

رویکردهای نوین در ایمونوتراپی سرطان: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۵ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۸/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۹/۰۷

ایمونوتراپی سرطان به هرگونه مداخله گفته می‌شود که سیستم ایمنی را وادار به حذف بدخیمی می‌کند. در ایمونوتراپی موفق پاسخ ضد سرطانی تولید می‌شود که این پاسخ سیستمیک، اختصاصی و قابل تحمل است و به محدودیت‌های اولیه در درمان‌های سنتی غلبه می‌کند. در مقاله مروری حاضر، روش‌های موثر بر سیستم ایمنی در درمان سرطان از جمله سرکوب سیستم ایمنی در ریز محیط تومور، واکسن‌های سرطانی و سلول‌های T تطبیقی درمانگر آورده شده است. درمان‌های دیگر ترکیبی و مولکولی افزون بر بر سی موفق‌ترین رویکردهای ایمونوتراپی سرطان، با کمک نانومواد حاصل شده است. نانومواد به‌عنوان تعدیل‌کننده کارآمد و متنوع واکسینا سیون در درمان سرطان گسترش یافته است. به‌تازگی، گسترش واکسن‌های سرطانی بر روی واکسن‌های زیرگروه بوده است که شامل آنتی‌ژن‌های خالص شده توموری یا اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنیک هستند. با این حال، واکسن‌های زیرواحد حلال کمابیش پاسخ‌های لنفوسیت T سیتوتوکسیک ضعیفی القا می‌کنند که استفاده از آنها را در سرطان محدود می‌کند. برای غلبه بر این مشکل، کلویدهایی در مقیاس نانو می‌توانند استفاده شوند تا ارایه آنتی‌ژن توسط عملکرد فاگوسیتی کارآمدتر شود. نانومواد با چندین عملکرد افزایشی جهت سرکوب همزمان و ایمنی‌زایی در ریز محیط تومور تأثیرات هم‌افزایی چشمگیری را در مقابله با تومورزایی در مدل‌های پری‌کلینیکال نشان داده‌اند. در این راستا، آنها چشم‌انداز خوبی را به‌دلیل کسب نتایج موفق با چیره شدن بر محدودیت‌های روش‌های درمانی حاضر نشان داده‌اند. در این مقاله مروری سعی شده است چشم‌انداز جدیدی را برای روش‌های درمانی ایجاد کند و امید است درمان بیماران با بیشترین تاثیر و کمترین اثرات جانبی در آینده نزدیک صورت گیرد.

کلمات کلیدی: واکسن‌های سرطانی، ایمونوتراپی، نانو مواد.

نگین صفارزاده^۱

عالیه فرشباف^۲

جواد توکلی-بزاز^{۱*}

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، ساختمان ۸، گروه ژنتیک پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۳۰۰۵

E-mail: tavakkolybazzazj@tums.ac.ir

آورد. با گسترش سرطان، سلول‌های ایمنی از نظارت سیستم ایمنی، به خصوص سلول‌های T ایمنی، می‌گریزند. گسترش تومور کمابیش مرتبط با جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌هایی است که شرکت‌کننده در کنترل بیوشیمیایی و دخیل در رشد سلول هستند.^۲ ایمونوتراپی سرطان به هرگونه مداخله گفته می‌شود که سیستم ایمنی را وادار به حذف بدخیمی می‌کند. ایمونوتراپی موفق سبب تولید

سرطان از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است و انتظار می‌رود طی دو دهه آینده بیش از ۷۰٪ رشد داشته باشد.^۱ درمان‌های رایج همانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی فاقد اختصاصیت و مداومت اثربخشی هستند. بنابراین به روشی نیاز است که با اختصاصیت بالا سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار دهد و همچنین با کاهش مرگ‌ومیر ناشی از عوارض درمانی، بهبودی در طولانی مدت را فراهم

و چگونگی هدف قرار دادن (شامل افزایش اعمال شدید تخلیه لنفی) و مراحل تمایز سلول‌های درگیر را بررسی کرده‌اند. سلول‌های T مهندسی شده می‌توانند برای تخریب سرطان‌های بافت‌های مختلف استفاده شوند. برخی تومورها، همانند تومورهای دوره کودکی، سلول‌های زایای بیضه و برخی لوکمی‌ها، دارای جهش‌های کمی هستند و به نظر می‌رسد فنوتیپ‌های سرطانی آن‌ها به طور گسترده نتیجه بی‌نظمی‌های اپی‌ژنتیکی هستند.^۹ قابل توجه است که ملانوماها تنها تومورهایی با ژنوم جهش یافته بالا نیستند، بلکه برخی از تومورهای اولیه ریوی نیز بسیار جهش یافته‌اند که جهش‌زاهای محیطی شدید را تجربه می‌کنند که همانند نور ماورای بنفش در ملانوما، در سرطان‌های ریوی توسط تنباکوی سیگار القا می‌شود. به نظر می‌رسد که جهش‌های بسیاری در سرطان ریه می‌توانند توسط ACT مورد هدف قرار گیرند. اگرچه سلول‌های TIL به تنهایی جدا شده‌اند و از ملانوما گسترش یافته‌اند انواع سلول‌های توموری توسط سلول‌های T مهندسی شده لیز می‌شوند تا آنتی‌ژن‌های سطحی تومور را تشخیص دهند و می‌توانند سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها را از این سلول‌های T رها کنند. رویکردهای مهندسی ژنتیک بر روی سلول T، بیان گیرنده‌های اختصاصی که تومورها را هدف قرار می‌دهد گسترش داده است.^{۱۰}

