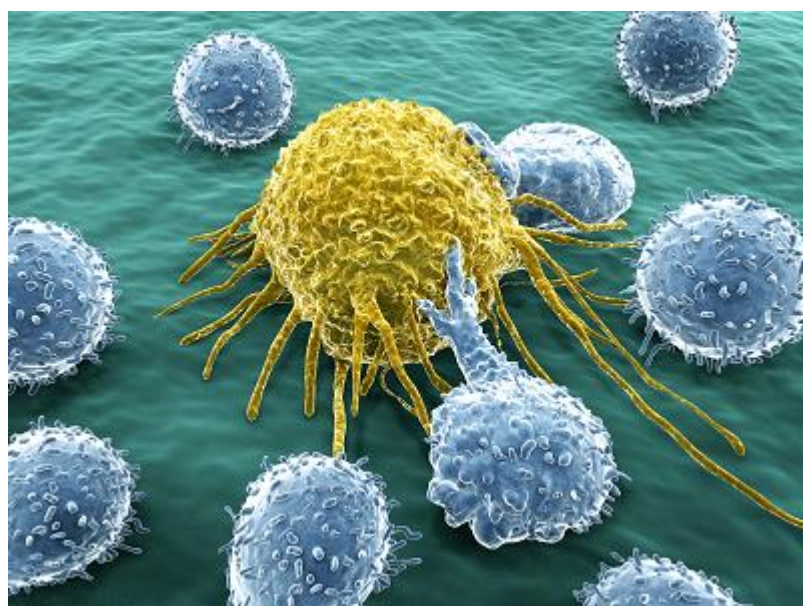




مبحث : TUMOR IMMUNOLOGY

جلسه : بیست و یکم

استاد : دکتر عرفانی

تهیه کنندگان :

1. زهرا حبیبی

2. سید محمد هاشمی نسب

3. سیامک علیزاده

4. علی عسکری



ایمنی شناس

نواپون 98 دندانیوشکی شیراز

1. آشنایی با آنتی ژن های توموری (آنتی ژنهایی که تومور بیان میکند)
2. آشنایی با چگونگی شناسایی و پاسخ به آنتی ژنهای تومورال توسط سیستم ایمنی
3. آشنایی با چگونگی فرار تومور از سیستم ایمنی
4. آشنایی با چگونگی ارائه راهکارهای ایمنی مبتنی بر پاسخ های ایمنی (ایمونوتراپی)

_تومور ها قادر هستند پاسخ های ایمنی اختصاصی را تحریک کنند، به عبارتی سلول های ایمنی اختصاصی علیه تومور ها وارد عمل میشوند (T cell و B cell).

در مطالعات in vitro evidence تومور breast را میبینیم که لنفوسیت های بسیار زیادی اطرافش ارتشاح پیدا کردند (عمدتا Tcell ها و Nk cell و ماکروفاژ ها) همچنین در ملانوما پوست هم قابل مشاهده هستند. نتایج این مطالعات نشان میدهد عمدتا ایمنی اختصاصی وارد عمل می شود.

تجمع لنفوسیت های ایمنی اختصاصی در lymph nodes draining تومور دیده شدند و نشان میدهد که اینها لنفوسیت های اختصاصی تومور هستند.

مطالعات in vivo evidence هم همین نتایج را نشان میدهد.

ابتدا در یک موش بوسيله يك ماده شیمیایی سرطان پوست بوجود آوردند و سپس سلول های توموری را از موش جدا کردند و از این توده توموری single cell تهیه کردند؛ وقتی این single cell ها را به موشی که درمان شده برگردانیم تومور ایجاد نمیشود ولی اگر همین سلول ها را به موش syngeneic (موشی که از نظر ژنتیکی مشابه موش قبلی است ولی تومور نگرفته) به راحتی بیماری ایجاد میکند. اگر از موش اولیه که توموری بود T سل های CD8+ را جدا کرده و به موش دیگر (چه قبل از توموری شدن چه بعد از آن) منتقل کنیم موش توموری نمیشود (حالت اول) و موش درمان میشود (حالت دوم)

در سال 1960 دانشمندی به نام S.Frank Macfarlane Burnet تئوری Immune surveillance of tumor را ارائه داد و به خاطر آن نوبل گرفت.

بر اساس این تئوری (مراقبت ایمنی) یکی از وظایف فیزیولوژیک سیستم ایمنی چرخش در کل بدن میباشد و سیستم ایمنی را بررسی میکند و اگر سلولی transform شود (وارد مرحله سرطانی شدن میشود) قبل از این که به توده ای قابل لمس تبدیل می شود آن را از بین میبرد. (این ویژگی نه فقط برای تومورها بلکه برای هر عامل بیگانه ای اینطوری میشوند، یعنی سلول های ایمنی مرتباً در حال چرخش بین خون و بافت ها و لنف هستند و اگر عامل ببینند آن را نابود میکنند.)

همانطور که گفتیم در مقابله با تومور، ایمنی اختصاصی نقش دارد پس ویژگی های ایمنی اختصاصی هم دارد :

1. specificity

2. memory

3. The key role of lymphocyte

که در مورد سوم اصلی ترین لنفوسیت نوع T میباشد.

با وجود این که ایمنی علیه تومور شکل میگیرد اما این ایمنی در خیلی از مواقع نمی تواند جلو تومور را بگیرد و به همین دلیل در بدن افراد تومور مشاهده میکنیم که دلایلی دارد:

1. بسیاری از تومور ها مکانسیم هایی دارند که کمک میکنند تا از دست سلول های ایمنی فرار کنند.

2. تعدادی از سلول های توموری سلول های خودی هستند و تعدادی متفاوت هستند به همین خاطر چون این سلول ها ویژگی های پایه سلولهای بدن را دارند میتوانند به خوبی سیستم ایمنی را تحریک کنند ولی بسیاری از تومور ها به خاطر ویروس ها به وجود می آیند که این تومور ها پاسخ ایمنی قوی ایجاد میکنند (ایمنولوژیک تر هستند چون انتی ژن ویروس داخل سلول میدهد و بعنوان انتی ژن خارجی سیستم ایمنی را تحریک میکند)

3. یکی دیگر از دلایل رشد خیلی سریع تومورهاست. بعضی از تومور ها بدلیل ماهیتی که دارند سرعت رشد شدیدی دارند.

اگر جزئیات پاسخ های ایمنی علیه تومور و مکانسیم های فراری تومور را بدانیم ممکن است بتوانیم روش های درمانی را ارائه کنیم.

