مروری بر انواع ایمونوتوکسین‌ها و کاربرد آن‌ها در درمان سرطان: *مقاله مروری*

صابر سلطانی[۱و۲]، ابوالفضل داودآبادی[۳]
عباس فراهانی[۱و۴*]، مهسا دسترنج[۱و۴]
معصومه امینی[۱و۲]، نوید مومنی‌فر[۱و۵]
شیرین پورعبدی[۱و۴]، حجت ویسی[۱و۴]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۴- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۵- گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه و فناوری‌های نوین زیستی، دانشگاه علم و فرهنگ، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: اهواز، بلوار گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی. تلفن: ۳۳۱۱-۰۶۱
E-mail: abbasfarahani25@yahoo.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۱۲ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۲/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۶/۱۲/۲۵

ایمونوتوکسین‌ها مولکول‌هایی هستند که دارای ساختار منحصر به فرد توکسین-آنتی‌بادی دو عملکردی بوده و با گذر از غشای سلولی و ورود به داخل سلول هدف، باعث از بین رفتن سلول می‌شوند. اختصاصیت ایمونوتوکسین‌ها برای انتخاب هدف سلولی خود به‌دلیل نوع آنتی‌بادی انتخاب شده است و آنتی‌بادی مورد نظر وظیفه شناسایی سلول هدف را بر عهده دارد. سرطان در حال تبدیل شدن به عامل اصلی مرگ در بیشتر کشورهای توسعه‌یافته است. جهت در اختیار داشتن یک عامل قوی در سرکوب سرطان، آن عامل باید به‌طور مستقیم و اختصاصی سلول سرطانی را هدف قرار دهد. در بیشتر موارد ولی نه همیشه ایمونوتوکسین‌ها به‌منظور کشتن سلول‌های سرطانی تولید می‌شوند که این موضوع یکی از رویکردهای جدید درمانی در عصر حاضر است. اهداف کلینیکی بر طراحی و ایجاد درمان‌های جدید سرطان با این رویکرد مورد مطالعه متمرکز شده است. داده‌های زیادی نیز در مورد عملکرد توکسین و مسیرهای داخل سلولی به‌دست آمده است. بنابراین توکسین‌ها در علوم پزشکی برای درمان بیماری‌های انسانی و برای بررسی عملکردهای تخصصی سلولی بسیار مفید هستند. از دیگر کاربردهای ایمونوتوکسین‌ها می‌توان به این نکته اشاره کرد که ایمونوتوکسین‌ها عاملی برای تنظیم سیستم ایمنی بدن و درمان بیماری‌های ویروسی و انگلی می‌باشند. در مجموع با طراحی‌های مبتکرانه، هوشمندانه و کارآزموده‌تر می‌توان بسیاری از بیماری‌های انسانی به‌ویژه بدخیمی‌هایی همچون سرطان‌ها را در دوره زمانی کوتاه‌تر و سریع‌تری نسبت به سایر روش‌های درمانی کنونی که دوره درمان طولانی دارند، درمان کرد. پژوهش کنونی بر کاربرد توکسین‌های باکتریایی و گیاهی و به‌طور اختصاصی ایمونوتوکسین سودوموناس در سلول‌های سرطانی تمرکز دارد.

کلمات کلیدی: آنتی‌بادی، سرطان، دیفتری، ایمونوتوکسین، *سودوموناس*، توکسین.

چند مقاله مهم در اواخر دهه ۱۹۷۰ به بیان خواص ایمونوتوکسین‌ها در از بین بردن سلول‌ها پرداختند و سمت و سوی آینده این فناوری را تشکیل دادند. مطالعه‌ای در سال ۱۹۷۸ بیان کرد که توکسین دیفتری پتانسیل کشتن سلول‌های پستانداران را دارد و در ادامه دانشمندان به این یافته رسیدند که یک مولکول توکسین دیفتری می‌تواند یک سلول را بکشد.[۱] بنابراین پتانسیل توکسین دیفتری و توکسین‌های مشابه اثبات شدند. پتانسیل توکسین وابسته به طول عمر (Turn over) و پایداری داخل سلولی ناحیه آنزیمی توکسین است.[۱]

در مطالعه‌ای دیگر پژوهشگران استفاده از آنتی‌بادی‌ها برای هدایت نمودن فعالیت کشندگی توکسین‌ها با اهداف خاص را معرفی نمودند.[۲] به‌ویژه این مقاله استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیتی را برای کشتن سلول‌های توموری لنفوبلاستویید توصیف نمود. آن‌ها برای این کار از عوامل اتصال‌دهنده شیمیایی برای اتصال توکسین دیفتری به این آنتی‌بادی‌ها استفاده کردند و بنابراین ایمونوتوکسین‌های اولیه متولد شدند.[۳] در ادامه آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌بادی‌های منوکلونال تغییر یافتند و مولکول‌های ایمونوتوکسین

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]

