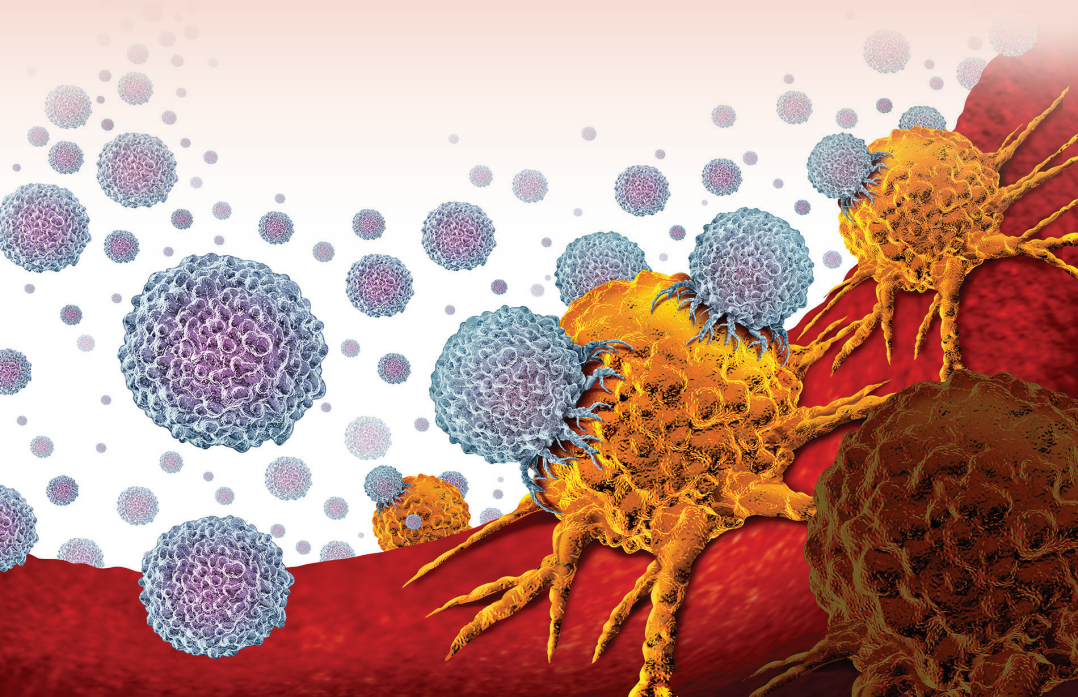


ایمونوتراپی نسل جدید درمان سرطان

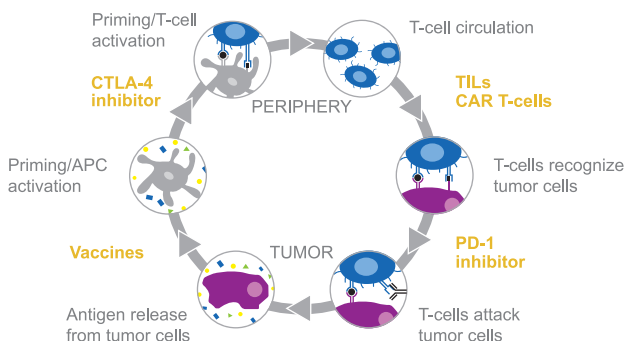
تألیف: دکتر علی عدیلی
متخصص کلینیکال آنکولوژی



مقدمه

در دهه گذشته، ایمنی درمانی چشم‌انداز درمان سرطان را برای سرطان‌های پیشرفته متحول کرده است. توالی‌یابی نسل جدید (NGS) در تحقیقات سرطان و ایمنی‌شناسی کارایی قابل توجهی نشان داده و به توسعه ایمنی درمانی‌های فردی کمک کرده است. NGS با قابلیت پردازش بالا به طور قابل توجهی دانش ما را از ژنوم سرطان و مکانیسم‌های سلولی پیچیده‌ای که در پیشرفت تومور و متاستاز دخالت دارند، بهبود بخشیده است. روش‌های جاری تحلیل تومور به طور موثری اپیتوپ‌های جدید یا نوآنتی‌ژن‌هایی را نشان می‌دهند که هدف‌های بالقوه‌ای برای سیستم ایمنی هستند. توالی‌یابی همچنین می‌تواند برای بررسی رپرتوار ایمنی به عنوان یک مانیتور حساس و بلادرنگ از گسترش و انقباض کلنی‌های سلولی در پاسخ به پیشرفت تومور یا درمان استفاده شود.