سلول‌های توموری و استرومای اطراف آن می‌توانند سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشدی تولید کنند که سرکوب کننده شدید ایمنی است. فاکتور رشد ترانسفورم- β (TGF- β) شناخته شده‌ترین فاکتور است که می‌تواند از فعالیت، تمایز و تکثیر سلول‌های T جلوگیری کند.^{۱۱} TGF- β گریز سلول‌های توموری را از سیستم ایمنی تسهیل می‌کند و سطح بالای TGF- β پلازما همبستگی ضعیفی با بدخیمی‌های مختلف دارد. GC1008 آنتی‌بادی اختصاصی کاملاً انسانی TGF- β است که به هر سه ایزوفرم TGF- β متصل می‌شود. از این آنتی‌بادی به وفور در مطالعات بیمارانی با سرطان کلیه یا ملانوما بدخیم به کار می‌رود. تولید فاکتورهای سرکوب کننده ایمنی همانند TGF- β سبب تجمع سلول‌های CD4⁺، CD25⁺، FOXP3⁺ و T reg می‌شود که با نتایج بالینی ضعیفی همراه بوده است.^{۱۲} در بدخیمی‌های مختلف، تیمار با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی CD25 جهت تخلیه سلول‌های T reg پتانسیل بالایی را در مدل‌های کارآزمایی بالینی نشان داده است و سبب مهار شکل‌گیری و متاستاز تومور در یک موش مدل سرطان سینه شده است. آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی IgG1 CD25 انسانی شده به نام

پاسخ ضدسرطانی می‌شود که این پاسخ سیستمیک، اختصاصی و قابل تحمل است و به محدودیت‌های اولیه در درمان‌های سنتی غلبه می‌کند. یافته‌های تازه در درک عملکرد سیستم ایمنی افق جدیدی را در ایمونوتراپی علیه سرطان گشوده است، به ویژه انعکاس سرکوب سیستم ایمنی در ریز محیط تومور (TME)، واکسن‌های سرطان و سلول‌های T تطبیقی درمانگر (ACT).^۲

ایمونوتراپی بر اساس انتقال تطبیقی لنفوسیت‌های اختصاصی تومور دارای تاریخچه‌ای غنی است که به چند دهه گذشته برمی‌گردد.^۴ این درمان بر اساس ACT را از سایر ایمونوتراپی‌ها تشخیص دهیم، همانند واکسن‌های درمانی سرطان که به منظور تقویت واکنش‌های ایمنی در برابر تومور میزبان طراحی شده‌اند. انستیتو سرطان ایالت متحده آمریکا و سایر مراکز نشان داده‌اند واکسن‌های درمانی به دلیل استفاده آسان و سمیت کم در کارآزمایی‌های بالینی و پیش بالینی بسیار جذاب هستند. تاثیر واکسن‌ها با استفاده از یک رژیم ترکیبی همراه با تعدیل‌کنندگان Major histocompatibility complex (MHC)، سایتوکین‌ها و کمک محرک‌ها می‌تواند تقویت شود.^۵

واکسن‌های سرطانی پسرقت تومور را در کمتر از ۴٪ بیماران تحت درمان القا می‌کنند. اگرچه واکسن درمانی Sipuleucel-T توسط سازمان غذا و دارو برای درمان سرطان پروستات مقاوم به عقیمی تأیید شده است و سبب افزایش بقای میانگین ۴/۱ ماه می‌شود، اما هیچ تفاوت چشمگیری در مدت پروسه بیماری نشان نداد و بیماران پسرقت تومور یا پاسخ‌های مداوم و طولانی را تجربه نکردند.^۶

ایمونوتراپی بر اساس انتقال تطبیقی TILها (لنفوسیت‌های نفوذ یافته توموری) بهترین درمان در دسترس برای بیمارانی با سرطان ملانوما متاستاتیک است. با این حال، این درمان دارای محدودیت‌هایی است. همه بیماران به کارآزمایی وارد نمی‌شوند و محدود به بیمارانی با وضعیت عملکرد خوب است که توانایی مقاومت در برابر تخلیه لنف و درمان با کمک IL-2 را دارند. بنابراین، ACT تراپی با TILهای اتولوگ پاسخ‌های سراسر مداومی را در بیمارانی با ملانوما متاستاتیک ایجاد می‌کند و کارآمدی مشابهی را بدون توجه به درمان پیشین فراهم می‌آورد.^۷ نشان داده شده است که در برخی موارد تومورها ممکن است با استفاده از مکانیسم‌های گوناگون از درمان سلول‌های T بگریزند.^۸ افزون‌براین، مطالعات حیوانی و انسانی اهداف تخصصی سلول‌های T ترانسفر شده را مورد جستجو قرار داده‌اند. همچنین ماهیت ریزمحیطی