حاوی آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی یک زنجیره خاص (اپی‌توپ آنتی‌ژنی) ایجاد شدند. سپس برای مدتی آنتی‌بادی‌های منوکلونال مورد نظر از طریق شیمیایی به توکسین‌های مورد نظر متصل شدند و ایمونوتوکسین‌های جدید (بیشتر برای درمان سرطان) تولید شدند.[۴] جهش بعدی استفاده از روش‌های مولکولی کلونینگ بود که اجازه تولید پروتیین‌های فیوژن (ایمونوتوکسین) تشکیل شده از قطعات آنتی‌بادی متصل‌شده به دومین‌های توکسین (از نظر آنزیمی فعال) را فراهم نمود. ایمونوتوکسین‌ها جهت درمان سرطان در طی ۳۰ سال توسعه و پیشرفت یک مسیر قابل پیش‌بینی را دنبال نموده‌اند. در ادامه طرح‌ریزی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی روی مدل‌های توموری حیوانی انجام شد.[۵-۷]

ایمونوتوکسین‌های مختلف منشا گرفته از توکسین گیاهی ریسین یا توکسین‌های باکتریایی مانند توکسین دیفتری یا اگزوتوکسین سودوموناس وارد کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند.[۸-۱۰] تا به امروز تنها یک توکسین هدف‌گذاری‌شده به‌نام DT-IL-2 (که Denileukin diftitox نامگذاری شده، نام تجاری Ontak) بر علیه گیرنده IL-2 برای استفاده در انسان تایید شده است.[۱۱و۱۲]

با وجود اینکه ایمونوتوکسین‌ها پتانسیل کافی و خوبی را دارند، از سایر عوامل نیز به‌همراه ایمونوتوکسین‌ها جهت درمان استفاده شده است.[۱۳-۱۵] سایر زمینه‌ها در مورد ایمونوتوکسین‌ها شامل تنظیم پاسخ‌های ایمنی مانند دور نمودن سلول‌های T از بافت پیوندی و یا حذف سلول‌های تنظیمی T، فعالیت ضد ویروسی یا ضد انگلی انجام شده است.[۱۶و۱۷] آزمایش‌های ایمونوتوکسین بر روی سلول‌های یوکاریوت منجر به شناسایی ویژگی‌ها و دومین‌های عملکردی جدیدی از توکسین‌ها شده است.[۱۸]

در پژوهش کنونی کاربرد توکسین‌های پروتیینی با منشای باکتریایی و گیاهی متصل‌شده به آنتی‌بادی‌ها برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی بیان می‌گردد.[۱۸]

سرطان در حال تبدیل شدن به عامل اصلی مرگ در بیشتر کشورهای توسعه‌یافته است. در سال ۲۰۱۰ در آمریکا در حدود ۱/۵ میلیون مورد جدید سرطان شناسایی شد که میانگن مرگ آن‌ها ۲۳٪ بود. برای داشتن یک عامل قوی در سرکوب سرطان، آن عامل باید به‌طور مستقیم و اختصاصی سلول سرطانی را هدف قرار دهد. درمان‌های برپایه آنتی‌بادی اهمیت خاصی در درمان سرطان پیدا نموده‌اند و تا به حال ۲۸ دارو برای درمان سرطان توسط اداره غذا و داروی آمریکا تأیید شده‌اند.[۱۹-۲۱]

در ابتدا اهمیت توکسین‌های پروتیینی تنها به‌عنوان فاکتورهای بیماری‌زایی باکتری‌ها یا سموم خورده شده در گیاهان سمی مطرح بود. سال‌ها بعد به‌صورت جالبی متوجه شدند که چندین نوع از این توکسین‌ها مکانیسم‌های بیوشیمیایی مشترکی مانند مهار سنتز پروتیین دارند. توکسین دیفتری و اگزوتوکسین سودوموناس مکانیسم‌های مشابهی دارند: آن‌ها فاکتور طویل‌سازی ۲ (EF-2) را ADP ریبوزیله نموده و سنتز پروتیین را در مرحله طویل‌سازی مهار می‌کنند.[۲۲] زنجیره A ریسین یک N- گلیکوزیداز بوده و به‌خاطر دپورینه نمودن یک آدنین حیاتی در 28S rRNA خاصیت سمی دارد. پژوهشگران از این توکسین‌ها جهت ساخت ایمونوتوکسین‌ها ایده گرفته‌اند.[۲۳] از همان روزهای اول سه توکسین نامزد وجود داشته‌اند: توکسین گیاهی ریسین (و سایر توکسین‌های مشابه بیان‌شده توسط سایر گیاهان) و توکسین دیفتری و اگزوتوکسین سودوموناس.[۲۱و۲۴و۲۵]