سیستم ایمنی دارای توانایی ذاتی برای شناسایی آنتی‌ژن‌های خاص تومور و حفاظت از میزبان در برابر پیشرفت سرطان از طریق فعال‌سازی پاسخ T-Cell علیه این آنتی‌ژن‌ها است. بنابراین، سرطان تنها زمانی پایدار می‌شود که سلول تومور قادر به اجتناب از پاسخ ایمنی میزبان باشد. از آنجا که اجتناب ایمنی یک نشانه بارز سرطان است، تحقیقات گسترده‌ای بر روی درک تعاملات پیچیده بین تومورها و سیستم ایمنی متمرکز شده است. این تحقیقات می‌تواند به استراتژی‌های بهبود یافته‌ای برای درمان سرطان منجر شود. با هدایت اطلاعات جدیدی که روش‌های ژنومیک فراهم می‌کنند. دستکاری در پاسخ ایمنی باعث ایجاد درمان‌های نوید بخشی شده است که توانایی سیستم ایمنی برای هدف‌گیری سرطان را تقویت کرده یا توانایی تومورها برای اجتناب از پاسخ طبیعی ایمنی را محدود می‌کند. پیشرفت‌های بیشتر در فناوری NGS دانش ما را درباره مسیرهای پیچیده‌ای که پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند افزایش داده و روش‌های بهبود یافته‌ای را برای شناسایی تومورهایی که نامزدهای مناسب برای درمان‌های ایمنی‌شناسی خاص هستند فراهم کرده است.



شکل ۱: هدف گذاری ایمنی توسط TCell در درمان سرطان

چندین مرحله برای برقراری پاسخ ایمنی موفق لازم است که می تواند با ایمنی درمانی تقویت شود. آنتی ژن های خاص تومور از سلول های تومور مرده آزاد می شوند. نئو آنتی ژن های شناخته شده توسط سلول های ارائه دهنده آنتی ژن (APC) به T-Cell ها ارائه می شوند که وقتی از نقاط کنترل ایمنی عبور کنند فعال می شوند. T-Cell های فعال شده در خون تا نفوذ تومور در گردش هستند. هنگامی که شناسایی تومور اتفاق می افتد، باید نقاط کنترلی بیشتری پیش از برقراری پاسخ T-Cell سیستمیک بیان شوند.

رویکردهای ایمنی درمانی در درمان سرطان:

ایمنی درمانی های کنونی به هدف گذاری تومورها با استفاده از سیستم ایمنی میزبان به ویژه ایمنی T-Cell، متمرکز شده اند. روش هایی که در کلینیک استفاده می شوند شامل: ایمنی مدولاتورها، مانند مهارکننده های نقطه ایمنی، درمان های سلول اکتسابی که سلول های ایمنی هدف گیری تومور را به بدن معرفی می کنند و واکسن های سرطان که ممکن است فعالیت پیشگیرانه یا درمانی در برابر سرطان های خاص داشته باشند، هستند.

