واکسن ضد سرطان

نوشته:
دکتر درو پاردل
ترجمه:
دکتر انوشه شریعت تربقان
زیرنظر:
دکتر شمس شریعت تربقان

✧ **خلاصه**

سال ۱۹۹۳ صدمین سالگرد گزارش ویلیام کلی [۱] مبنی بر پس رفت تومور [۲] با فعال شدن سیستم ایمنی توسط سموم باکتریایی بود. در حالی که واکسیناسیون علیه سرطان نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است، ایمن درمانی فعال [۳] هنوز یک روش قطعی برای درمان سرطان محسوب نمی‌شود. درو پاردل [۴] واکسیناسیونهای ملکولی جدید را براساس اصول ایمونولوژی ایجاد آثار عمومی ضد تومور در حیوانات بازنگری کرد که نتیجه آن فراهم ساختن ژنتیک دقیق آنتی‌ژنهای مخصوص هر تومور و امکان گسترش واکسنهای موردنظر با آنتی‌ژن اختصاصی برای درمان خواهد بود.

پرتال جامع علوم انسانی

✧ **مقدمه**

بهترین واکسنهای ضدسرطان از ویروسها گرفته شده‌اند. به وسیله این واکسنها، افراد قبل از برخورد با ویروس بیماریزا، بر ضد آنتی‌ژنهای آن، ایمنی پیدا می‌کنند. این کار با ویروسها امکان پذیر است، زیرا مجموع ژنهای ویروسی نسبتاً ساده بوده، و تعداد محدودی آنتی‌ژن مشخص دارند. این موضوع برای اکثر تومورها صادق نمی‌باشد، زیرا دنیای واقعی آنتی‌ژنها چنان که شرح آن بعداً می‌آید،

۱- William Coley
۲- Regression
۳- Active Immunotherapy
۴- Drew Pardoll

می‌تواند واقعاً بی‌حد و مرز باشد. بنابراین، وقتی در مورد واکسنهای ضد تومور صحبت می‌شود، تحریک سیستم ایمنی به وسیله واکسن بیشتر بعد، نه قبل از برخورد با آنتی‌ژن رخ می‌دهد. آنتی‌ژنهای اختصاصی تومور که از نظر سیستم ایمنی ارزش داشته باشند، هنوز از نظر ملکولی تعیین نشده‌اند. لذا برای تولید واکسن باید از سلولهای تومور خود بیمار (به عنوان منشأ آنتی‌ژن) استفاده شود. با توجه به چگونگی تشدید پاسخهای ایمنی مؤثر علیه آنتی‌ژنهای تومور باید این اصل را مدّ نظر داشت که در ایمن‌سازی علیه تومور، باید بر روی ایمنی سلولی بیشتر از ایمنی هومورال کار کرد.

اهمیت سلولهای T در ایمن درمانی[1] ضد تومور با استفاده از واکسن، در کاربردهای اساسی آن است. ابتدا آنکه چون سلولهای T نمی‌توانند هر آنتی‌ژن پپتیدی موجود در سطح سلول را در صورت اتصال به پروتئین‌های MHC[2] شناسایی نمایند، هر نوع پپتید سلولی (چه در روی غشا و چه در داخل سلول) می‌تواند جزو آنتی‌ژنهای توموری قابل شناسایی توسط سلولهای T قرار گیرد. دوم این که تصویر سه بعدی آنتی‌ژن تومور، اهمیت کمتری نسبت به توالی اسیدهای آمینه اصلی که خصوصیات آنتی‌ژن، مربوط به آنها می‌باشد، پیدا می‌کند و بالاخره از آنجایی که انواع گوناگون MHC به صورت پپتیدهای جداگانه[3] تهیه شده‌اند، احتمالاً اجزای مخصوص قابل شناسایی توسط سیستم ایمنی (به جز انواع شایع MHC مثل آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی HLA-A2.1) در افراد مختلف، متفاوت خواهند بود.