انسداد نقاط واریسی و TIL تراپی موثر هستند: اول، فرکانسی که در مقابل دو کلاس آنتی ژنی با پاسخ‌های سلول T رخ می‌دهد. دوم، قدرت اختصاصیت پاسخ‌های سلول T برای هر دو کلاس آنتی ژن. مطالعات اخیر بر روی موش‌های مدل با استفاده از پیوند سرطان‌های محرک کارسینوژن نشان داده است که بلوک نمودن نقاط واریسی، کیفیت پاسخ اختصاصی سلول T را در تومور مختص به نئوپلاستی ژن تغییر می‌دهد (همانند تغییرات تخصصی رایج یک درمان) در بیان ژن TIL‌های CD8+ که از موش‌های حامل تومور تیمار شده با آنتی‌بادی CTLA4 و/یا (PD-1) Programmed death-1 جدا شده‌اند و عظمت این پاسخ سلول T با CTLA4 یا بلوک CTLA4/PD-1 ترکیبی مشاهده شده اما نه بلوک PD-1 به تنهایی.^{۲۰} به دلیل اینکه این نئوپلاستی‌ها در این مدل به عنوان آنتی‌ژن‌های پس‌زنده‌ی سرطان شناسایی شده‌اند، این داده‌ها خواهد قانع‌کننده‌ای را ارائه می‌دهند که انسداد نقاط واریسی حداقل در بخشی از فعالیت اختصاصی نئوپلاستی‌ها در این جایگاه عمل می‌کند. با این حال، در ملانوما انسانی، در محلی که تومور در جایگاه خود سال‌های زیادی با سیستم ایمنی در تماس است، وضعیت پیچیده‌تر است. همانطور که در بالا بحث شد، فعالیت سلول T در مقابل نئوپلاستی‌ها در ملانوما شایع است. افزون‌براین، یک گزارش نشان داد، چنین فعالیتی می‌تواند توسط درمان با آنتی-CTLA4 بهبود یابد.^{۲۱} با این حال، فعالیت سلول T در مقابل آنتی‌ژن‌های مشترک جهش‌نیافته در اغلب بیماران مبتلا به ملانوما مشاهده شده است و گسترش این پاسخ سلول T به دنبال TIL تراپی و درمان آنتی-CTLA4 ثبت شده است.^{۲۲} خواهد برای نقش نئوپلاستی‌ها در هدایت شدت پاسخ سلول T درون توموری توسط مشاهداتی فراهم شده است که حضور سلول‌های CD8+ در محل تومور همراه با جهش بیشتر، بالاتر است که با استفاده از داده‌های توالی‌یابی RNA فراهم شده است. با توجه به تأثیرات ایمونوتراپی در تومورهایی با بار جهشی متفاوت، در بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های غیرکوچک ریوی بیماران درمان‌شده با PD-1، بار جهش ارتباط بسیار قوی را با پاسخ کلینیکی نشان داده است. بیشتر داده‌های مستقیم در ارتباط با سلول‌های T اختصاصی نئوپلاستی‌ها در کنترل تومور انسان از مطالعات بالینی کمی به دست آمده‌اند که لازمه‌ی تزریق جمعیت مشخص سلول T یا تزریق سلول‌های T ترانسداکت شده با T cell receptor (TCR) است. بنابراین، اگرچه داده‌های در دسترس از این نظریه حمایت می‌کنند که شناخت سلول T از

Zenapax, Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ,) Daclizumab (USA) به‌خوبی تحمل می‌شود و سبب تخلیه‌ی سلول‌های T reg در بیماران با سرطان سینه بدخیم می‌شود و ممکن است با واکنش‌های پتیدی تقویت شوند که ترانسکرپتاز معکوس تلومرآز و پروتئین‌های ضد آپوپتوز را مورد هدف قرار می‌دهد. با این حال، درمان با CD25 اختصاصی پتانسیل تهی‌سازی سلول‌های T موثر را دارد و سبب افزایش بیان CD25 پس از فعال‌سازی می‌شود. افزون‌براین، مطالعات بیشتری جهت درک نقش سلول‌های T reg فاقد CD25 در محل سرطان لازم است.^{۱۴}

از لحاظ تئوری، انتقال تطبیقی لنفوسیت‌ها با ویژگی توموری، نگرانی در مورد عدم تحمل آنتی‌ژن‌های توموری را از بین می‌برد و سلول‌های T موثر را با فراوانی بالا تولید می‌کند. تخلیه لنف در میزبان، پیوند Ex vivo سلول‌های T اکتسابی را تسهیل می‌کند و امکان انتقال موفقیت‌آمیز لنفوسیت‌های نفوذیافته‌ی توموری (TIL) را در بیماران مبتلا به ملانوما را فراهم کرده است که با پاسخ‌های ایمنی چشمگیری همراه بوده و برخی از آنان کاملاً مداوم هستند.^{۱۵} با پیشرفت روش‌های کشت سلول‌های T و مهندسی آن‌ها، همراه با ناقل‌های رتروویروسی که گیرنده‌های سلول T یا گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمیریک (CAR) را با دمن‌های مسیر کمک تحریکی حمل می‌کنند فرصت‌هایی برای درمان تومور با سلول T اکتسابی فراهم شده است.^{۱۶}