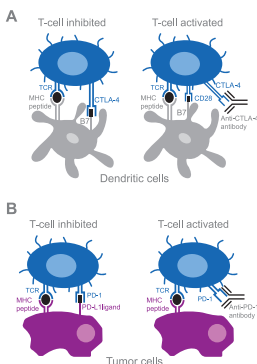
مهارکننده های نقاط کنترلی ایمنی:

نقاط کنترلی ایمنی، تنظیم کننده های منفی فعال سازی T-Cell هستند و به طور مکرر توسط سلول های توموری برای اجتناب از نظارت ایمنی مورد سوء استفاده قرار می گیرند. دستکاری این نقاط کنترلی به ویژه ۴-CTLA، ۱-PD، ۱-PDL در محیط کلینیکی نوید بخش بزرگی بوده است. در سال ۲۰۱۱، FDA یک پادتن مونوکلونال علیه ۴-CTLA (ایپیلوماب) را برای استفاده در ملانوم متاستاتیک تأیید کرد. دو آنتی بادی ضد ۱-PD (پمبرولیزوماب و نیولوماب) که در سال ۲۰۱۴ تأیید شدند، اکنون به استاندارد مراقبت برای چندین سرطان پیشرفته تبدیل شده اند، در حالیکه داروهای مهار کننده بیشتری هم اکنون در حال توسعه هستند.

با موفقیت مهار کننده‌های نقاط کنترلی، شناسایی و توصیف عواملی که پیش بینی کننده پاسخ به این درمان‌ها هستند به اولویت اول تبدیل شده است. اثربخشی این داروهای جدید در بخشی به سطح ایمونوژنسیته هر تومور بستگی دارد. بیان واسطه‌های نقاط کنترلی فردی همیشه به پاسخ‌های بالینی مثبت مربوط نمی‌شود. با این حال، بار جهشی تومور ممکن است پاسخ به مهار کننده‌های نقاط کنترلی خاص را تعیین کند. قدرت پیش بینی بار مثبتی تومور (TMB) می‌تواند به هنگام ترکیب با اطلاعات مربوط به منظر جهشی توسعه تقویت شود. برای مثال TMB، و پروفایل بیان ژن T-Cell با هم به طور مؤثری نامزدهای درمان پمپرولیزوماب را شناسایی می‌کنند

همچنین یک مطالعه گزارش داده است که نوع و تنوع آنتی ژن کلاس I (HLA) همراه با داده‌های TMB پاسخ به مهارکنندگی نقاط کنترلی را به طور دقیق پیش بینی کرده است

پروفایل سازی مولکولی با استفاده از روش‌های NGS برای توصیف پروفایل‌های نشانگر زیستی که نشان دهنده تطابق خوب برای رژیم‌های درمان خاص است پیاده سازی شده است



مهار نقطه کنترلی ایمنی برای درمان سرطان

مکانیزم‌های طبیعی وابسته به اتصال یگانه‌ها به گیرنده‌های PD-1 و CTLA-4 وجود دارد که پاسخ T-Cell را سرکوب می‌کند. آنتی بادی‌های مونوکلونال به این گیرنده‌ها نتایج بالینی مثبتی را نشان داده‌اند (A) فعال سازی T-Cell توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن نیاز به اتصال یگانه کمک کننده BY دارد. اتصال BY توسط گیرنده F-CTLA، تحریک را مهار می‌کند، در حالی که بلوک کردن F-CTLA با یک آنتی بادی، تحریک را مساعد می‌کند

(B) شناسایی لیگاند خاص تومور برای فعال سازی T-Cell کافی نیست زمانی که لیگاند بازدارنده PDL1 به گیرنده PD1 روی T-Cell متصل می شود. آنتی بادی های ضد PD1 این تعامل را مسدود کرده و فعال سازی T-Cell را امکان پذیر می سازند

توالی یابی RNA (RNA-seq) برای شناسایی جنبه های کلیدی میکرومحیط تومور، از جمله سیتوکاینهای القایی و بازدارنده، جذب لوکال دیگر انواع سلول ها که می توانند پاسخ T-Cell را مهار کنند و ترکیب میکروبی در روده که می تواند بر اثربخشی درمان های نقطه کنترل اثر بگذارد استفاده شده است

انتقال سلول های القایی درمان :