✧ تومورها ذاتاً آنتی‌ژنهای کشف شدنی دارند:

در نهایت امکان دارد کل آنتی‌ژنهای قابل شناسایی توسط سلولهای T کشف شوند. در واقع در پنج سال گذشته پیشرفت مقدماتی در کشف نمونه‌هایی از آنتی‌ژنهای مخصوص هر تومور که توسط سلولهای T قابل شناسائی می‌باشند، صورت گرفته است. دسته‌ها و نمونه‌هایی از این نوع آنتی‌ژنها در جدول شماره ۱ آورده شده است. بدون شک، یکی از بزرگترین دسته‌های آنتی‌ژن مربوط به انکوژنهای جهش یافته[4] یا دوباره چیده شده[5] و یا

۱- Immunotherapy
۲- Major Histocompatibiliy Complex
۳- Non-Overlaping
۴- Mutated
۵- Rearranged

آنتی ـ انکوژن هایی است که به عنوان مهمترین علامت تمام بدخیمی‌ها شناخته شده‌اند. اکثر این پروتئین‌های تغییر یافته در داخل سلول قرار دارند. بنابراین، پادتن های (آنتی بادیهای) ضد آنها احتمالاً ارزش درمانی ندارند. مشکل موجود در هنگام واکسیناسیون یا ایمن درمانی با این ژن محین، در آن است که محل جهش (موتاسیون) یا دوباره چیده شدن در بیشتر موارد تمایل به تغییر، در تومورهای مختلف دارد. با این وجود، سلولهای T مخصوص ras, p53, BCR-abl جهش یافته در دستگاههای گوناگون انسان و موش کشف شده‌اند.

* فرآورده‌های انکوژن فعال شده با جهش یا چیده شدن مجدد:
  - جهش موقعیت ۱۲ در p21ras (تقریباً ۱۰درصد تومورهای انسان)
  - p210 محصول دوباره چیده شدن bcr/abl (CML)
* فرآورده‌های ژن جهش یافته سرکوب کننده تومور:
  - p53 (بیش از ۵۰درصد تومورهای انسان)
* فرآورده‌های جهش‌های گذرا در ژنها به علت ناپایداری ژنتیکی که در بیماریزایی تومور دخالتی ندارند:
  - جهش p91A (ماستوسیتومای p815 موش)
* فرآورده‌های ژنهای جنینی دوباره فعال شده که در بافتهای بالغین نمایان نشده‌اند:
  - p1A (ماستوسیتومای p815)
  - MAGE1 (تقریباً ۵۰درصدازملانومهای‌انسان و حدود ۲۵درصداز تومورهای پستان انسان)
* فرآورده‌های ژنهای ویروسی در بدخیمی های همراه عفونت ویروسی:
  - آنتی‌ژن SV40 T (بدخیمی های حاصل از SV40 در جوندگان)
  - فرآورده‌های ژنی E7, E6 ویروس پاپیلومای انسان (سرطان گردن رحم انسان)
  - فرآورده‌های ژنی EBNA-1 ویروس اپشتن ـ بار (سرطان هوچکین و گلو - بینی)
* یک گروه آنتی ژنهای قابل شناسایی توسط آنتی بادی:
  - یک گروه ایمونوگلولین (لنفوم های سلول B)
  - یک گروه گیرنده سلول T (لنفوم های سلول T)
* آنتی ژنهای خودی مخصوص هر بافت که توسط تومور نمایان می‌شوند:
  - تیروزیناز (بیش از ۵۰درصد ملانوم‌ها)

جدول شماره ۱ـ آنتی ژنهای تومور که پاسخ های سلول علیه آنها شناسایی شده‌اند.

فرآورده‌های ژن ویروسی یکی از دسته‌های مهم آنتی ژنهایی هستند که به طور شایع در تومورها نمایان می‌شوند[۱]. اکنون مشخص شده است که تعدادی از بدخیمی‌های شایع انسان با ویروس در ارتباط است و در واقع با نمایان ساختن فرآورده‌های ژن ویروسی خاص، مشخص می‌شوند. بنابراین بعضی از لنفوم‌های هوچکینی، لنفوم های بورکیت و سرطانهای گلو-بینی[۲] با ویروس اپشتن-بار (EBV) و تعداد زیادی از سرطانهای گردن رحم با ویروس پاپیلوم انسان (HPV) ارتباط دارند. به نظر می‌رسد که ژن EBV تولید کننده آنتی‌ژن -یک هسته اپشتن -بار و پروتئین غشایی اخیر در بیماری هوچکین و در عین حال، فرآورده‌های ژنی HPV E6, E7 در سرطان گردن رحم نمایان می‌شوند. هم ایمنی سلولی و هم هومورال بر ضد این فرآورده‌های ژنی می‌توانند تحت شرایط خاص شناسایی شوند.