Ipilimumab یک نوع مونوکلونال آنتی‌بادی Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene (CTLA4) است که نقش آن در تنظیم عملکرد سلول‌های T سال‌های زیادی توسط چندین گروه از جمله Chambers و همکارانش مطالعه شده است.^{۱۷} اتصال CTLA4 به‌طور موثری سبب جلوگیری از فعال شدن و تکثیر بیشتر می‌شود از این جهت روند پاسخ ایمنی را کنترل می‌کند و شانس التهاب خودایمنی مزمن را تضعیف می‌کند. تنظیم منفی با استفاده از بلاک‌کننده آنتی‌بادی ایجاد می‌شود. اهمیت اساسی CTLA4 در کنترل عملکرد سلول T توسط فنوتیپ موش Ctl42/2 به خوبی نشان داده شده است که به دلیل اختلال لنفوپرولیفتراتیو شدید در سنین جوانی فوت کرد.^{۱۸} اتصال CTLA4 با تعدیل بیشتر پاسخ سلول‌های T برای سرکوب عملکرد سیستم ایمنی سلول‌های T reg مهم است.^{۱۹}

از لحاظ تئوری، دو فاکتور باید اهمیت نئوپلاستی‌ها و آنتی‌ژن‌های خودی جهش‌نیافته را تعیین کنند که در ایمونوتراپی سرطان از جمله

CPM فعالیت سرکوب‌کنندگی سلول‌های Tr CD4 را در پاسخ‌های ایمنی ثانویه اختصاصی مربوط به Dexo بازگرداند و تأثیر آنتی‌توموری سینرژیک با Dexo دارد.^{۳۰} ریز محیط مرتبط با تومور (TME) در اغلب تومورهای جامد با منفعت ایمنی و التهاب پیش‌تومورزایی مشخص می‌شود. این خصوصیات توسط فعالیت همزمان خود سلول‌های سرطانی، سلول‌های استرومایی تومور همانند فیروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAF) و سلول‌های ایمنی نافذ به تومور (TIL) از جمله Treg، ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAM) و سلول‌های سرکوب‌کننده مرتبط با میلوئید (MDSC) تسهیل می‌شود.^{۳۱،۳۲} در بین مکانیسم‌های مختلف، این سلول‌ها ترجیحاً سلول‌های T موثر را از پارانشیم تومور محروم می‌کنند، به‌طور موضعی از عملکرد موثر سیتوتوکسیک جلوگیری می‌کنند، رشد و متاستاز تومور را افزایش می‌دهند و تأثیر Tolerogenic را تقویت می‌کنند.^{۳۳،۳۴} اختلال ایمنی تومور پروگزیمال همانند سرکوب مولکولی یا سلولی تعدیل‌کننده‌های Tolerogenic یا فعال‌کننده سلول‌های موثر سیتوتوکسیک گاهی اوقات می‌تواند جهت القای ایمنی‌زایی ضد توموری کافی باشند و تأثیر سینرژیک چشمگیری با رویکردهایی که تولید یا گسترش سلول‌های T تخصصی سرطان را افزایش می‌دهد دارد.^۳ ایمونوتراپی‌هایی که سرکوب ایمنی را در TME باز می‌گردانند، مشابه انواع سرطان‌های ایمونوژنیک در یک جمعیت ضدسرطانی سلول T چشمگیر هستند که پیش‌تر وجود داشته‌اند اما از لحاظ عملکردی در TME مهار شده‌اند.^{۳۵،۳۶} البته اگرچه TME منبع این تعدیل‌کننده‌های Tolerogenic را ارایه می‌دهد، اغلب محدود به این قسمت نیست و می‌تواند در گره‌های لنفی (tLN) ته‌نشین شود و در برخی موارد منجر به اثرات سیستمیک در بیماران شود.^{۳۷} جهت انتقال تعدیل‌کننده‌های ایمنی همانند سایتوکین‌ها و عوامل آنتاگونیستی که گیرنده‌های سطح سلول را مورد هدف قرار می‌دهند، ناقل باید به گونه‌ای طراحی شود که برهمکنش با سلول‌های فاگوسیتی را افزون‌بر انتشار آن، در TME خارج سلولی به حداقل برساند. به‌عنوان مثال، باید سطح برخی ناقل‌ها با پوشش‌های پلیمریک زیستی بی‌اثر تغییر داده شود همانند پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) یا مشتقات PEG، یا با سیگنال‌های ضد فاگوسیتی همانند CD47.^{۳۷} ویژگی‌های فیزیکی ناقل همانند سایز، نسبت ابعاد یا سفتی می‌تواند جهت کاهش جذب سلول تنظیم شود. همچنین برای ارسال تعدیل‌کننده‌های ایمنی همانند لیگاندهای Pattern recognition receptor (PRR) خاص یا مسیر تنظیم ایمنی مورد هدف