انتقال سلول های القایی (ACT) شامل انتخاب لنفوسیت های خاص تومور و تزریق این سلول ها برای القای یک پاسخ ضدتوموری در بیماران است. آزمایش های بالینی ACT برای هدف گیری ملانوما و برخی از لوسمی ها موفقیت آمیز بوده و در حال حاضر برای سایر انواع سرطان ها نیز به کار می رود

ACT می تواند به دو دسته تقسیم شود : سلول های T با گیرنده آنتی ژن شیمیایی (CAR) و لنفوسیت های تومور نفوذی (TIL) که براساس نوع سلولی که برای انتقال القایی استفاده می شود، شناسایی می شود سلول های T با گیرنده آنتی ژن شیمیایی (CAR). سلول های T - لنفی می توانند در خارج از بدن (exvivo) تغییر داده شوند تا یک CAR را که به آنتی ژن های خاص تومور هدف گیری می کنند بیان کنند. سلول های CAR اصلاح شده سپس دوباره به بیمار تزریق می شوند تا تومورهایی که منبع اصلی آنتی ژن بوده اند، هدف گیری کنند

این روش منجر به چندین گزارش از گسترش هزار برابری سلول های CAR تزریق شده است که نشان دهنده یک پاسخ خاص به آنتی ژن می باشد. علاوه بر این، این روش ها منجر به نتیج بالینی مثبتی شده اند با بیان پایدار CAR و شواهدی از بقای سلول های حافظه ایمنی

TIL ها می توانند محصولات جهش های سرطانی را شناسایی و هدف گیری کنند. هنگامی که در محیط کشت رشد و فعال سازی می شوند، TIL ها می توانند قبل از تزریق مجدد به بیماران غربالگری شوند که منجر به هدف گذاری فعال تومور می شود. نقل و انتقال سلول های القایی هدف دار از بیماران یک رویکرد درمانی نو ظهور مهم برای بسیاری از انواع سرطان است

درمان ملانوماها بهترین نتایج را به همراه داشته است، گرچه غربالگری های بیشتر نشان دهنده وجود TIL هایی است که می توانند نئوآنتی ژن ها را در سایر انواع تومورهای جامد شناسایی کنند

واکسن ایمونوتراپی:

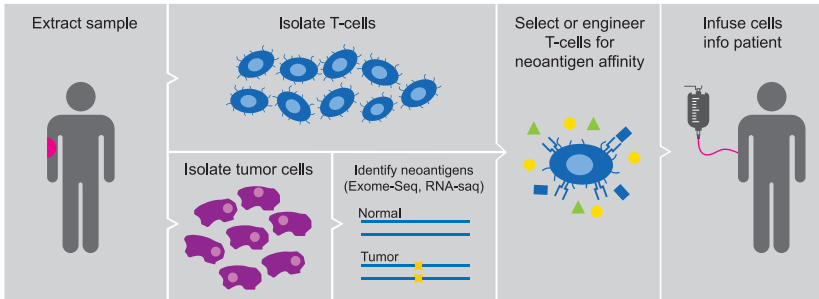
جهش های رخ داده در پروتئین کدینگ ژن سلولهای کانسری یک منبع از نئو آنتی ژن های بالقوه هست که می توانند توسط سیستم ایمنی هدف گیری شوند

پیشرفت های اخیر در NGS، مانند اگزوم و RNA-seq، انتخاب آنتی ژن هایی که احتمال پاسخ اختصاصی تومور را دارند امکان پذیر کرده است

انتخاب نئو آنتی با ابزارهای بیوانفورماتیک بهبود یافته است.