تقسیم بندی انتی ژن های توموری بر 2 اساس انجام میشود :

1. قدیمی

2. کلاسیک

کلاسیک: که انتی ژن های کلاسیک بر دو نوع هستند

نوع اول Tumor specific antigen ها هستند که روی سلول های عادی بدن بیان میشوند. (ممکن است برای یک تومور خاص باشند و یا روی چند تومور باشند ولی در هر صورت روی تومور هستند)

نوع دوم tumor associated antigen هستند که در سلول نرمال بیان میشوند ولی در سلول های توموری ممکن است بیشتر بیان شوند.

که نوع اول (TSA) برای درمان بهتر است، چون هر سلول توموری این نوع آنتی ژن را دارد. آنتی ژن نوع دوم هم برای درمان خوب است ولی نه به اندازه نوع اول.

تقسیم بندی مدرن: اساس این نوع تقسیم بندی وجود یا عدم وجود انتی ژن نیست بلکه بر اساس source of antigen و molecular structure میباشد و از روش های omics یا high trophet مثل proteomics یا روش هایی که انتی ژن های فرد سالم و مریض را مقایسه می کنند.

اولین گروه انتی ژن بر اساس طبقه بندی جدید انهایی هستند که محصولات پروتئینی یا گلیکوپروتئینی آنکوژن ها تومور ساپرسور های جهش یافته هستند هستند مثل Rass mutation یا CML یا P53

سلولی که سرطانی میشود الزاما آنکوژن ها و سایر ساپرسور ها (suppressor) ممکن است در خود محل بیان کننده پروتئین جهش پیدا نکنند گاهی جهش در پروموتور یک آنکوژن اتفاق می افتد که در این صورت ساختار پروتئین تغییر نمیکند چون جهش در پروموتور ژن است ولی میزان بیان آن زیاد میشود؛ مثل HER2/NEU

3. پروتئین یا گلیکوپروتئین هایی هستند که برخلاف tumor suppressor اصلا در tumor genesis نقشی ندارند. مثل انواع مختلف در melanoma

4. آنهایی هستند که در tumor genesis نقش ندارند ولی اصولاً ژن در یک بافت خاموش هستند وقتی بافت سرطانی میشود ژن فعال میشود مثل یکسری آنتی ژن که به طور نرمال در testis بیان میشوند ولی فرد به یکباره سرطان پوست میگیرد و این آنتی ژن مخصوص testis در ملانوما فعال میشود.

5. گروهی که non oncogenic هستند و بیان آن ها over express می شود. (در خود بافت هستند) مثل Tyrosinas یا gp100

6. محصولات خود ویروس هایی هستند که باعث سرطانی شدن سلول ها می شوند.

این در مورد سرطان هایی صادق است که ویروس ها مسبب القای آن هستند مثل انواع cervical carcinams یا papillmavirous یا سرطان خون که با EBV در ارتباط است.

7. آنتی ژن های oncofetal: یکسری آنتی ژن داریم که در فرایند رشد انسان و صرفاً در دوره جنینی بیان میشوند مثل carcino embryonic antigen و بعد از تولد بیان میشوند.

8. آنتی ژن های گلیکولیپیدی و گلیکوپروتئینی که pattern تغییر میکند.

9. آنتی ژن هایی که در سطح سلول های تمایز یافته حضور دارند و وقتی سلول های بافت سرطانی میشوند سریع تکثیر میشوند و سرعت تکثیر آنقدر بالاست که تمایز پیدا نمیکنند.

Main classes of tumor antigens

TABLE 18-1 Tumor Antigens	
Type of Antigen	Examples of Human Tumor Antigens
Products of mutated oncogenes, tumor suppressor genes	Oncogene products: Ras mutations (~10% of human carcinomas), p210 product of Bcr/Abl rearrangements (CML) Tumor suppressor gene products: mutated p53 (present in ~50% of human tumors)
Unmutated but overexpressed products of oncogenes	HER2/Neu (breast and other carcinomas)
Mutated forms of cellular genes not involved in tumorigenesis	Various mutated proteins in melanomas recognized by CTLs
Products of genes that are silent in most normal tissues	Cancer/testis antigens expressed in melanomas and many carcinomas; normally expressed mainly in the testis and placenta
Normal nononcogenic proteins overexpressed in tumor cells	Tyrosinase, gp100, MART in melanomas (normally expressed in melanocytes)

Main classes of tumor antigens

.....

TABLE 18-1 Tumor Antigens	
Type of Antigen	Examples of Human Tumor Antigens
Products of oncogenic viruses	Papillomavirus E6 and E7 proteins (cervical carcinomas) EBNA-1 protein of EBV (EBV-associated lymphomas, nasopharyngeal carcinoma)
Oncofetal antigens	Carcinoembryonic antigen on many tumors, also expressed in liver and other tissues during inflammation α -Fetoprotein
Glycolipids and glycoproteins	GM ₂ , GD ₂ on melanomas
Differentiation antigens normally present in tissue of origin	Prostate-specific antigen in prostate carcinomas CD20 on B cell lymphomas
<i>CML</i> , chronic myelogenous leukemia; <i>CTL</i> , cytotoxic T lymphocyte; <i>EBNA</i> , Epstein-Barr nuclear antigen; <i>EBV</i> , Epstein-Barr virus; <i>MART</i> , melanoma antigen recognized by T cells.	

جدول Main classes of tumor antigen بسیار مهم می باشد.

فرض کنید یک سلول نرمال داریم که پروتئین هایی در سطحش بیان میشوند و MHC ها مسئول گزارش دادن به سیستم ایمنی هستند؛ تا زمانی که آنتی ژن ها توموری شده اند ایمنی آنها را تشخیص میدهد ولی اگر یک جهش اتفاق بیفتد و این سلول به سمت توموری شدن میرود و اسید آمینه تغییر میکند و یک پپتید جدید شکل میگیرد.

Tumor antigens arise by point mutations in self proteins

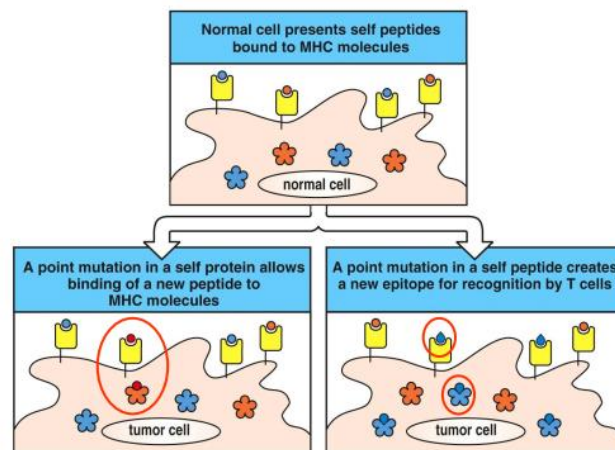


Figure 14-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

دوستان بخش tumor antigen arise by point mutation in self protein را از روی فیلم نگاه کنید.