فاکتورهایی موثر در انتخاب ایمونوتوکسین مناسب شامل ساختار توکسین، جهت‌گیری دومین‌ها، بازدهی بیان و خالص‌سازی، راحت بودن کلونینگ، اتصالات قندی، ایمنی‌زایی و سمیت غیر انتخابی است. هر توکسین یک دومین فعال آنزیمی دارد و برای کشتن سلول هدف باید به سیتوزول آن برسد. هر توکسین و همچنین یک دومین اتصالی دارد که باید پیش از اتصال به آنتی‌بادی حذف یا خنثی شود.[۲۶] توکسین دیفتری به کمک دومین T از اندوزوم اسیدی به سیتوزول منتقل می‌شود، درحالی‌که ریسین و اگزوتوکسین سودوموناس پیش از ورود به سیتوزول وارد شبکه آندوپلاسمی خشن می‌شوند. اگزوتوکسین سودوموناس دارای توالی‌های خاصی می‌باشد که در انتقال آن به شبکه آندوپلاسمی کمک می‌کند.[۲۷] پردازش توکسین دیفتری و اگزوتوکسین سودوموناس با یک مرحله شکست پروتئازی و احیای یک پیوند مهم دی‌سولفیدی انجام می‌گیرد.[۲۸]

Thorpe و همکارانش اثبات نمودند که می‌توان از توکسین‌های پروتیینی برای کشتن انواع سلول‌های از پیش انتخاب شده، استفاده نمود.[۲] اما آنتی‌بادی‌های آن‌ها جهت تهیه ایمونوتوکسین فعالیت ضعیفی داشتند. بعدها با استفاده از همین رویکرد و استفاده از تکنولوژی آنتی‌بادی منوکلونال Kohler و Milstein، ایمونوتوکسین‌هایی با اختصاصیت بهتر تولید شدند. این ایمونوتوکسین‌ها مشتق‌شده از ریسین، توکسین دیفتری و اگزوتوکسین سودوموناس بودند.[۲۹و۲]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]

اتصال توکسین بدون ناحیه گیرنده به آنتی‌بادی، ایمونوتوکسین نسل دوم را ایجاد می‌کند. اگرچه آنتی‌بادی کامل (مانند IgG) نیمه‌عمر و عملکرد خوبی در محیط In vivo دارد ولی اندازه بزرگ آن نفوذ بافتی آنتی‌بادی را محدود می‌کند (به‌ویژه در مورد تومورهای جامد). افزون بر این بیشتر منوکلونال آنتی‌بادی‌های استفاده‌شده در نسل اول و دوم ایمونوتوکسن‌ها از نوع منوکلونال آنتی‌بادی‌های موشی بوده است. استفاده از منوکلونال آنتی‌بادی غیر انسانی معایبی دارد.[۳۰و۳۱]

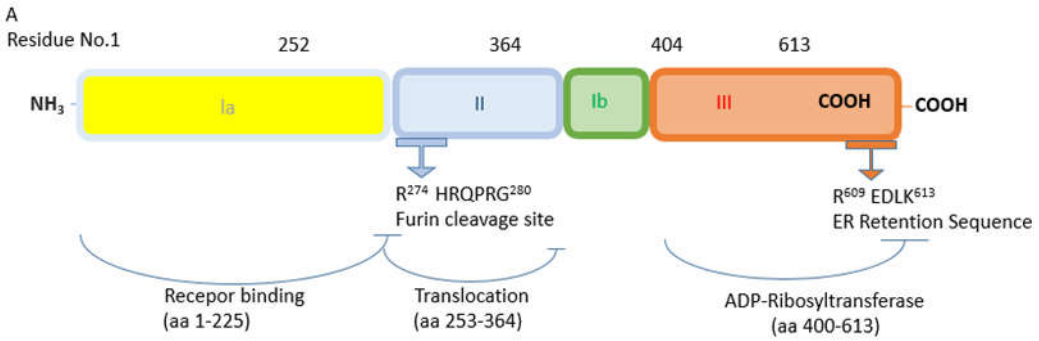
روش‌های کلونینگ مولکولی، تولید ژن‌های فیوژ شده (اتصال قطعات ژنوم به یکدیگر در آزمایشگاه) به‌همراه سیستم‌های بیان پروکاریوتی یک انقلاب در تولید ایمونوتوکسین‌ها ایجاد نموده و باعث تولید نسل سوم ایمونوتوکسین‌ها شده است.[۳۲و۳۳] اولین پیشرفت مهم در زمینه ایمونوتوکسین‌های نوترکیب، بیان قطعات تک زنجیره (ناحیه متغیر آنتی‌بادی) در اشریشیاکلی بود که این قطعات خصوصیت اتصال به آنتی‌ژن خود را حفظ کرده بودند. این یافته منجر به ایجاد اولین پروتیین‌های فیوژن نوترکیب آنتی‌بادی-توکسین شد.[۳٤و۳۵]