نئوتانتی‌ژن‌ها به تأثیر ایمونوتراپی شایع کمک می‌کند، نباید سهم بالقوه پاسخ‌های سلول T در مقابل یک مجموعه از آنتی‌ژن‌های غیرجش یافته را فراموش کرد. یک مقایسه مستقیم از فعالیت آنتی‌توموری نئوتانتی‌ژن و آنتی‌ژن خودی سلول‌های T اختصاصی برای رسیدگی بیشتر به این موضوع از بیماران به دست آمد.^{۳۳} به‌دلیل اینکه DC مشتق شده از EXOها (Dendritic cell (DC)-derived exosomes (Dexo) مولکول‌های ایمنی هستند، نقش مهمی در تحریک سلول‌های T سلول CD8 داشته‌اند. اولین بار در سال ۱۹۹۶ گزارش شد که EXOهای مشتق شده از سلول B که MHC کلاس II مختص آنتی‌ژن را القا می‌کنند، پاسخ سلول‌های T را محدود می‌کنند.^{۳۴} Zitvogel و همکارانش برای اولین بار نشان دادند، واکسیناسیون Dexo سبب ریشه‌کنی تومورها در مدل‌های حیوانی می‌شوند.^{۳۵} این مشاهدات نشان داد که EXO وزیکول بیواکتیوی با قابلیت تنظیم سیستم ایمنی و تأثیرات آنتی‌توموری است. DCهای مشتق شده از MHC که Dexo آن‌ها را بیان می‌کنند و مولکول‌های کمک تحریکی در In vitro مستقیماً تکثیر سلول‌های T را تحریک می‌کنند. اتصال Dexo به سلول‌های T توسط برهمکنش‌های MHC/TCR و CD54/LFA-1 تنظیم می‌شود. افزون‌براین، برهمکنش CD80/CD28 در القای تحریک سلول T توسط Dexo دارای اهمیت است. با این حال، گزارش شده است که Dexo نتوانسته سلول‌های CD4 T را در In vitro تا زمانی که DC حضور نیافته تحریک کند و نشان می‌دهد، ممکن است Dexo تبادل عملکردی پپتید/MHC(pMHC) را در بین DC میزبان تسهیل کند و پاسخ‌های لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTL) را تحریک کند.^{۳۶} با این حال، اغلب واکسن‌های EXO فقط به صورت پیشگیرانه ایمنی‌زایی می‌کنند، اما هیچ تأثیر درمانی بر تومورهای ایجاد شده ندارند. ریز محیط تومور می‌تواند سبب گسترش سریع سلول‌های Tr CD4 شود و تومورهای ایمونوژنیک را با تأخیر پس بزند.^{۳۷،۳۸} در مقابل، تخلیه این سلول‌های Tr پاسخ‌های ایمنی آنتی‌توموری را القا می‌کند و سبب ریشه‌کنی تومور می‌شود. سیکلوفسفامید (CY) Cyclophosphamide که از فعالیت سلول Tr CD4 جلوگیری می‌کند، قادر به بازگردانی تحمل ایمونولوژیکی و تسهیل ایمونوتراپی اکتسابی سرطان است.^{۳۹} تأثیرات آنتی‌توموری مربوط به Dexo در حیوانات درمان شده با CPM به‌طور چشمگیری افزایش یافت. پیش‌تیمار CPM پیش از اعمال Dexo می‌تواند پاسخ‌های ثانویه اختصاصی آنتی‌ژن را بهبود بخشد و نشان می‌دهد که ممکن است

به صورت پایدار در *In vitro* بیش از یک هفته نگهداری می شود. این عوامل تأثیرات هم افزایی ضد تومورزایی در مدل های پری کلینیکال دارند، اما با بیان بیش از حد سیستمیک سبب التهاب خارج از هدف می شوند. در یک موش مدل ملانوما آنتی-CD40 و CpG به داخل تومور انتقال یافت و در هر دو حالت محلول یا شکل لیپوزومی سبب جلوگیری از رشد تومور در درجه قابل مقایسه شد. همگام با این مشاهدات، در مقایسه با حیواناتی که این عوامل را به صورت محلول دریافت می کردند، حیوانات تیمار شده با فرم لیپوزومی کاهش وزن کمتری نشان دادند و به طور چشمگیری سطح سرمی آنزیم کبدی ALT، سایتوکین های پیش التهابی، TNF و IL-6 کاهش یافت.^{۴۴}

نانومواد به عنوان تعدیل کننده ی کارآمد و متنوع واکسیناسیون در درمان سرطان گسترش یافته است. به طور چشمگیری، پاسخ ایمنی زمانی ایجاد می شود که DC آنتی ژن را به صورت سیگنال خطر همانند لیگاند PRR دریافت کنند و پس از آن نخست پاسخ سلول T اختصاصی سرطان ایجاد شود. یک خانواده مهم از PRR در طراحی واکسن، TLR هستند که به صورت مکرر به شکل واکسن استفاده می شوند. نمونه هایی از لیگاندهای TLR شامل لیپوپلی ساکارید (LPS) و مشتق آن مونوفسفوریل لیپید A (MPLA) است که در غشای خارجی باکتری گرم منفی یافت می شود، پلی اینوسینیک: پلی سیتیدیلیک اسید (Poly I:C) ساخت مصنوعی یک RNA دو رشته ای که در برخی ویروس ها یافت می شود و داکسی نوکلئوتیدهای CpG که موتیف های DNA در ژنوم میکروبی را شبیه سازی می کند. چالش اصلی در طراحی واکسن سرطان، تثبیت DC، سیگنال خطر و آنتی ژن به یک بخش فضایی در یک زمان است. برای این منظور، نانومواد می توانند به صورت داربست های کلوییدی به همراه سیگنال خطر آنتی ژن اعمال شوند تا محیط اطراف یا انتهای گره های لنفی DC را مورد هدف قرار دهند. نانومواد می توانند آنتی ژن های سرطانی غنی از DC را مورد هدف قرار دهند همانند tdLN و یا خود تومور.^{۴۵،۴۶}