تا اینجا اموخیم که سلول های توموری آنتی ژن هایی را بیان میکنند که میتوانند در شکاف MHC CLASS 1 در سطح سلول قرار بگیرند. در قسمت دوم این جلسه به سراغ پاسخ های ایمنی که علیه تومور وارد عمل میشوند، میرویم. (این که چه سلول هایی از سیستم ایمنی توانایی از بین بردن سلول های توموری را دارند.)

هم پاسخ ایمنی ذاتی و هم اختصاصی قادر به شناسایی تومور هستند و به حذف آن کمک میکنند.

چالشی که با آن مواجهیم این است که مشخص شود که کدام مکانیسم ها به طور SIGNIFICANTY در حذف تومور دارای نقش هستند. (تشخیص مکانیسم ها برای استفاده در ایمونوتراپی)

مهم ترین سلول های سیستم ایمنی که در حذف تومور دارای نقش هستند لنفوسیت های T هستند که از بین سلول های مختلف این گروه لنفوسیت های T نوع CD8+ (سیتوتوکسیک) نقش اصلی را دارند.

یادآوری: CYTOTOXIC T CELL سلول هایی هستند که آنتی ژن ها را در شکاف MHC CLASS 1 در سطح سلول های بدن شناسایی میکنند)

هر زمان این سلول ها فعال شوند و آنتی ژن را شناسایی کنند، سلول هدف خود را مستقیماً میکشند.

سوال) چگونه cytotoxic T cell آنتی ژن های توموری را شناسایی میکنند؟

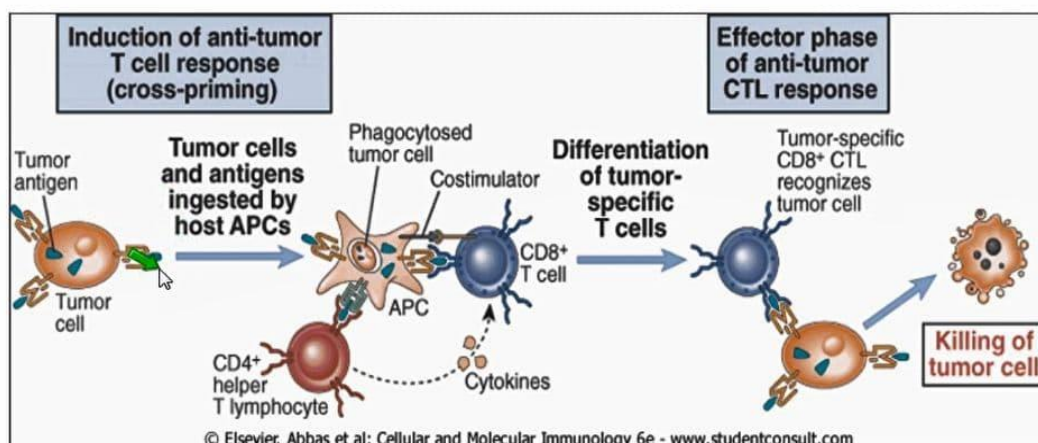
آیا هر زمان یک سلول سیتوتوکسیک یک آنتی ژن را در سطح سلول توموری شناسایی کرد در همان لحظه فعال شده و آن را از بین میبرد؟ پاسخ منفی است چرا که سلول های T و لنفوسیت های B زمانی فعال میشوند که اولاً یک آنتی ژن را در شکاف MHC کلاس 1 یا 2 شناسایی کنند و ثانیاً سیگنال کمک محرک بگیرند (یکی از مهم ترین سیگنال های کمک محرک مولکول B7 است که به مولکولی به نام CD28 در سطح سلول های T متصل می شود)

پس اگر سلول T از نوع CD8 یا همان سیتوتوکسیک آنتی ژنی را در سطح یک سلول توموری شناسایی کرد و این آنتی ژن در شکاف MHC CLASS 1 به آن عرضه شد، سیگنال یک را دریافت میکند اما سلول طبیعی بدن ما که توهمگری شده فاقد BV است (BV فقط در سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن وجود دارد) پس در اینجا سلول T ی CD8 سیگنال 2 را دریافت نمیکند و نمیتواند فعال شود. بعلاوه میدانیم که سلول های NAVIE بدن ما چندان در بافت محیطی گردش نمیکند (بیشتر در بافت های لنفاوی ثانویه و غدد لنفاوی حضور دارند)

پس سلول های T سیتوتوکسیک چگونه فعال می شوند؟

پاسخ به این سوال با کشف پدیده cross_presentation ممکن شد.

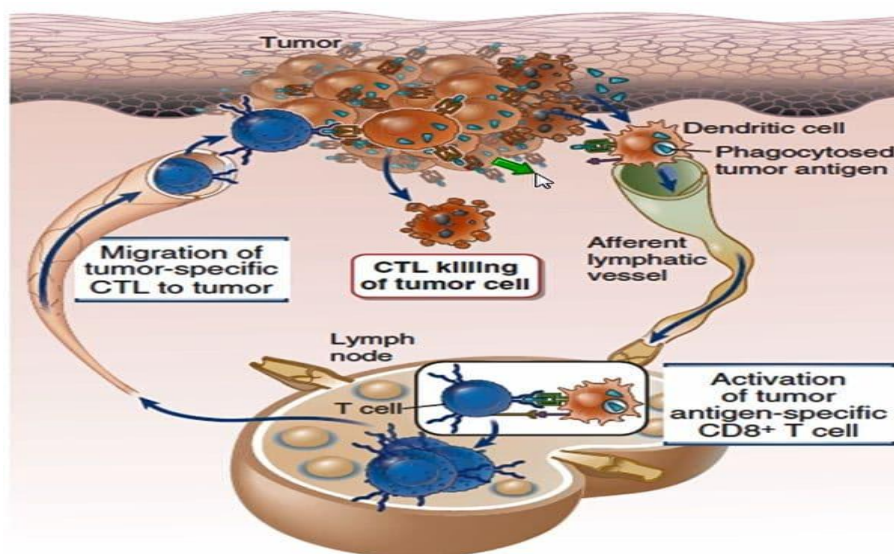
Cross-priming (cross-presentation) mediated by APCs, ex. DCs