کشف فرآورده‌های ژنی مخصوص ملانوم[۳] توسط بون[۴] و همکارانش که معروف به MAGE1 می‌باشد، یکی از مهیج ترین پیشرفتهای اخیر در بیولوژی تومورها می‌باشد. یک ژن به عنوان به رمز - درآورنده[۵] آنتی‌ژن مخصوص ملانوم انسان، شناسایی شده که قابل شناسایی توسط دودمان[۶] سلول T می‌باشد. همچنین کشف شده که ژن MAGE1 نمایان شده در ملانوم، ساختمانی مشابه ژن خط تولید[۷] دارد. مشخص شده است که این ژن تقریباً در ۵۰درصد از ملانومها نمایان می‌گردد، ولی در هیچ یک از نسوج طبیعی بالغین (به جز بیضه‌ها) نمایان نیست. در حالی که خود MAGE1 امکان ندارد آنتی‌ژن غالب تومور شود، ولی نماینده دسته مهمی از آنتی ژنهای تومور است، یعنی فرآورده‌های ژن جنینی[۸] که در تومورها دوباره فعال شده‌اند.

نمونه‌هایی از فرآورده‌های ژن جنینی نمایان شده در تومورها (نظیر آنتی‌ژن کارسینو-امبریوژنیک و آلفا-فیتوپروتئین) از مدتها قبل کشف شده‌اند و MAGE1 اولین موردی است که به عنوان آنتی‌ژن تومور، اختصاصاً قابل شناسایی توسط سلولهای T، در بیماران شناخته شده است.

برای توضیح بیشتر می‌توان

۱- Express
۲- Nasopharyngeal
۳- Melanoma-specific gene product
۴- Boon
۵- Encoding
۶- Clone
۷- Germ-line
۸- Embryonic gene products

واکسیناسیون علیه تومور را به دو گروه تقسیم نمود: در روش اول از خود سلولهای تومور به عنوان منشأ آنتی‌ژن استفاده می‌شود و بنابراین، احتیاج به دانش ملکولی خاص برای کشف آنتی‌ژن نمی‌باشد. روش دوم، واکسیناسیون با آنتی‌ژن خاص می‌باشد که برای تحریک پاسخ ایمنی علیه ژنهای نمایان شده در تومور طراحی شده است.

✧ تحمل در پاسخ به تومور

در شکل ۱ شمای ساده‌ای از مسیر سلولی با حداقل اجزای لازم برای فعال شدن پاسخ از بین برنده سلول (سیتوتوکسیک)، در سلول T علیه تومور نشان داده شده است. منظور از نقطه موجود در این شکل، پپتید مخصوص تومور می‌باشد که توسط سلول $CD8^+$ در MHC رده I عرضه می‌شود[۱]. پیامهای حاصل از شناسایی این واقعه برای فعال نمودن پیشتاز[۲] سلول T در جهت راه‌اندازی ماشین تخریب‌گر[۳] کافی نمی‌باشند. دست کم یکسری پیامهای دیگر برای فعال کردن کامل سلولهای T لازم هستند که از لنفوکین ها ارسال می‌شوند. لنفوکین ها در حالت طبیعی تولید نمی‌گردند، بلکه در صورت لزوم توسط سلولهای T کمکی $CD4^+$[۴] ایجاد می‌شوند. سلولهای T کمکی $CD4^+$ برای تولید لنفوکین‌ها باید پپتیدهای ژنی مختلفی را (موجود در ملکولهای MHC رده II) توسط سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن (نظیر سلولهای دندریتیک یا ماکروفاژ) شناسایی نمایند، آنتی‌ژن ها را از خارج به داخل خود بکشند[۵] و آنها را در داخل اجزای اندوزومی - لیزوزومی جای دهند. آنتی‌ژنهای پروتئینی در آنجا خرد می‌شوند و پپتیدهای حاصل با ملکولهای MHC رده II همراه می‌شوند.

در حال حاضر می‌دانیم که یکی از راههای افتراق سلول «تخصصی» عرضه کننده آنتی‌ژن، در آن است که این نوع سلول ملکولهای باهم تحریک کننده[۶] نظیر B7 را نمایان ساخته همراه با آنتی‌ژن شناسایی شده توسط گیرنده سلول T، گیرنده‌های سلول T کمکی (مثل CD28) را اشغال نماید. اشغال گیرنده‌های سلول T بدون این پیامهای باهم تحریک کننده از توان کاری سلول T کاسته، این ناتوانی مسؤول تحمل

۱- Presentation
۲- Precursor
۳- Lytic machinery
۴- Helper T cells
۵- Endocytose
۶- Co-stimulating

(Tolerance) نسبت به آنتی‌ژنهای خودی می‌گردد.