نسل سوم ایمونوتوکسین‌ها، مولکول‌های حاوی قطعات متغیر آنتی‌بادی و توکسین‌های بدون دومین اتصالی هستند. تا به امروز بیشتر از ۱۰۰۰ ایمونوتوکسین نسل سوم تولید شده است. بیشتر این ایمونوتوکسین‌ها به‌صورت انتخابی آنتی‌ژن‌های موجود بر روی سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند. اگرچه این رویکرد برای طراحی ایمونوتوکسین نوترکیب خیلی جذاب بود، ولی چندین مشکل برای بیان و خالص‌سازی ایمونوتوکسین‌های منومر فعال وجود داشت. بسیاری از این مشکلات با استفاده از بهینه‌سازی کدون‌ها، تولید انکلوژن بادی و سایر روش‌های استخراج حل شدند.[۳۶و۳۷] مولکول‌های مزوتلین، CD22 و CD25 از کاندیدهای آنتی‌ژنی جهت درمان سرطان در بررسی‌های کلینیکی هستند. سایر آنتی‌ژن‌ها مانند HER2/neu، Lewis-Y، CD30 و CD19 در تحقیقات پیش‌کلینیکی استفاده شدند ولی به‌خاطر سمیت سیستمیک یا به‌خاطر فعالیت سیتوتوکسیسیته ضعیف علیه سلول‌های سرطانی کنار گذاشته شدند.[۳۸-٤۰]

اگزوتوکسین A سودوموناس یکی از فاکتورهای ویرولانس باکتری سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد. اگزوتوکسین سودوموناس یکی از رایج‌ترین توکسین‌های مورد استفاده در درمان سرطان می‌باشد (شکل ۱).

این اگزوتوکسین یک زنجیره پلی‌پپتیدی می‌باشد که شامل بخش‌های زیر است: ناحیه انتهایی N (Ia)، مسئول اتصال به سلول، ناحیه II مسئول انتقال توکسین از بین غشاهای سلول، نقش دقیق ناحیه Ib مشخص نیست ولی شاید در ترشح توکسین از باکتری مهم باشد. ناحیه III بخش آنزیمی توکسین می‌باشد و فعالیت ADP ریبوزیل ترانسفراز دارد.[٤۱-٤۳]

بیشتر پیشرفت‌های اخیر در زمینه تولید ایمونوتوکسین‌ها در زمینه تولید انواع کوچک‌تر و کمتر ایمونوژن از مولکول‌های PE40/38 بوده است. با حذف بیشتر ناحیه دومین II در PE مولکول‌های کوچک‌تر تولید شد که فعالیت سیتوتوکسیک خود را حفظ نموده و همچنین چندین اپی‌توپ ایمونوژن آن نیز حذف شده بود. حذف دومین II در توکسین PE باعث حذف جایگاه‌های برش لیزوزومی شد و منجر به تولید مولکولی به‌نام LR (به‌خاطر مقاومت لیزوزومی) گردید. بنابراین



شکل ۱: اگزوتوکسین A سودوموناس

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]

جدول ۱: مواردی از ارزیابی‌های کلینیکی ایمونوتوکسین‌های اگزوتوکسین سودوموناس علیه بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد

بدخیمی	بخش سمی	آنتی‌ژن هدف	ایمونوتوکسین
لوسمی، لنفوما	PE38	CD25	LMB-2
لنفوم غیر هوچکینی، لوسمی مزمن لنفوبیدی	PE38	CD22	RFB4(dsfv)-P38
سرطان پستان، سطان مری	PE38	erbB2/HER2	ERB-38
ملانوما، سرطان پستان، سرطان کولون	PE40	erbB2/HER2	ScFv(FRP5)-ETA

نوع LR ایمونوتوکسین‌های مشتق از PE سه ویژگی را داشتند: کوچک‌تر بودند، کمتر ایمنوژن بودند و نسبت به شکست آنزیمی در لیزوزوم مقاوم‌تر بودند.[۴۴و۴۵]

انواع ایمونوتوکسین‌های بر پایه اگزوتوکسین سودوموناس شامل LMB-2 و OVB3-PE می‌باشند. LMB-2 یک ایمونوتوکسین Anti-CD25 نسل سوم می‌باشد. این ایمونوتوکسین شامل دومین‌های متغیر VH و VL از Anti-CD25 موشی بوده که VL از ناحیه انتهای C به PE38 (به‌کمک یک اتصال‌دهنده به‌نام ASGGPE) متصل شده است. CD25 در واقع زنجیره آلفا از گیرنده اینترلوکین-۲ (IL-2R) است. IL-2R به مقدار زیاد بر روی سلول‌ها در اختلالات ایمنی و بدخیمی‌های خونی وجود دارد. کارآزمایی‌های بالینی فاز I برای LMB-2 در سال ۲۰۱۱ به پایان رسید. در این آزمون که بر روی بیماران دارای بدخیمی خونی انجام شد از بین ۳۵ بیمار، یک بیمار به این ایمونوتوکسین پاسخ کامل داد (درمان شد) و هفت بیمار پاسخ نسبی دادند.[۴۶و۴۷] ایمونوتوکسین OVB3-PE شامل منوکلونال آنتی‌بادی IgG2b OVB3 موشی بوده که با یک اتصال تیواتری به PE کامل متصل شده است. منوکلونال آنتی‌بادی OVB3 با رده‌های سلولی سرطانی مختلف واکنش می‌دهد. در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۲۳ بیمار دارای سرطان تخمدان که با ایمونوتوکسن OVB3-PE درمان شده بودند، هیچ‌کدام از بیماران پاسخی به درمان ندادند.[۴۴]