با کشف پدیده cross priming مشخص شد که اصولاً فرایند activation سلول های CD8+ علیه تومور توسط سلول های APC ی حرفه ای صورت میگیرد به گونه ای که یک عده از سلول های توموری که در حال تکثیر در بافت هستند شروع به مرگ میکنند. (در بافت های مختلف امکان حضور ماکروفاژ و... وجود دارد) اگر این سلول های توموری در حال مرگ که یک سری سیگنال های مرگ را هم ارسال میکنند که توسط سلول های APC قابل شناسایی است، توسط سلول های APC شناسایی و بلعیده شوند، کل این DYING TUMOR CELL وارد فاگوزوم APC میشود یا گاهی اوقات APOPTOTIC BODY های سلول توموری وارد فاگوزوم می شود و میدانیم که هر گاه آنتی ژنی وارد فاگوزوم شود اولین اتفاقی که می افتد این است که مسیر MHC CLASS 2 را طی می کند و چون در شکاف MHC CLASS 2 بعضی از این آنتی ژن ها عرضه میشود، سلول T HELPER می تواند توسط APC فعال شود. (میدونی چرا؟؟؟ چون MHC CLASS 2 حضور دارد و سلول T HELPER هم آنتی ژن ها را در شکاف MHC CLASS 2 شناسایی میکند پس سیگنال 1 را میگیرد؛ ضمن این که APC به دلیل بلع فعال شده و سیگنال کمک محرک آن افزایش یافته و سلول T HELPER سیگنال 2 را هم دریافت میکند).

تعریف CROSS_PRESENTATION: زمانی که یک APC سلولی درشت را میبلعد، احتمال نشت LEAK آنتی ژن های درون فاگوزوم به سیتوزول بسیار زیاد است، حتی گاهی سلول بلع شده انقدر بزرگ است که دیواره ی فاگوزوم را پاره میکند و کل آنتی ژن ها در سیتوزول رها میشوند و میدانیم که هر آنتی ژنی که درون سیتوزول باشد میتواند در شکاف MHC CLASS 1 هم قرار بگیرد و توسط سلول CD8+ شناسایی شود (هر دو سیگنال را دریافت می کند و فعال می شود) و پس از فعال شدن قادر است tumor cell را از دم تیغ بگذرانند!

در شکل بالا APC، تومور سل در حال مرگ را میبلعد به غدد لنفاوی مهاجرت میکند که در غدد لنفاوی T HELPER و سیتوتوکسیک سل ها حضور دارند و با انجام CROSS presentation (آنتی ژن درون فاگوزوم را هم به MHC CLASS 1 و هم MHC CLASS 2 عرضه میکند) مجدداً به محل تومور باز میگردد که این بار با وجود تومور سل و همان آنتی ژن در شکاف MHC CLASS 1 و CTL فعال شده تنها کافیتست که آنتی ژن های توموری را شناسایی کند و محتوای گرانولی خود را (پرفورین و انزیم) روی تومور سل ریخته و آن را از بین ببرد.



دومین گروه از سلول های T که در مقابله با سلول های توموری نقش کلیدی دارند سلول های T HELPER هستند (CD4+) که نحوه فعال شدن آنها چندی قبل بررسی شد.

1. این سلول ها با فعال شدن می توانند سیتوکین تولید کنند و به فعال شدن CTL NAIVE ها کمک کند (تبدیل آنها به CTLs افکتور و مموری)

2. خود این سلول ها نیز میتوانند به سلول های مموری و افکتور T HELPER تبدیل شوند (مثلا در صورت ایجاد T HELPER تیپ 1 و مهاجرت این سلول ها به ناحیه تومور TNG و IFN γ تولید می شوند که این دو ماده تولید شده توسط T helper های تیپ 1 بشدت بیان MHC CLASS 1 و عرضه انتی ژن های توموری در سطح سلول های توموری را افزایش میدهند. (افزایش حساسیت نسبت به لیز توسط CTL ها)

3. از طرف دیگر سلول های T HELPER بخصوص تیپ 1 با تولید اینترفرون گاما (IFN γ) ماکروفاژ ها را فعال میکنند که این سلول ها قادرند به راحتی تومور سل ها را بکشند.

4. از بین T HELPER های گوناگون تیپ 1 و 2 و 17 مهم ترین آنها تیپ 1 هست فعال کردن NK CELL و ماکروفاژ و CTLs با تولید TNF و IFN γ

و توجه شود که مهمترین سلول T در مبارزه با سلول های سرطانی CTL است

ایمنی هومورال :

1. تحقیقات IN VITRO نشان داده اند که انتی بادی ها نیز نقش ضد توموری دارند و میتوانند به انتی ژن های توموری متصل شوند، اما مطالعات in vivo نقش بسیار عمده ی انتی بادی ها را نشان نمیدهد انتی بادی ها میتوانند باعث مرگ سلول های توموری بشوند اما نقش آنها به اندازه ی ایمنی سلولی مهم نیست.

2. مشخص شده است که انتی بادی هایی که به صورت درمانی تولید شده اند با چسبیدن به انتی ژن های سطح تومور با فراخوانی سلول های ماکروفاژ و Nk (سلول هایی که برای دم انتی بادی گیرنده دارند) باعث مرگ سلول هدف میشوند.

3. نقش دیگر انتی بادی ها در ایمنی علیه تومور این است که ممکن است انتی بادی ها با اتصال به یک سری از مولکول هایی که تومور ها از ان ها برای متاستاز استفاده میکنند، باعث جلوگیری و یا کند کردن روند متاستاز شوند. (اصولا متاستاز تومور از طریق اتصالات adhesion مولکولی صورت میگیرد).

4. انتی بادی ها با جلوگیری از فعالیت oncogen virus ها و خنثی کردن آنها مانع از الوده شدن بدن ما به ویروس میشوند. (کاهش الودگی ویروسی بدن موجب کاهش سرطان های ویروسی می شود)

تا اینجا در مورد ایمنی اختصاصی ضد تومور صحبت شد اما باید توجه کرد که ایمنی ذاتی نیز در مبارزه با تومور ها نقش به سزایی دارد:

یکی از مهمترین و قوی ترین سلول های ایمنی ذاتی ضد تومور، سلولی است به نام سلول ذاتا قاتل یا کشنده طبیعی

فعال شدن Nk cell اصولا این سلول ها دو نوع گیرنده دارند : یک Activator دو inhibitor

تفاوت این رستپور ها در این است که اولی در دم سیتوپلاسمی خود activating motif را دارند و دومی inhibitory motif دارد

رستورهای inhibitory سلول های Nk به MHC CLASS 1 سطح سلول های بدن متصل میشود که به محض شناسایی سیگنالی مهاری را به داخل سلول میدهند.