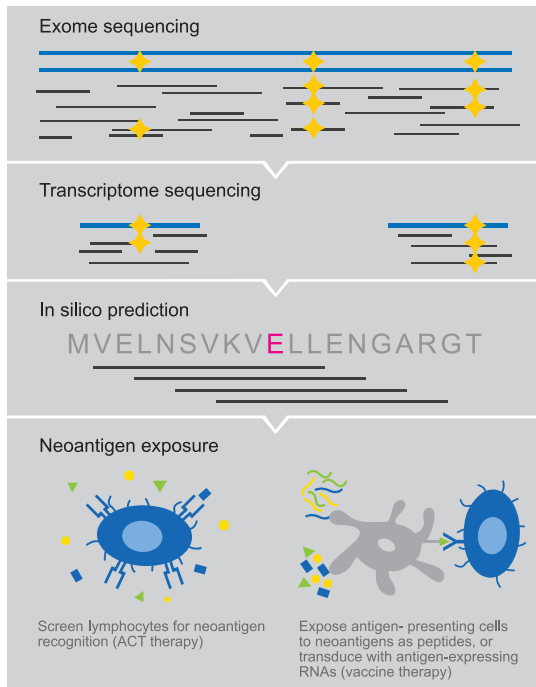
مدل های پیش بینی اپی توپ با راهنمایی الگوریتم های رایانه، احتمالاً منجر به انتخاب اپی توپ هایی با افینیت بالا که به مولکول های MHC متصل می شوند را ممکن می سازد

پیشرفت های بیشتر در فناوری DNA نو ترکیب، مانند انتقال RNA های بیانگر نئوآنتی ژن به سلول های ارائه دهنده آنتی ژن، منجر به موفقیت در تحریک پاسخ های ایمنی خاص تومور شده است



انتقال سلول T - القایی - روش های بهبود یافته برای انتخاب نئو آنتی ژن برای غربالگری لنفوسیت هایی که شناسایی خاص تومور را ارائه می دهند، استفاده شده است

لنفوسیت ها می توانند از بیمار ایزوله شوند (TILS) یا مهندسی شوند (TCAR) سلول های خالص قبل از تزریق به بیمار در خارج از بدن گسترش می یابند تا یک پاسخ ایمنی ضد توموری افزایش یافته به همراه داشته باشند



توالی یابی آگزوم و ترنسکرپتوم در توسعه درمان های ایمونوتراپی - نئو آنتی ژن ها از طریق توالی یابی نواحی کد کننده و ژن های بیان شده سلول های توموری شناسایی می شوند. مجموعه های کوچک از نئو آنتی ژن های منتخب برای توسعه واکسن استفاده می شوند

ایمونولوژی سرطان مبتنی بر NGS :

درک ما از مسیرهای پیچیده ای که سلول های سرطانی برای فرار از تشخیص ایمنی استفاده می کنند، به سرعت در حال گسترش است با این حال، به طور فزاینده ای واضح است که باید استراتژی هایی برای شناسایی حساسیت تومور توسعه یابد تا پتانسیل درمانی ایمونوتراپی های موجود را به حداکثر برساند

روش های مبتنی بر NGS میتواند تغییرات کلیدی در بیان نقاط ایمنی، TMB، میکرو محیط تومور ترکیب میکروبی روده را با حساسیت بالا نظارت کنند. پژوهشگران پیشرو در این حوزه از فناوری NGS برای کشف نشانهای زیستی و توسعه ابزارهای تحلیلی که درمانهای ایمونوتراپی شخصی سازی شده را هدایت می کنند، استفاده می کنند

توالی یابی (SCRNA-seq) RNA به طور فزاینده ای برای بررسی پروفایل ترنسکریپتوم سرطان ها و میکرو محیط های توموری در سطح سلولی منفرد استفاده می شود

تعداد TIL ها و درجه توسعه کلونی خاص اطلاعات حیاتی درباره اینکه چگونه ایمونوسورویلانز در میکرو محیط تومور تنظیم می شود فراهم می کند. با استفاده از SRNA-seq، پژوهشگران می توانند توالی های خاص گیرنده T-Cell (TCR) را که شناسایی نئو آنتی ژن، توسعه کلنی و تنوع TCR را تحریک می کنند، روشن کنند