در رابطه با اتصال توکسین‌ها به لیگاندهای متصل‌شونده به سلول اولین کاندیدا در گروه مولکول‌های توکسین-لیگاند EGF بود و پس از آن لیگاندهای TGFα, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 بودند و در مورد توکسین دیفتری از لیگاندهای MSH، TF و IL-2 استفاده شده است.[۱۱و۲۵] توکسین-لیگاند می‌توانند برای کشتن سلول‌ها از طریق گیرنده مربوطه موثر باشند ولی مولکول توکسین-لیگاند پتانسیل ارسال پیام‌های مختلف به سلول‌ها را دارد. بسیاری از لیگاندهای پپتیدی با اتصال به گیرنده‌های سطحی پیام رشد یا بقا را ارسال می‌کنند. این پیام‌ها از طریق آبشارهای فسفریلاسیون منتقل شده و سریع رخ می‌دهند. بنابراین پیام رشد یا بقا شاید چندین ساعت زودتر از توکسین به داخل سلول منتقل شود. پس از آن توکسین به سیتوزول منتقل شده و باعث مهار سنتز پروتیین می‌شود. با وجود این نگرانی‌ها تنها ایمونوتوکسین تایید شده در این گروه برای درمان، DT-IL2 می‌باشد که Denileukin diftitox نامیده شده است.[۳۰و۴۴و۴۸]

توکسین دیفتری یک پروتیین ۵۳۵ آمینواسیدی بوده و از نوع توکسین‌های ADP ریبوزیله‌کننده می‌باشد. این توکسین تنها فاکتور ویرولانس کورینه باکتریوم دیفتری (عامل دیفتری) می‌باشد و از نظر عملکرد مشابه اگزوتوکسین سودوموناس می‌باشد. ایمونوتوکسین Denileukin diftitox یا Ontak تنها ایمونوتوکسین می‌باشد که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تایید شده است و همچنین ایمونوتوکسین نوترکیب دیفتری Anti-CD3 ((A-dmDT390-bisFv(UCHT1) به دو تا scFvs (ناحیه متغیر) از یک منوکلونال آنتی‌بادی موشی Anti-CD3 متصل شده است. در یک آزمایش بر روی شش بیمار که دارای لنفومای سلول‌های T دارای CD3 بودند، دیده شد که این ایمونوتوکسین باعث از بین بردن بیشتر از ۹۹٪ سلول‌های T طبیعی در یک دوره دو تا سه روزه شده است. در راستای ترکیب دارو-ایمونوتوکسین همچنین از ترکیب آمونیوم کلراید و یا Monensin به‌همراه ایمونوتوکسین ریسین A برای حساس نمودن بیشتر سلول‌های کشت داده شده و تاثیر بیشتر آن‌ها استفاده شد. همین‌طور مهارکننده‌های کانال کلسیم باعث افزایش فعالیت ایمونوتوکسین‌های بر پایه اگزوتوکسین سودوموناس شده است. استفاده همزمان آدنوویروس تخریب‌کننده آندوزوم همچنین باعث افزایش فعالیت ایمونوتوکسین سودوموناس شده است. هنوز هیچ‌یک از

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]

این ترکیبات در بدن موجود زنده آزمایش نشده‌اند، چون به‌دست آوردن سطح مورد نیاز این داروها مشکل بوده و همین‌طور در مورد ایمن بودن آن‌ها نگرانی بوده است.[۳۰و۴۴]