از شکل ۱ چنین برمی‌آید که عدم پاسخ ایمنی علیه سلولهای تومور می‌تواند دلایلی غیر از فقدان آنتی‌ژن اختصاصی تومور یا ناتوانی سلولهای T $CD8^+$ در شناسایی آن آنتی‌ژن داشته باشد. نقص در جزء کمکی پاسخ ایمنی ممکن است موجب نارسایی در تولید لنفوکین‌های مناسب (به عنوان دومین پیام برای فعال کردن سلولهای T از بین ـ برنده سلول) شود. کمبود بازوی کمکی[۱] می‌تواند ناشی از فقدان آنتی‌ژنهای توموری محدود به MHC رده II، نارسایی سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن برای به درون کشیدن مقادیر کافی آنتی‌ژنهای مخصوص تومور و یا ناشی از ایجاد تحمل سلولهای T کمکی نسبت به آنتی‌ژنهای توموری محدود به MHC رده II باشد.

در حقیقت، یک تصور اینست که مکانیسم های مشابه تولید تحمل در سلولهای T کمکی نسبت به آنتی‌ژنهای خودی، ممکن است موجب ایجاد تحمل آن سلولها نسبت به آنتی‌ژنهای توموری محدود به MHC رده II گردند. به عنوان مثال، نمایان شدن MHC رده II در تومورهای بافت پوششی (اپی‌تلیال) که به طور معمول ملکولهای با هم تحریک کننده نظیر B7 را نمایان نمی‌سازند، ممکن است طوری آنتی‌ژنهای مخصوص تومور را به سلولهای T کمکی عرضه نماید که باعث ساقط شدن دودمان آن سلولها[۲] بشود. چنانکه بعداً شرح داده خواهد شد، بسیاری از روشهای جدید اصلاح ژنتیکی برای تهیه واکسن ضدتومور، تنها به عدم نیاز نسبت به معیوب ساختن جزء کمکی پاسخ ایمنی و یا به اصلاح روش عرضه آنتی‌ژنهای تومور به سلولهای T اختصاص یافته‌اند، تا این پاسخها به جای ایجاد تحمل موجب فعال شدن سیستم ایمنی گردند.

✧ واکسنهای ضد تومور با موادکمکی

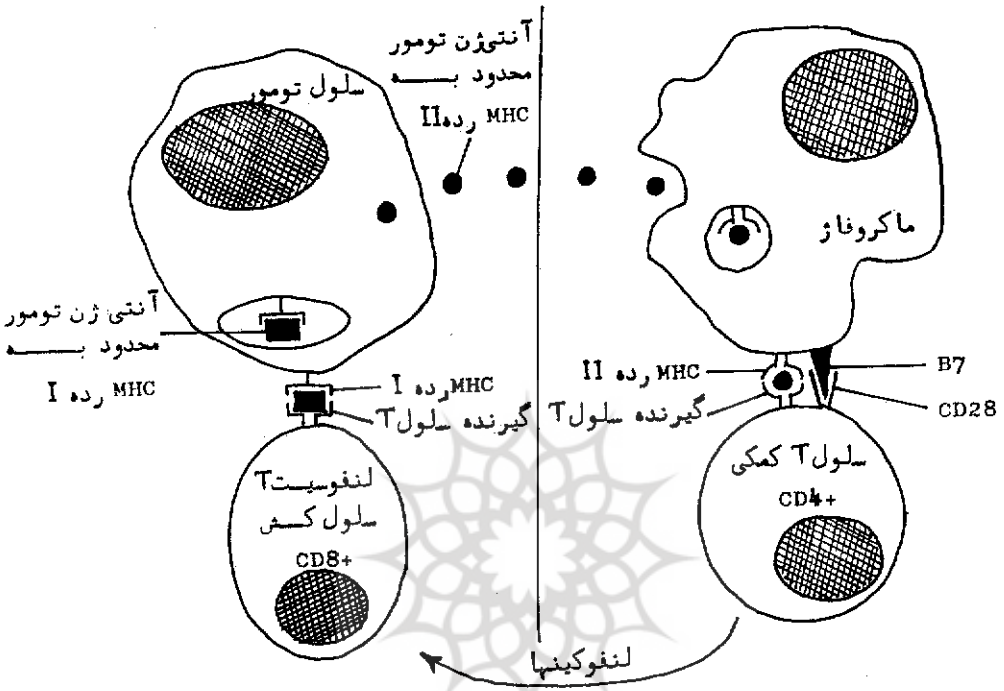
واکسنهای ضد کل سلولهای تومور در چند دهه اخیر برای درمان تومورهای توپر[۳] خاص به کار برده شده‌اند. این واکسنها از سلولهای اشعه دیدهٔ تومورهای خودی[۴] یا همجنس[۵]، محصولات به دست آمده از تخریب سلول تومور و یا در بعضی موارد از سلولهای اشعه دیده تومور آلوده به ویروس تهیه شده‌اند. به طور کلی، در اکثر