به طور چشمگیری در سال های اخیر، گسترش واکسن های سرطانی بر روی واکسن های Subunit بوده است که شامل آنتی ژن های خالص شده توموری یا اپی توپ های آنتی ژنیک هستند که اغلب در ترکیب با آگونیست TLR به کار می روند. اگرچه نقش آنتی بادی های ضد سرطان Th-1 و سلول های TCD4 مختص سرطان پیچیده است، به طور کلی مشخص شده است که عامل اصلی موفقیت در ایمونوتراپی سرطان،

siRNA، ناقل باید به گونه ای طراحی شود که برای ورود به بخش داخل سلول مناسب باشد. برای نمونه، هدف گرفتن اندولیزومال می تواند توسط تنظیم سطح یا نسبت فیزیکی ذرات قدرتمند اندوسیتوز، یا با تغییر سطح ذرات با لیگاندهایی که گیرنده های مرتبط با اندوسیتوز را مورد هدف قرار می دهند، بهبود یابد.^{۴۰-۴۸} نانومواد جهت ارسال تنظیم کننده های ایمنی به TME، افزون بر نشان دادن مکانیسم های مختلف سرکوب ایمنی توسط TME طراحی شده اند. یک هدف جذاب، فاکتور رونویسی STAT3 است که به عنوان تنظیم کننده ی کلیدی اختلال ایمنی در TME شناسایی شده است. به طور خاص، بیان STAT3 در سلول های نافذ توموری، التهاب توسط Th-2 را افزایش می دهد و مانع پاسخ مربوط به Th-1 می شود و سبب افزایش بقای سلول های T reg می شود.^{۴۱} ممانعت از STAT3 در TME توسط نانوذرات لیپوزومی که با مولکول کوچک آبدوست ممانعت کننده STAT3 بارگذاری شده اند، گزارش شده است.^{۴۲} البته، برخی عوامل آبدوست زمانی که به صورت حلال اعمال می شوند به سرعت حذف می شوند و کارآمدی انتقال سیستماتیک فرم آزاد به بافت هدف را مشکل می کند. نانوذرات هدف انتقال سرکوب کننده های STAT3 را به تومور تسهیل می کنند و افزایش بیان سایتوکین های پیش التهابی مرتبط با Th-1 به همراه کاهش تنظیم سایتوکین های مرتبط با Th-2 را تقویت می کنند. این مورد سبب رشد آهسته تومور در مدل های موشی سرطان سینه جهت پیشگیری، درمان و پاسخ بهتر در مقایسه با فرم آزاد یا لیپوزوم های غیرهدف در زمانی که سرکوبگر به لیپوزوم های هدف می رسند مشاهده شد. ارسال سرکوب کننده STAT3 به TME تأثیر واکسن های درمان سرطان را در مدل موشی سرطان سینه بهبود بخشیده است.^{۴۲} مطالعات مشابه با استفاده از روش های آنتاگونیست دیگر مسیر STAT3 انجام شده است، همانند استفاده از siRNA برای STAT3 و مولکول های کوچک سرکوب کننده دیگر.^{۴۳} نانومواد با چندین عملکرد جهت سرکوب همزمان طراحی شده اند و ایمنی زایی در TME را افزایش می دهند. همسانی هر دو اجزا در یک حامل سبب نتایج بهتری در مقایسه با انتقال یک جز به صورت محلول و یا به شکل نانولیپوزل می شود.

برای نمونه، لیپوزوم هایی در سایز نانو تهیه شده اند که همانند آنتی بادی CD40 آگونیستیک عمل می کنند و به طور همزمان از داکسی-لیگونوکلئوتیدهای CpG، یک لیگاند Toll-like receptor (TLR)

می‌دهد. در کنار کلویدهای جامد، واکنش‌های زیرواحد می‌توانند با پلیمرزوم‌ها و لیپوزوم‌ها تهیه شوند. با این حال، یک محدودیت در استفاده از لیپوزوم‌های استاندارد برای این منظور، پایداری کم در سرم است.^{۴۰} روش‌های ایمونوتراپی به تنهایی برای حذف کامل تومور کافی نمی‌باشد. علت آن سیستم پویا و در حال تغییر ایمنی بدن است که بر اساس شدت بدخیمی تومور می‌تواند خود را با انواع تغییرات تطبیق دهد این مساله مختص تمام تومورها نیست و همانند بیشتر سرطان‌ها با شدت پیشروی بالا، عدم پاسخ مناسب و کافی به ایمونوتراپی می‌تواند به خاطر وجود سلول‌های سرطانی بنیادی باشد که توانایی بالایی در تطابق با سیستم ایمنی داشته و به آسانی از دسترس سیستم ایمنی فرار می‌کنند. از این رو به کارگیری روش‌های ترکیبی ایمونوتراپی یا ایمونوتراپی به همراه رادیوتراپی و شیمی‌درمانی نتایج بهتری داشته‌اند.