اگر به میزان کافی MHC CLASS 1 در سطح سلول ها وجود داشته باشد انقدر سیگنال منفی که به سلول میرسد قوی است که بالانس را به هم میریزد (به نفع سیگنال مهاری) و جلوی فعال شدن NK را میگیرد اما به محض توموری شدن یک سلول (STRESSED CELL) یک سری ACTIVATING LIGAND در سطح آن قرار میگیرد مثل شاپرون ها و....و بیان انها افزایش میابد. از طرف دیگر TUMOR CELL برای اینکه از CTL فرار کند بیان MHC CLASS 1 را پایین می آورد اما از طرف دیگر به محض کاهش بیان MHC CLASS1، اثر مهاری MHC کلاس های سطح سلول از روی گیرنده های برداشته میشود.

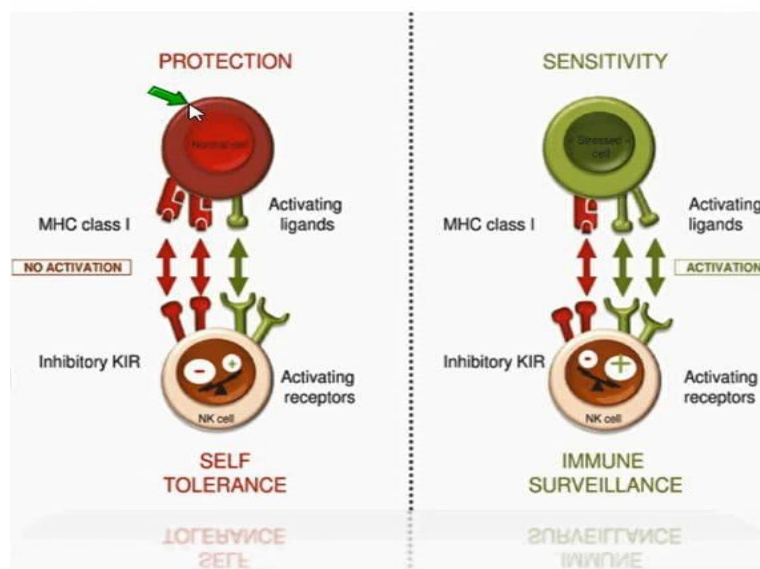
توجه: به همین دلیل که NK هر سلولی را که MHC CLASS1 ان کاهش پیدا کرده میکشد به آن NATURAL KILLER میگویند.
فعال شدن NK:

1. کاهش بیان MHC CLASS 1

2. افزایش بیان مولکول های استرسی مثل MIC_A و MIC_B و ULB

3. یک سلول الوده به ویروس که در سطح آن انتی بادی ضد انتی ژن های ضد توموری وجود داشته باشد و COAT شده باشند.

4. افزودن IL_2 به NK ها (اینترلوکین 2 سال ها درایمنو ترایی تومور مورد استفاده قرار گرفته است.



ماکروفاژ:

گروه دوم سلول های ایمنی ذاتی که در مورد آنها صحبت می کنیم ماکروفاژ ها هستند.

ماکروفاژها ممکن است از طریق مسیر کلاسیک و تحت تاثیر اینترفرون گاما فعال شوند که به آنها ماکروفاژ های M1 گفته می شود.

از طرفی دیگر ماکروفاژهای M1 تولیدکننده ی مقدار زیادی اینترفرون گاما هستند. (به عبارت دیگر اینترفرون گامای تولید شده از سلولهای T cell باعث فعال سازی ماکروفاژ های M1 شده و خود این ماکروفاژها توسط یک فرایند لوپ فیدبکی مقدار زیادی اینترفرون گاما تولید می کنند.)

نکته:مهم ترین سلول ها در فعال سازی ماکروفاژهای M1، سلول های T کمک کننده، به ویژه از نوع Th1 می باشند.

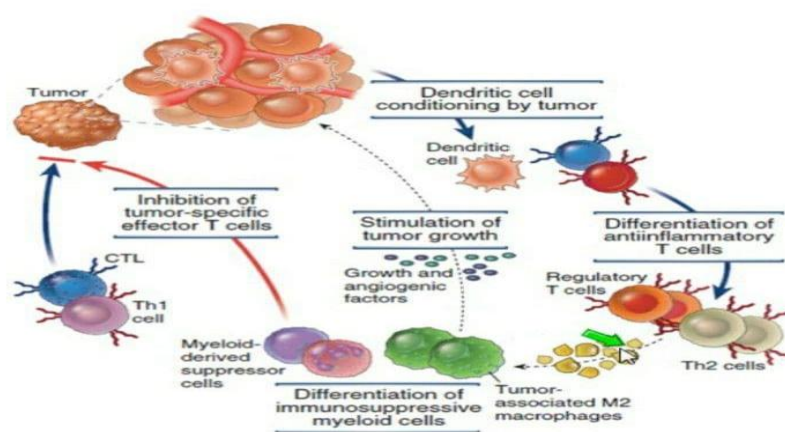
مکانیسم فعال سازی ماکروفاژهای M1:

این ماکروفاژها از طریق TLR:toll like receptor خود می توانند مواد تولید شده در طی استرس سلولی را شناسایی کنند، که این مواد همان damage associated molecular patterns هستند و از طرفی هم از طریق IFN γ تولیدی توسط Th1 فعال می شوند و از طریق تولید NO سلول های هدف خود را میکشند.

دسته دوم ماکروفاژها در محیط های ضد التهابی و در حضور IL13 و IL10 و IL4 تولید می شوند که به آن ها ماکروفاژهای M2 گفته می شود. این ماکروفاژها برخلاف ماکروفاژهای M1 نمی توانند IFN γ تولید کنند ولی در عوض با تولید یک سری فاکتور ها مثل VEGF که همان vascular endothelial growth factor و TGF β که همان transforming growth factor B است همان فاکتور های رگ زایی هستند، به رگ زایی تومور کمک می کنند.