ادامه مطلب در صفحه ۱۰۴ ←

۱- Helper arm
۲- Clonal anergy
۳- Solid
۴- Autologous
۵- Allogeneic

بازوی کمکی

بازوی از بین‌برنده سلول



پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

شکل ۱ـ مسیر تغییرات سلولی مورد نیاز برای پاسخ وابسته به سلول T علیه تومور. به منظور فعال شدن سلول T از بین برنده سلول (سیتوتوکسیک) مخصوص هر تومور، محدود به MHC رده I، حداقل دو پیام باید ارسال شود. اولی، اشغال گیرنده‌های سلول T توسط کمپلکس پپتید MHC رده I می‌باشد. پیام دوم از سوی لنفوکین هایی ارسال می‌شود که توسط سلولهای T کمکی تولید می‌گردند. سلولهای T کمکی در حالت طبیعی لنفوکین تولید نمی‌نمایند و برای تولید آن باید با عرضه آنتی‌ژنهای محدود به MHC رده II به وسیله سلولهای تخصصی مثل ماکروفاژها فعال گردند. یکی از خصوصیات سلول «تخصصی» عرضه کننده آنتی‌ژن، نمایان ساختن ملکولهای باهم تحریک کننده نظیر B7 است که به گیرنده CD28 نمایان شده توسط سلولهای T کمکی +CD4 متصل می‌شود.

این روشها که به صورت تزریق سلولهای مذکور با موادکمکی[1] مثل ب.ث.ژ (باسیل کالمت ـ گرن) انجام می‌شوند در واقع مفهوم القای ایمنی علیه تومور توسط تزریق سلولهای تومور، همزمان با فرآورده‌های تهیه شده از باکتریها (به عنوان مواد کمکی) از تجربیات ویلیام کلی گرفته شده است که صدسال پیش برای اولین بار مطلبی در این مورد گزارش نمود.

در بیشتر مطالعات انجام شده بر روی شواهد موجود در مورد واکسن ضدتومور، معیارها (پارامترها) به روش تصادفی[2] با هم مقایسه نشده‌اند و این موضوع در کنار ماهیت نامشخص بسیاری از مواد کمکی باعث شده است تا تعیین مؤثرترین روش، دشوار باشد. با این وجود، تثبیت وضعیت، بهبودی نسبی و یا گاهی بهبودی کامل به طور نادر در سرطان کلیه و ملانوم گزارش شده است. ملانوم و سرطان کلیه در انسان از نظر بهبود یافتن خودبه‌خودی و اتفاقی جالب توجه هستند، که به نظر می‌رسد این بهبودی مربوط به سیستم ایمنی باشد؛ لذا ممکن است مواردی یافت شوند که سیستم ایمنی و تومور به طریقی باهم در حال تعادل باشند و حتی روشهای تقریباً ناقص برای فعال کردن پاسخهای ایمنی بتوانند این تعادل را به نفع سیستم ایمنی تغییر دهند. در واقع بعضی از مطالعات انجام شده بر روی پاسخهای ضد تومور نشان داده‌اند که این پاسخها با بازگشت پاسخهای ازدیاد حساسیت تأخیری[3] به دنبال یادآوری آنتی‌ژنها و دادن چنین پاسخی به سلولهای تومور خودی (اتولوگ) ارتباط دارند.

✧ تغییر ژنتیکی تومور

اخیراً مشخص شده است که با اصلاح ژنهای سلول تومور می‌توان واکسنهایی با آثار بیولوژی مشخص تری تولید نمود.