ایمونوتوکسین‌ها نیز مانند سایر داروهای موجود در زمینه درمان سرطان، عوارض جوانبی ملایمی مانند اسهال، تب و تهوع دارند و در برخی موارد نیز شدید می‌باشند که باعث محدود نمودن دوز استفاده ایمونوتوکسین می‌شوند. عیب دیگر ایمونوتوکسین‌ها ایمونوژن بودن آن‌ها به‌دلیل دارا بودن ساختار پروتیین می‌باشد که واکنش سیستم ایمنی انسان را به‌دنبال دارد. سیستم ایمنی هم بر علیه قطعه‌ی آنتی‌بادی موشی و هم بر علیه توکسین پروتیینی آنتی‌بادی ایجاد می‌کند. به‌همین خاطر وقتی که سطح آنتی‌بادی خونی بر علیه ایمونوتوکسین بالا باشد، بیمار دیگر نمی‌تواند درمان ایمونوتوکسینی را دریافت نماید.[۴۹] برای حل این مشکل از نسل جدیدی از ایمونوتوکسین‌ها که از قطعات آنتی‌بادی انسانی شده یا انسانی حاصل شده تا ایمونوژن بودن ایمونوتوکسین را کاهش دهند، استفاده شده است. دیگر عیب بزرگ ایمونوتوکسین‌ها ایجاد سندروم نشت عروقی می‌باشد. ایمونوتوکسین‌ها به‌طور معمول به‌صورت داخل عروقی استفاده می‌شوند، بنابراین با سلول‌های اپی‌تلیال عروقی برخورد نموده و این می‌تواند باعث ایجاد سندروم نشت عروقی شود. این سندروم می‌تواند شدید بوده و باعث مرگ شود. از عوارض جانبی شدید دیگر ایمونوتوکسین‌ها می‌توان به سمیت کبدی اشاره نمود. یک عامل محدودکننده دیگر ایمونوتوکسین‌ها اندازه آن‌ها است. بنابراین با کوچک نمودن اندازه ایمونوتوکسین‌ها می‌توان پتانسیل آن‌ها را برای ورود به تومورهای جامد افزایش داد.[۱۷و۲۴و۳۰و۵۰]

ایمونوتوکسین‌ها به‌صورت انتخابی بر علیه سلول‌های سرطانی عمل نموده و پتانسیل خوبی در جهت شناسایی و هدف قرار دادن آن‌ها را دارند. ایمونوتوکسین‌ها ممکن است در شرایط خاصی مانند برخی سلول‌های توموری در گردش با تعداد زیادی از آنتی‌ژن، به‌عنوان تنها داروی مؤثر باشند، اما در بیشتر شرایط ایمونوتوکسین‌ها ممکن است به‌عنوان یک درمان ترکیبی به‌همراه سایر عوامل مفید باشند. درمان بر پایه توکسین‌ها یک زمینه تحقیقاتی گسترده بوده و کاربردهای وسیعی در علوم زیستی و بهداشت می‌تواند داشته باشند.

سپاسگزاری: این پژوهش حاصل طرح پژوهشی با شماره 96S74 بوده و با کمک مالی کمیته تحقیقات دانشجویی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز انجام گرفته است.

References

1. Yamaizumi M, Mekada E, Uchida T, Okada Y. One molecule of diphtheria toxin fragment A introduced into a cell can kill the cell. *Cell* 1978;15(1):245-50.
2. Thorpe PE, Ross WC, Cumber AJ, Hinson CA, Edwards DC, Davies AJ. Toxicity of diphtheria toxin for lymphoblastoid cells is increased by conjugation to antilymphocytic globulin. *Nature* 1978;271(5647):752-5.
3. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J Immunol* 2005;174(5):2453-5.
4. Blythman HE, Casellas P, Gros O, Gros P, Jansen FK, Paolucci F, et al. Immunotoxins: hybrid molecules of monoclonal antibodies and a toxin subunit specifically kill tumour cells. *Nature* 1981;290(5802):145-6.
5. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Coutre S, Wilson WH, Stetler-Stevenson M, et al. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1822-8.
6. Kunwar S, Chang S, Westphal M, Vogelbaum M, Sampson J, Barnett G, et al; PRECISE Study Group. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12(8):871-81.
7. Kunwar S, Chang SM, Prados MD, Berger MS, Sampson JH, Croteau D, et al. Safety of intraparenchymal convection-enhanced delivery of cintredekin besudotox in early-phase studies. *Neurosurg Focus* 2006;20(4):E15.
8. Schindler J, Gajavelli S, Ravandi F, Shen Y, Parekh S, Braunchweig I, et al. A phase I study of a combination of anti-CD19 and anti-CD22 immunotoxins (Combotox) in adult patients with refractory B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;154(4):471-6.
9. Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, Raggio M, Stetler-Stevenson M, FitzGerald DJ, et al. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2001;345(4):241-7.
10. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, Kreitman RJ, Kindler H, Willingham MC, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus I.V. infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5144-9.
11. Foss FM, Saleh MN, Krueger JG, Nichols JC, Murphy JR. Diphtheria toxin fusion proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998;234:63-81.
12. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):376-88.
13. Casellas P, Canat X, Fauser AA, Gros O, Laurent G, Poncelet P, et al. Optimal elimination of leukemic T cells from human bone marrow with T101-ricin A-chain immunotoxin. *Blood* 1985;65(2):289-97.
14. Fulton RJ, Uhr JW, Vitetta ES. The effect of antibody valency and lysosomotropic amines on the synergy between ricin A chain- and ricin B chain-containing immunotoxins. *J Immunol* 1986;136(8):3103-9.
15. Hudson TH, Neville DM Jr. Enhancement of immunotoxin action: manipulation of the cellular routing of proteins. *Cancer Treat Res* 1988;37:371-89.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]