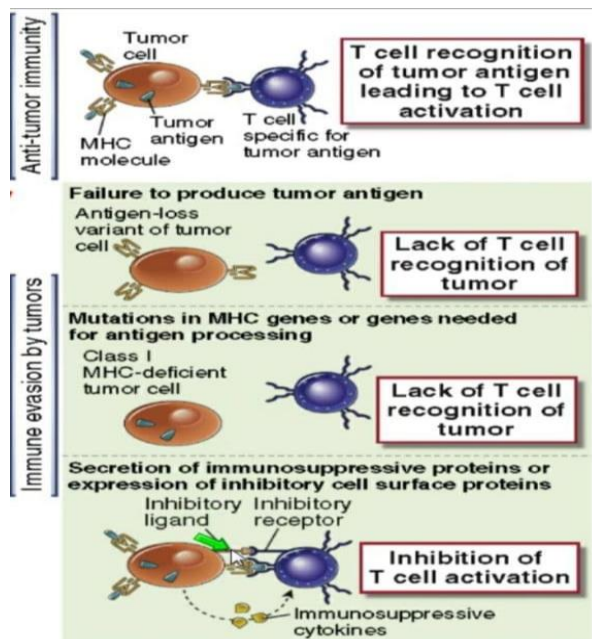
در واقع ماکروفاژ های M2 زمانی تولید می شوند که در جایی از بدن نیاز به ترمیم وجود داشته باشد.

پس ماکروفاژهای M2 از طریق رگ زایی و از طریق تولید TGF β که مهار کننده ی پاسخ های ایمنی و Tcell هاست، به رشد تومور کمک می کنند.



اگر محیط تومور از طریق تولید TGFB به سمت محیط ضد التهابی برود، ماکروفاژهای تیپ M2 و Th2 و regulatory Tcell تولید میشوند که همگی به رشد تومور کمک می کنند و باعث مهار CTL و Th1 (که مهار کننده تومور هستند) می شوند.

سوال: چرا با وجود این همه سلول ایمنی باهوش ضد تومور، باز هم سلول های توموری گاهی از بین نمی روند؟ چرا سلول های تومورال در سطح ترانسفورم اولیه از بین نمی روند؟



یکی از دلایل این موضوع، مکانیسم های immune evasion by tumors می باشد.

1. سلول های توموری به مرور زمان یاد می گیرند که آنتی ژن توموری کمتری تولید کنند و به عبارتی antigen loss در توده ی توموری اتفاق می افتد پس در نتیجه CTL ها نمی توانند به راحتی فعال شوند.

2. سلول های توموری بیان MHC1 یا ژن هایی که در عرضه آنتی ژن در سطح MHC نقش دارند را کاهش می دهند، مثل s2 میکروگلوبولین و آنزیم های موثر در تولید چپرون های تولید کننده MHC1

سوال: آیا سلول های توموری هوشمند هستند که بتوانند بیان ژن های توموری را کاهش دهند ؟

سلول های توموری روزانه چندین بار تقسیم می شوند و سلول های مادری به سلول های دختری تبدیل می شوند. در طی این تقسیمات هر سلول جدیدی که ایجاد می شود دچار یک جهش جدید می باشد. در این بین ممکن است سلولی ایجاد شود که نوعی آنتی ژن توموری مثلا آنتی ژن X را تولید نکند. در این صورت سلول های مجاور آن که قادر به تولید آنتی ژن X هستند توسط سیستم ایمنی به مرور زمان از بین می روند و این سلول جدید دچار ارجعیت رشد می شوند و من بعد سلول های دختری تولید شده نرمال از این سلول، همگی بیان آنتی ژن X را خاموش خواهند کرد در این صورت می گویند سلول های توموری بیان آنتی ژن های توموری خود را خاموش کرده است.

در مورد MHC هم دقیقا این روال وجود دارد و ممکن است سلولی تولید شود که بیان MHC را خاموش کند و به مرور زمان به سلول غالب مجموعه توموری تبدیل شود و سلول های Tcell و CTL و گاهی حتی NK Cell ها قادر به تشخیص تومور نباشند.

3. مکانیسم های فعال: خیلی از تومور ها در سطح خودشان مولکول های مهارتی را تولید می کنند.

الف) PD1 یک مولکول مهارى در سطح سلول هاى T مثل CTL مى باشد و ليگاند آن PDL1 مى باشد. وقتى سلول T بيش از حد اکتیو شود، مولکول هاى مهارى در سطح آن قرار مى گیرند تا جلوى activation بيش از حد آن را بگيرند که يکى از اين مولکول هاى مهارى همان PDL1 مى باشد.

تومور سل ها مقدار زيادى PDL1 بيان مى کنند که به PDL1 سطح سلول T متصل شده و با ايجاد يک سيگنال مهارى خيلى قوى مانع ترشح گرانزيم سلول T در سطح سلول تومورى مى شود و در نتيجه سيستم ايمنى مهار مى شود.

ب) از طرفى ديگر برخى سلول هاى تومورال مولکول هاى مهارى TGF β را توليد مى کنند که ميزان regulatory T cell ها را در اطراف تومور افزايش مى دهد.

پ) بعضى از تومور سل ها کموکاين هاى را توليد مى کنند که regulatory cell ها داراى آن کموکاين ها هستند.

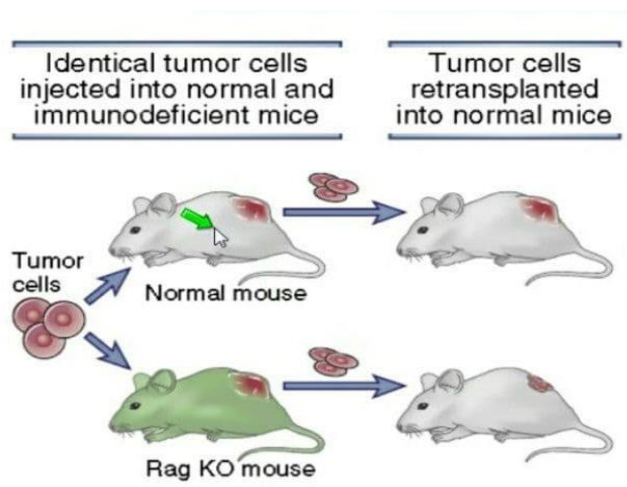
بنابراين با پيشرفت تومور در بدن بيمار، تجمع regulatory cell ها در اطراف تومور افزايش مى يابد و با مولکول هاى مهارى خود باعث مهار CTL ها مى شوند.

دقت کنید که هر چقدر سلول تومورى پيشرفت مى کند، محيط تومورى به سمت محيط ضدالتهابى پيش ميرود که در آن ميزان regulatory cell ها و TGF β و M2 بسيار بالاست. حتى تومور در اين حالت و در محيط مى تواند myeloid _derived suppressor cells يا MDSC ها را به محيط فرا بخواند.