تولید انبوه و عملکردی CTL اختصاصی سرطان است.^{۴۸،۴۷} با این حال، واکنش‌های زیرواحد حلال کمابیش پاسخ‌های CTL ضعیفی القا می‌کنند که استفاده آن‌ها را در سرطان محدود می‌کند و به احتمال زیاد به دلیل Cross-presentation ناکافی آنتی‌ژن‌های حلال و غیرایمونوژنیک است.^{۴۹} برای غلبه بر این مشکل، کلویدهایی در مقیاس نانو می‌توانند استفاده شوند تا ارایه‌ی آنتی‌ژن توسط عملکرد فاگوسیتی کارآمد شود که آنتی‌ژن را از لحاظ فیزیکی مرتبط می‌کند. اتصال CpG با ذرات E2، فعال‌سازی سلول‌های دندریتیکی مشتق از مغز استخوان (BMDC) را در مقایسه با CpG آزاد بهبود می‌بخشد. ذرات E2 که CpG و آنتی‌ژن‌های پپتیدی را ارایه می‌کنند، سلول‌های T مختص آنتی‌ژن بیشتری را در مقایسه با آن‌هایی که جداگانه ارایه می‌دهند، فعال می‌کنند و مزیت آنتی‌ژن و سیگنال خطر را بر روی یک حامل نشان

References

- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(8):1893-907.
- Weinberg R. *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2013.
- Cheung AS, Mooney DJ. Engineered Materials for Cancer Immunotherapy. *Nano Today* 2015;10(4):511-531.
- Greenberg PD, Cheever MA, Fefer A. Eradication of disseminated murine leukemia by chemoimmunotherapy with cyclophosphamide and adoptively transferred immune syngeneic Lyt-1+2-lymphocytes. *J Exp Med* 1981;154(3):952-63.
- Schlom J. Recent advances in therapeutic cancer vaccines. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27(1):2-5.
- Klebanoff CA, Acquavella N, Yu Z, Restifo NP. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol Rev* 2011;239(1):27-44.
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4550-7.
- Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol* 2002;3(11):999-1005.
- Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, Flores-Otero J, Ding L, Chen X, et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature* 2012;481(7381):329-34.
- Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2011;118(18):4817-28.
- Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:267-96.
- Abbasi F, Amiri P, Sayahpour FA, Pirmoradi S, Abolhalaj M, Larjani B, et al. TGF- β and IL-23 gene expression in abstimulated PBMCs of patients with diabetes. *Endocrine* 2012;41(3):430-4.
- Petrausch U, Jensen SM, Twitty C, Poehlein CH, Haley DP, Walker EB, et al. Disruption of TGF-beta signaling prevents the generation of tumor-sensitized regulatory T cells and facilitates therapeutic antitumor immunity. *J Immunol* 2009;183(6):3682-9.
- Hong H, Gu Y, Zhang H, Simon A, Chen X, Wu C, et al. Depletion of CD4+ CD25+ regulatory T cells enhances natural killer T cell-mediated anti-tumour immunity in a murine mammary breast cancer model. *Clin Exp Immunol* 2010;159(1):93-9.
- Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):299-308.
- June CH. Principles of adoptive T cell cancer therapy. *J Clin Invest* 2007;117(5):1204-12.
- Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001;19:565-94.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3(5):541-7.
- Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008;322(5899):271-5.
- Gubin MM, Zhang X, Schuster H, Caron E, Ward JP, Noguchi T, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature* 2014;515(7528):577-81.
- van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, Velds A, Toebes M, Heemskerk B, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(32):e439-42.
- Kvistborg P, Philips D, Kelderman S, Hageman L, Ottensmeier C, Joseph-Pietras D, et al. Anti-CTLA-4 therapy broadens the melanoma-reactive CD8+ T cell response. *Sci Transl Med* 2014;6(254):254ra128.

23. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124-8.
24. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med* 1996;183(3):1161-72.
25. Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998;4(5):594-600.
26. Théry C, Duban L, Segura E, Véron P, Lantz O, Amigorena S. Indirect activation of naïve CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes. *Nat Immunol* 2002;3(12):1156-62.
27. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10(9):942-9.
28. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 2004;34(2):336-44.
29. Berd D, Mastrangelo MJ. Effect of low dose cyclophosphamide on the immune system of cancer patients: depletion of CD4+, 2H4+ suppressor-inducer T-cells. *Cancer Res* 1988;48(6):1671-5.
30. Taieb J, Chaput N, Scharz N, Roux S, Novault S, Ménard C, et al. Chemoimmunotherapy of tumors: cyclophosphamide synergizes with exosome based vaccines. *J Immunol* 2006;176(5):2722-9.
31. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;362(10):875-85.
32. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008;27(45):5904-12.
33. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353(25):2654-66.
34. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9.
35. Le HN, Lee NC, Tsung K, Norton JA. Pre-existing tumor-sensitized T cells are essential for eradication of established tumors by IL-12 and cyclophosphamide plus IL-12. *J Immunol* 2001;167(12):6765-72.
36. Jeanbart L, Ballester M, de Titta A, Corthésy P, Romero P, Hubbell JA, et al. Enhancing efficacy of anticancer vaccines by targeted delivery to tumor-draining lymph nodes. *Cancer Immunol Res* 2014;2(5):436-47.
37. Rodriguez PL, Harada T, Christian DA, Pantano DA, Tsai RK, Discher DE. Minimal "Self" peptides that inhibit phagocytic clearance and enhance delivery of nanoparticles. *Science* 2013;339(6122):971-5.
38. Huang X, Teng X, Chen D, Tang F, He J. The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function. *Biomaterials* 2010;31(3):438-48.
39. Seo S-J, Chen M, Wang H, Kang MS, Leong KW, Kim H-W. Extra- and intra-cellular fate of nanocarriers under dynamic interactions with biology. *Nanotoday* 2017;14(4):84-99.
40. Zaimy MA, Saffarzadeh N, Mohammadi A, Pourghadamyari H, Izadi P, Sarli A, et al. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther* 2017;24(6):233-43.
41. Wang L, Yi T, Kortylewski M, Pardoll DM, Zeng D, Yu H. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *J Exp Med* 2009;206(7):1457-64.
42. Liao D, Liu Z, Wrasidlo WJ, Luo Y, Nguyen G, Chen T, et al. Targeted therapeutic remodeling of the tumor microenvironment improves an HER-2 DNA vaccine and prevents recurrence in a murine breast cancer model. *Cancer Res* 2011;71(17):5688-96.
43. Zhang X, Tian W, Cai X, Wang X, Dang W, Tang H, et al. Hydrazinocurcumin Encapsuled nanoparticles "re-educate" tumor-associated macrophages and exhibit anti-tumor effects on breast cancer following STAT3 suppression. *PLoS One* 2013;8(6):e65896.
44. Kwong B, Liu H, Irvine DJ. Induction of potent anti-tumor responses while eliminating systemic side effects via liposome-anchored combinatorial immunotherapy. *Biomaterials* 2011;32(22):5134-47.
45. Barreto JA, O'Malley W, Kubeil M, Graham B, Stephan H, Spiccia L. Nanomaterials: applications in cancer imaging and therapy. *Adv Mater* 2011;23(12):H18-40.
46. Kievit FM, Zhang M. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers. *Adv Mater* 2011;23(36):H217-47.
47. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568-71.
48. Baumgaertner P, Jandus C, Rivals JP, Derré L, Lövgren T, Baitsch L, et al. Vaccination-induced functional competence of circulating human tumor-specific CD8 T-cells. *Int J Cancer* 2012;130(11):2607-17.
49. Li M, Davey GM, Sutherland RM, Kurts C, Lew AM, Hirst C, et al. Cell-associated ovalbumin is cross-presented much more efficiently than soluble ovalbumin in vivo. *J Immunol* 2001;166(10):6099-103.
50. Stano A, Scott EA, Dane KY, Swartz MA, Hubbell JA. Tunable T cell immunity towards a protein antigen using polymersomes vs. solid-core nanoparticles. *Biomaterials* 2013;34(17):4339-46.
51. Zaimy M, Jebali A, Bazrafshan B, Mehrtafshar S, Shabani S, Tavakoli A, et al. Coinhibition of overexpressed genes in acute myeloid leukemia subtype M2 by gold nanoparticles functionalized with five antisense oligonucleotides and one anti-CD33(+)/CD34(+) aptamer. *Cancer Gene Ther* 2016;23(9):315-20.

New approaches in cancer immunotherapy: review article

Negin Saffarzadeh Ph.D.
Candidate¹
Alieh Farshbaf M.Sc.²
Javad Tavakkoly-Bazzaz
M.D., Ph.D.^{1*}

1- Department of Medical
Genetics, School of Medicine,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Genetics and
Molecular Medicine, Faculty of
Medicine, Zanjan University of
Medical Sciences, Zanjan, Iran.

* Corresponding author: Department of
Medical Genetics, Building Number 8,
School of Medicine, Tehran University
of Medical Sciences, Poursina St.,
Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88953005
E-mail: tavakkolybazzazj@tums.ac.ir

Abstract

Received: 04 Apr. 2018 Revised: 11 Apr. 2018 Accepted: 21 Nov. 2018 Available online: 28 Nov. 2018

Cancer immunotherapy refers to any intervention that leverages the immune system to eliminate a malignancy. Successful cancer immunotherapies generate an anti-cancer response that is systemic, specific, and durable and overcome to the primary limitations of traditional cancer treatment modalities. In this review paper, the effective methods in immune system to treat cancer, such as immunosuppression in tumor microenvironment (TME), cancer vaccines and T cell adaptive therapy are mentioned. Engineered T cells can use for destruction of the different cancer tissues to diagnose tumor surface antigens. Promotion in culture of T cell methods and their engineering with retroviral vectors that carry T cell receptors or chimeric antigen receptors (CAR) by co-stimulator domains, provide opportunity to treat tumor by T cells. The tumors with high genome mutation, such as lung and melanoma, have severe environmental mutagenesis that is induced by ultra violet light in melanoma and Tobacco in lung cancers. Expression of tumor specific receptors is increased by engineered T cells. The neo-antigens conduct the intensity of intra tumor T cell response. The present of CD8⁺ in tumor site with more mutation is higher and the mutation load is showed strong relation with the clinical response. In addition to the successful approaches to cancer immunotherapy, the other combination and molecular therapies by nanomaterials are listed. Nanomaterials as efficient modulators and diverse vaccine have been developed in the treatment of cancer. In recent cancer vaccine development has been on subunit vaccines that contain purified tumor antigens or antigenic epitopes as an antigen source. However, soluble bolus-based subunit vaccines typically induce weak cytotoxic T lymphocyte responses which limit their utility for cancer. To overcome this, nanoscale colloids can be used to promote more efficient antigen presentation by acting as phagocytic substrates. Nanomaterials are showed co-suppression and immunization in tumor microenvironment by multiple additive functions in preclinical models. In this manner, they exhibited good prospects because of the good results in overcoming the limitations of current therapies. In this review paper is tried to provide new prospect for therapies and hope it creates highest efficacy and lowest side effects for the treatment of patients in the near future.

Keywords: cancer vaccines, immunotherapy, nanomaterials.