16. Frankel AE, Zuckero SL, Mankin AA, Grable M, Mitchell K, Lee YJ, et al. Anti-CD3 recombinant diphtheria immunotoxin therapy of cutaneous T cell lymphoma. *Curr Drug Targets* 2009;10(2):104-9.
17. Mohajeri P, Khademi H, Ebrahimi R, Farahani A, Rezaei M. Frequency distribution of virulence factors in uropathogenic Escherichia coli isolated from Kermanshah in 2011-2012. *Int J Appl Basic Med Res* 2014;4(2):111-6.
18. Kim K, Groman NB. Mode of inhibition of diphtheria toxin by ammonium chloride. *J Bacteriol* 1965;90(6):1557-62.
19. Simon N, FitzGerald D. Immunotoxin therapies for the treatment of epidermal growth factor receptor-dependent cancers. *Toxins (Basel)* 2016;8(5):137.
20. Gurnev PA, Nestorovich EM. Channel-forming bacterial toxins in biosensing and macromolecule delivery. *Toxins (Basel)* 2014;6(8):2483-540.
21. Wayne AS, Fitzgerald DJ, Kreitman RJ, Pastan I. Immunotoxins for leukemia. *Blood* 2014;123(16):2470-7.
22. Collier RJ, Gilliland DG, Lory S. Structure-activity relationships in diphtheria toxin and exotoxin A from Pseudomonas aeruginosa. *Prog Clin Biol Res* 1979;31:751-9.
23. Lord JM, Roberts LM, Robertus JD. Ricin: structure, mode of action, and some current applications. *FASEB J* 1994;8(2):201-8.
24. Becker N, Benhar I. Antibody-based immunotoxins for the treatment of cancer. *Antibodies* 2012;1(1):39-69.
25. Pastan I, Chaudhary V, FitzGerald DJ. Recombinant toxins as novel therapeutic agents. *Annu Rev Biochem* 1992;61:331-54.
26. Itaka K, Kataoka K. Recent development of nonviral gene delivery systems with virus-like structures and mechanisms. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;71(3):475-83.
27. Zhan H, Choe S, Huynh PD, Finkelstein A, Eisenberg D, Collier RJ. Dynamic transitions of the transmembrane domain of diphtheria toxin: disulfide trapping and fluorescence proximity studies. *Biochemistry* 1994;33(37):11254-63.
28. Antignani A, Youle RJ. How do Bax and Bak lead to permeabilization of the outer mitochondrial membrane? *Curr Opin Cell Biol* 2006;18(6):685-9.
29. Neville DM Jr, Srinivasachar K, Stone R, Scharff J. Enhancement of immunotoxin efficacy by acid-cleavable cross-linking agents utilizing diphtheria toxin and toxin mutants. *J Biol Chem* 1989;264(25):14653-61.
30. Antignani A, FitzGerald D. Immunotoxins: the role of the toxin. *Toxins (Basel)* 2013;5(8):1486-502.
31. Pastan I. Immunotoxins containing Pseudomonas exotoxin A: a short history. *Cancer Immunol Immunother* 2003:52(2):338-41.
32. Huston JS, Levinson D, Mudgett-Hunter M, Tai MS, Novotný J, Margolies MN, et al. Protein engineering of antibody binding sites: recovery of specific activity in an anti-digoxin single-chain Fv analogue produced in Escherichia coli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(16):5879-83.
33. Bird RE, Hardman KD, Jacobson JW, Johnson S, Kaufman BM, Lee SM, et al. Single-chain antigen-binding proteins. *Science* 1988;242(4877):423-6.
34. Chaudhary VK, Queen C, Junghans RP, Waldmann TA, FitzGerald DJ, Pastan I. A recombinant immunotoxin consisting of two antibody variable domains fused to Pseudomonas exotoxin. *Nature* 1989;339(6223):394-7.
35. FitzGerald DJ, Kreitman R, Wilson W, Squires D, Pastan I. Recombinant immunotoxins for treating cancer. *Int J Med Microbiol* 2004;293(7-8):577-82.
36. Buchner J, Pastan I, Brinkmann U. A method for increasing the yield of properly folded recombinant fusion proteins: single-chain immunotoxins from renaturation of bacterial inclusion bodies. *Anal Biochem* 1992;205(2):263-70.
37. Brinkmann U, Buchner J, Pastan I. Independent domain folding of Pseudomonas exotoxin and single-chain immunotoxins: influence of interdomain connections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(7):3075-9.
38. FitzGerald DJ, Wayne AS, Kreitman RJ, Pastan I. Treatment of hematologic malignancies with immunotoxins and antibody-drug conjugates. *Cancer Res* 2011;71(20):6300-9.
39. Pastan I, Hassan R, Fitzgerald DJ, Kreitman RJ. Immunotoxin therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(7):559-65.
40. Pastan I, Hassan R, FitzGerald DJ, Kreitman RJ. Immunotoxin treatment of cancer. *Annu Rev Med* 2007;58:221-37.
41. Liu PV. Extracellular toxins of Pseudomonas aeruginosa. *J Infect Dis* 1974;130 Suppl(0):S94-9.
42. Iglewski BH, Kabat D. NAD-dependent inhibition of protein synthesis by Pseudomonas aeruginosa toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72(6):2284-8.
43. Boland EL, Van Dyken CM, Duckett RM, McCluskey AJ, Poon GM. Structural complementation of the catalytic domain of pseudomonas exotoxin A. *J Mol Biol* 2014;426(3):645-55.
44. Shapira A, Benhar I. Toxin-based therapeutic approaches. *Toxins (Basel)* 2010;2(11):2519-83.
45. Khosravi AD, Hoveizavi H, Mohammadian A, Farahani A, Jenabi A. Genotyping of multidrug-resistant strains of Pseudomonas aeruginosa isolated from burn and wound infections by ERIC-PCR. *Acta Cir Bras* 2016;31(3):206-11.
46. Sakamoto J, Furukawa K, Cordon-Cardo C, Yin BW, Rettig WJ, Oettgen HF, et al. Expression of Lewisa, Lewisb, X, and Y blood group antigens in human colonic tumors and normal tissue and in human tumor-derived cell lines. *Cancer Res* 1986;46(3):1553-61.
47. Kuan CT, Pai LH, Pastan I. Immunotoxins containing Pseudomonas exotoxin that target LeY damage human endothelial cells in an antibody-specific mode: relevance to vascular leak syndrome. *Clin Cancer Res* 1995;1(12):1589-94.
48. Pizzo E, Di Maro A. A new age for biomedical applications of Ribosome Inactivating Proteins (RIPs): from bioconjugate to nanoconstructs. *J Biomed Sci* 2016;23:54.
49. Brinkmann U, Pastan I. Immunotoxins against cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 1994;1198(1):27-45.
50. Farahani A. State of globe: enterococci: virulence factors and biofilm formation. *J Glob Infect Dis* 2016;8(1):1-2.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]