آزمایش: آزمایشی را بیان کنید که نشانگر tumor immunoediting باشد؟

مقدارى سلول تومورى را به يک موش سالم نورمال و مقدارى هم به يک موش rag ko (بدون T cell و B cell) ميزنيم.

در هر دو موش تومور ايجاد ميشود پس از مدتى تومور ايجاد شده در موش نورال را از بدن او خارج کرده و به يک موش نورمال ديگر ميزنيم و همچنين اين کار را براى موش rag ko هم انجام مى دهيم و تومور را خارج کرده و به بدن يک موش نورمال ميزنيم. پس از مدتى مشاهده مى کنيم در موشى که تومور نورمال را از موش دريافت کرده تومور قوى ترى نسبت به موشى که تومور را از موش rag ko دريافت کرده ايجاد شده است.



این آزمایش نشان می‌دهد که خود سلول‌های ایمنی به قوی‌تر شدن و ماهر شدن سلول‌های تومور کمک می‌کنند به همین دلیل امروزه از اصطلاح tumor immunoediting به جای اصطلاح immuno surveillance استفاده می‌شود و به عبارتی دیگر امروزه می‌گویند. Immuno surveillance بخشی از immunoediting می‌باشد.

مراحل immunoediting :

1. مرحله حذف = immunosurveillance = elimination

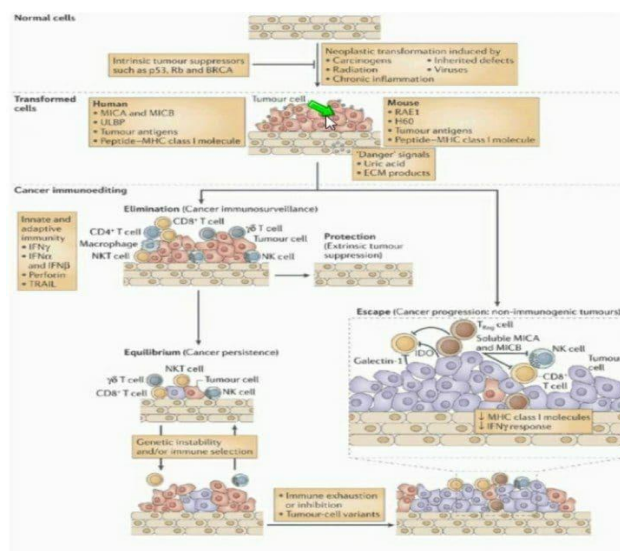
در این مرحله سیستم ایمنی بدن کوچک‌ترین ترانسفورم را تشخیص داده و به آن حمله می‌کند. این حمله توسط سلول‌های ایمنی TCD4 و TCD8 و $\gamma\delta$ TCELL و NK CELL و NK TCELL و ماکروفاژ انجام می‌گیرد تا سلول‌های ترانسفورم یافته را از بین ببرد.

2. مرحله cancer persistance = equilibrium

این مرحله همانطور که از نامش پیداست، مرحله جنگ برابر بین سیستم ایمنی بدن و سلول‌های تومورال می‌باشد یعنی سلول‌های توموری سعی می‌کند تقسیم شود و بدن سعی می‌کند آن را از بین ببرد.

3. مرحله فرار = evasion = escape

در این مرحله سلول‌های توموری خودش را با شرایط بدن میزبان آپدیت کرده و راه‌های فرار از سیستم ایمنی را به خوبی یاد گرفته است؛ مثل میزان پایین MHC CLASS1 و میزان پایین پاسخ $\gamma\delta$ IFN یا تولیدIDO برای فراخوانی T regulatory cell به محل. در این مرحله evasion به قدری شدید شده که باید روش‌های درمانی و جراحی وارد عمل شوند.



سوال: چگونه می‌توان سیستم ایمنی فرد سرطانی را تقویت کرد؟

مطالعات نشان داده‌اند که خون افراد سرطانی پر از سلول‌های regulatory tcell می‌باشد و با مطالعه‌ای که بر روی سرطان ریه انجام شده، نشان داد که در مرحله ورود تومور از stage 3 به stage 4 میزان سلول‌های regulatory Tcell ها در بدن فرد بسیار افزایش می‌یابد. از طرفی سلول‌های T و سلول‌های NK فرد سرطانی خسته هستند و توانایی مبارزه با تومور سرطانی را ندارند و سیستم ایمنی به خاطر evasion تومور، توانایی مبارزه را از دست داده است.

ایمونوتراپی :

به مکانیسم هایی که در آن ها دست کاری سیستم ایمنی یا اذاجزای سیستم ایمنی برای از بین بردن و درمان تومور استفاده می شوند، ایمونوتراپی گفته می شود.

بعد از جراحی و شیمی درمانی و رادیوتراپی بازوی چهارم درمان سرطانهای مختلف ایمونوتراپی می باشد.

اولین درمانهای ایمونوتراپی برمی گردد به زمانی که از BCG و توکسین باکتری ها استفاده می کردند که در این روش ایمنی سلولی تقویت می شد و مقداری هم به ایمنی تومور کمک می کرد.

بعد از آن، آنتی بادی هایی مثل آنتی بادی ضد CTLA4 تولید شدند که CTL بیماران را بلاک می کردند.

پس ایمونوسل تراپی انجام گرفت که در این روش DC ها را از بدن بیمار خارج می کنند و آنها را تقویت می کنند و دوباره به بدن بیمار برمی گردانند.

: Cancer immune therapy

الف. انجام ایمونوتراپی فعال

یعنی کاری بکنیم که پاسخ فعال میزبان به تومور تقویت شود؛ مثل تخلیص آنتی ژنهای توموری به دست آمده در طی جراحی یک تومور و سپس وارد کردن آن به بدن میزبان در طی فرایند واکسیناسیون که این کار را میتوان توسط adjuvant ها انجام داد. (هدف از همراهی ادجانت با آنتی ژن های توموری، حصول اطمینان از پاسخ ایمنی میزبان می باشد)

از طرفی دیگر می توان کل موتور خارج شده از بدن را کشت و دوباره به بدن میزبان برگرداند و یا می توان DC ها را خارج کرد و بعد از تقویت کردنشان دوباره به بدن میزبان برگرداند.

ب. بلاک مسیر مهاري يا blocking inhibiting pathway

سلول های T و NK یک سری مولکول مهاري بیان می کند مثل PD1 و سلول های تومور هم PDL1 را بیان می کند.

در این روش علیه مولکول مهاري بیماران آنتی بادی تولید میکنیم مثل آنتی بادی علیه CTLA4 و علیه PD1 و PDL1 سپس این آنتی بادی ها را به عنوان آنتی بادی مهاري درمانی به بیمار می دهیم.