توالی یابی TCR به همراه ترنسکریپتوتیک سطح سلولی برای درک عوامل کلیدی در ایمونوسورویلانز سرطان و مقاومت به ایمونوتراپی به کار رفته است

ترنسکریپتوتیک فضایی (ST) تکنیکی است که موقعیت بیان ژن ها را در داخل معماری بافت مشخص می کند. این رویکرد به پژوهشگران زمینه های مورفولوژیک حیاتی را هنگام مطالعه ناهمگونی درون تومور و تعاملات میکرو محیط تومور ارائه می دهد

توالی یابی مبتنی بر ST برای ارزیابی نفوذ این تومور و پیش بینی پاسخ به ایمونوتراپی در تومورهای جامد متعددی به کار رفته است

بار جهشی تومور و پیش بینی نئو آنتی ژن (TNB) :

تعداد جهش های سوماتیک در ناحیه کد گذاری یک ژنوم تومور که با آن TNB (بار جهش تومور) گفته می شود یک نشانگر بیولوژیک نو ظهور است که ممکن است به پاسخ به درمان های ایمونوتراپی تأثیر بگذارد مطالعات اخیر نشان می دهند که یک TNB بالا احتمال اینکه نئو آنتی ژن های ایمونولوژیک بیان شده توسط سلول های توموری بتوانند پاسخ به ایمونوتراپی القاء کنند افزایش می دهد

پروفایل سازی جهشی با استفاده از توالی یابی آگنوم و ترانسکریپتوم، می تواند به شناسایی نئو آنتی ژن های خاص تومور کمک کند که ممکن است قادر به القای یک پاسخ ایمنی باشند که یک مرحله اساسی در توسعه واکنش های مبتنی بر نئو آنتی ژن است. توالی یابی کل ژنوم (WGS) همراه RNA-seq نیز می تواند برای شناسایی نئو آنتی ژن ها به عنوان اهداف بالقوه برای درمان های ایمونوتراپی، به ویژه در تومورهای با TNB کم و TIL (سلول های لنفوسیت توموری) حداقلی قبل از درمان استفاده شود.

ترکیب میکروبی روده در سرطان :

شواهد نو ظهور نشان می دهد که میکروبیوم میزبان بر قدرت پاسخ به ایمونوتراپی تأثیر می گذارد. رژیم غذایی و داروها می توانند تنوع میکروبیوم را مختل کنند و گونه های کلیدی در میکروبیوم می توانند تأثیرات لوکال یا سیستمیک بر ایمنی میزبان ایجاد کنند. به عنوان مثال، میکروب هایی که بر آزاد سازی سیتوکین تأیر می گذارند، می توانند اثر مثبت یا منفی بر رشد تومور یا توانایی سیستم ایمنی برای سرکوب رشد تومور داشته باشند در یک مطالعه، مقاومت در برابر درمان مسدود کننده ۴-CTLA با عدم وجود یک باکتری خاص مرتبط بود. با این حال، نتیجه با چندین رویکرد ترکیبی، مانند بازسازی باکتریایی، استفاده از آنتی ژن های باکتریایی برای ایمنی سازی یا انتقال سلول های T خاص آنتی ژن باکتریایی بهبود یافت. توالی یابی RNA۱۶S میکروبی یک میکروب دیگر را شناسایی کرد که اثرات درمان میزبان ۱-PDL را میانجی گری می کرد و می توانست توسط دستکاری میکروبی قابل تعدیل باشد

NGS امکان مقایسه همزمان هزاران گونه میکروبی جامعه در نمونه ها از افراد سالم و افراد مبتلا به سرطان را فراهم می کند

کلینیک آنکولوژی باران



BARAN
CANCER CENTER
ایمونوتراپی - کموتراپی - تارگت تراپی



تبریز، خیابان پاستور جدید، تقاطع جبار نائب، ساختمان باران، طبقه ۳

☎ ۰۴۱ ۳۵۴۰۰۴۱۱ / ۰۴۱ ۳۵۴۰۰۴۱۲