TUMJ Tehran University Medical Journal, April 2018; Vol. 76, No. 1: 12-18 Review Article

A review on the types of immunotoxins and their use in cancer treatment: *review article*

Saber Soltani M.Sc.[1,2]
Abolfazl Davoodabadi Ph.D.[3]
Abbas Farahani Ph.D. Student[1,4*]
Mahsa Dastranj M.Sc.[1,4]
Masomeh Amini Ph.D. Student[1,2]
Navid Momenifar M.Sc.[1,5]
Shirin Poorabdi M.Sc.[1,4]
Hojat Veisi M.Sc.[1,4]

1- Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Microbiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
4- Department of Microbiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
5- Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Basic Sciences and Advanced Technologies in Biology, University of Science and Culture, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Microbiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Golestan Blvd., Ahvaz, Iran.
Tel: +98 61 3311
E-mail: abbasfarahani25@yahoo.com

Abstract

Received: 02 May 2017 Revised: 09 May 2017 Accepted: 06 Mar. 2018 Available online: 16 Mar. 2018

Immunotoxins such as pseudomonas exotoxin are Molecules with a unique structure like toxin-antibody part. These immunotoxins are two functional which crossing the cell membrane and enters the target cell and destroy the cell. Toxin-based treatments are a widespread research field and can have broad applications in the biology and public health. Immunotoxins act selectively against cancer cells and have a good potential for detecting and targeting cancer cells. Specific immunotoxins to target immune cells due to the selection type antibody and antibodies are responsible for the identification of the target cells. Cancer is becoming a major cause of death in most developed countries. In order to have a strong factor in cancer repression, that agent must target the cancer cells directly and specifically. Often, but not always, immunotoxins are produced for disabling and killing cancer cells, that this issue is one of new therapeutic approaches in recently. Clinical aims to designing and create new cancer therapies focused with this approach, a lot of information about the toxin and intracellular pathways have been obtained. So, toxins in medicine are useful for the treatment of human disease and study of professional cellular functions. So, immunotoxins have a high potential for cancer treatment. Other applications of immunotoxins, including immune system regulation and treatment of viral diseases and parasites diseases. More research is needed to improve the immunotoxin effects and to reduce their side effects. On the whole, with design creative, clever and experienced programs, many human diseases, particularly cancers can be in a short period of time and faster than other methods of treatment that the treatment of long, to be treated. Following the design and implementation of clinical trials, the effects of immunotoxins on animal tumorigenic models were performed. In fact, in this study, we focus on the use of protein-bound toxins with bacterial and herbal sources and more specifically Pseudomonas immunotoxins which attached to antibodies to target cancer cells.

Keywords: antibodies, cancer, diphtheria, immunotoxins, *pseudomonas*, toxins.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-05-13]