نکته : به مولکول های PD1 و PDL1 و CTL4 مولکول های مهاري immune check point می گویند .

امروزه از آنتی بادی CTLA4 برای درمان ملانوما و سرطان کلیه استفاده می شوند .

در سال 2017 هم داروی آنتی بادی ضد PDL1 توسط FDA تایید شد و امروزه هم کاربرد دارد.

انواع روش های واکسیناسیون :

1.killed tumor vaccine

2.Purified tumor antigens

3.professional APC _based vaccine

cytokine and costimulator enhanced vaccine.4

DNA vaccine .5

Viral vectors .6

ج. Augmentation of host immunity to tumors with cytokines:

روشی برای تقویت پاسخ ایمنی بیمار، استفاده از سایتوکاین ها می باشد.

که $IFN\gamma$ و $IFN\alpha$ و TFN میتواند در تقویت پاسخ ایمنی ضد تومور استفاده شوند. البته خیلی از این ها به عنوان درمان کمکی و ادجوانت استفاده می شوند.

4.Non-specific stimulation of the immune sys

همان روش های قدیمی است که در آن فرم کشته شده ی BCG (باسیل کالمنت گوین) را به بیماران می دهند.

انواعی از روش های افزایش ایمنوژنسیته در برابر تومور :

در بعضی مطالعات و کتور های حاوی B7 (costimulator molecules) تولید کرده و به بیمار می دهند. و کتور بعد از تولید و ورود به بدن روی سلول های سرطانی قرار می گیرند. سلول های سرطانی که MHC1 داشتند، اکنون دارای B7 هم می شوند؛ یعنی هر دو سیگنال ۱ و ۲ را اکنون دارا هستند، پس CTL را فعال می کنند.

علاوه بر مولکول B7 میتوان از Gm_csf و IL2 هم استفاده کرد.

مثلا GM-CSF باعث تکثیر DC ها می شود که DC ها بهتر می توانند تومور را ببلعند.

ایمونو سل تراپی شاخه ای جدید از علم ایمنولوژی است و بخشی از آن DC vaccine می باشد که همان طور که قبلا هم گفته شد در این روش DC بیمار را میگیرند و بعد آنتی ژن های توموری را در آن loud می کنند و در محیط کشت تقویت می کنند و DC ای تولید می شود که سرشار از آنتی ژن های توموری است، اکنون DC را به بدن بیمار برمی گردانند و می توانند باعث فعال شدن T cell های بدن بیمار شوند.

واکسنی که امروزه برای درمان سرطان پروستات کاربرد دارد، واکسن پرو ونچ (PRO VENCH) می باشد که یکی از واکسن های مبتنی بر سلول می باشد که در آن DC های بیمار را از خون می گیرند و در محیط کشت، آنتی ژن های تومور پروستات را روی آن loud می کنند و APC فعال شده را به بدن بیمار می گردانند.

۱ passive immunotherapy :

در این روش خود سلول T فعال شده و یا NK فعال شده و یا آنتی بادی ها را به بدن بیمار ب می گردانیم که سلول توموری را بکشند. آنتی بادی ها در این مرحله باید بروند و تومور را بکشند نه این که CTLA 4 را بلاک کنند.

همانطور که مشخص است. در این روش سیستم ایمنی بدن میزبان تحریک نمی شود بلکه فقط اجزای آماده ی ایمنی وارد بدن می شوند.

یکی دیگر از روش ها در ایمنوتراپی غیرفعال، برگرداندن TCELL فعال به بدن بیمار می باشد.

روش دیگر جدید:

CAR T cell (chimeric antigen receptors) :

ابتدا باید بدانیم رسپتور car چیست؟ این رسپتور chimeric می باشد، یعنی یک طرف آن آنتی بادی و یک طرف دیگر آن TCR می باشد.

دانشمندان می دانستند که T cell ها برای شناسایی آنتی ژن، باید آنتی ژن ها را در شکاف MHC داشته باشند، برای این که این نیاز به MHC مرتفع شود و اگر درمانی طراحی شد، در فردی که آلل MHC را نداشت هم، اثر کند به عبارتی دیگر درمان ما وابسته به MHC نباشد؛ با مهندسی ژنتیک رسپتوری تولید کردند که سر بیرونی آن، قسمت fab آنتی بادی (قسمتی که به آنتی ژن متصل می شود و بدون MHC می تواند آنتی ژن ها را شناسایی کند) و دُم آن لیگاند مولکول cd28 co_stimulator (motif Cd28) را گذاشتند که این مولکول ها، داخل سلول T سیگنال دهی می کنند و آن را فعال می کنند.

حال اگر سلول های T را از بیماری جدا کنیم و در محیط کشت، رسپتور CAR را وارد آن کنیم و بعد آن را تکثیر کنیم با تعداد زیادی CAR T cell تولید می شوند که می توانند آنتی ژن ها را بدون نیاز به MHC در سطح سلول T شناسایی کنند سپس آن را وارد بدن بیمار می کنیم تا سلول های توموری را از بین ببرد.

از این روش امروزه برای دو نوع از سرطان های خون استفاده می شود.

دانشمندان بعداً متوجه شدند که سلول های CAR را می توانند روی سلول های NK هم سوار کنند.

امروزه هم در همکاری مشترک ایران و آلمان سلول NK CAR را می خواهند بسازند که سلول های توموری سرطان سینه را از بین ببرد.

همانطور که گفتیم در نوع دوم ایمنوترابی غیر فعال هم، آنتی بادی تولید می شود و سپس به درون بدن فرستاده می شود که بتواند سلول ها از بین ببرد.

اگر Ab به سلول توموری بچسبد ADCC، می کند.

گاه ها Ab را به توکسین وصل می کنند که بعد از ورود به بدن، توکسین می تواند سلول توموری را از بین ببرد.

گاهی اوقات هم Ab را به رادیوایزوتوپ وصل می کنند که بعد از ورود به بدن سلول توموری را از بین می برد.

همه ی این ها از انواع target cell therapy هستند و دقیقاً می توان مکان هدف را، target قرار داد.

معروف ترین Ab استفاده شده در درمان سرطان سینه، HER 2 می باشد.

انواعی از Ab ها :

1. HER2/NEU (EGF receptor, oncogene). 2. CD20 (B cell marker)

3. CD52 (lymphocyte marker). 4. Carcino embryonic antigene.

5. CA_125 (tumor marker). 6. CD3 ganglio side (tumor antigene).