✧ قرار دادن ژنهای MHC

از مدتها قبل ثابت شده است که افزایش عرضهٔ پروتئین‌های MHC رده I در روی سلولهای تومور، توانایی از بین بردن سلولهای سرطانی را توسط لنفوسیتهای T از بین برنده سلول (سیتوتوکسیک) در آزمایشگاه بیشتر می‌کند. مطالعات انجام شده بر روی موش در سالهای ۱۹۸۰ معلوم نمود که افزایش عرضهٔ MHC رده I با استفاده از انتقال ژن، منجر به کاهش ظرفیت

۱- Adjuvant

۲- Randomized

۳- Delayed-type hypersensitivity

تـومورزایـی[1] یـا ظرفیت مـتاستاز دادن تومورها و یا هر دو با هـم مـی‌شود. کـاهش تـومورزایـی بـه افـزایش عـرضه پپتیدهای مخصوص تومور نسبت داده شده است کـه امکان از بین رفتن سلولهای تومور را توسط سلولهای T $CD8^+$ بیشتر می‌کند. علیرغم در دسترس بودن مطالعات تأیید کننده ایـن موضوع، رابطه بـین مـیزان عـرضه MHC و تومورزایی در صورت مطالعه افراد مبتلا به تـومورهای مـتعدد تـقریباً بـی‌ثبات است. بعلاوه، افزایش عرضه خود ملکولهای MHC رده I در صـورت بکـار گـرفتن بـرای تـغییر ظرفیت یک واکسن (با یا بدون مـواد کـمکی) هـمیشه قـدرت ایـمنی زایـی تـومور را زیـاد نمی‌کند.

در حـالی کـه اغـلب تـومورهای بـافت پوششی (اپی‌تلیال) حتماً فرآورده‌های MHC رده I را عرضه می‌کنند، تعداد زیادی از آنها از نظر MHC رده II منفی هستند. MHC رده II را در بـیشتر تـومورهای بـافت پـوششی می‌توان به وسیله سیتوکین‌های خاصی مثل انـترفرون گـاما بـوجود آورد. قـرار دادن[2] ژنـهای MHC رده II در داخـل سـلولهای تومور خـاصی در مـوش مـوجب کـم شـدن ایـمنی زایـی آنـها مـی‌شود و مـی‌توانـد پاسخهای ایمنی عـمومی را بـر ضـد تـومور حاوی MHC رده II تشدید نماید. نمایان شدن مـلکولهای MHC رده II در روی سـلولهای تـومور مسـلماً امکـان عـرضه آنـتی‌ژنهای خاص تومور محدود به رده II را به سلولهای T کمکی فراهم می‌سازد که در نـهایت مـمکن است بتواند فعالیت سلولهای T کشنده سلول (سیتوتوکسیک) را تشدید نماید و در نتیجه از بروز تـومورهای عـرضه کـنندهٔ تـنها MHC رده I جـلوگیری نـماید. مشکل اصـلی ایـن فـرضیه در آن است کـه اکـثر سـلولهای تـومورهای بـافت پـوششی، پـیامهای بـاهم تحریک کننده نظیر B7 ارسال نـمی‌کنند و لذا به طور معمول سلولهای مؤثری در عـرضه آنـتی‌ژن بـه سـلولهای T کـمکی بـه نـظر نمی‌رسند. در حقیقت همان گونه که ذکر شد، نـمایان شـدن مـولکولهای MHC رده II در روی سلولهای بـافت پـوششی عـلت ایـجاد تحمل سلولهای T کمکی است که موجب عدم تشـخیص تـومورها تـوسط سـیستم ایـمنی مـی‌شود. اخـیراً نشـان داده شـده است کـه نمایان کردن همزمان B7 با MHC رده II در یک تـومور مـوجب افـزایش ایـمنی‌زایـی آن می‌شود. در حـالی کـه قـراردادن مـلکولهای خودی (اتولوگ) MHC رده I و II در داخـل سلولهای تومور یک تجربه مهم قلمداد شده، باید به خاطر سپرد که به دلیل تنوع سلولهای

۱- Tumorigenicity

۲- Introduction

افراد جامعه و همچنین تعدد مناطق مختلف عرضه آنتی‌ژنهای مخصوص تومور در یک فرد، این اقدام در انسانها کاملاً مختص هر فرد بوده، و لذا برای درمان تعداد فراوانی از بیماران عملی نیست. به هر حال، بسیاری از این مطالعات تجربی پایه اساسی روشهای قرار دادن ژن انترفرون گاما را در داخل تومورها (به عنوان روشی برای تنظیم فرآورده‌های ژن MHC داخلی) چنان که بعداً شرح داده خواهد شد، فراهم کرده‌اند.

✧ قرار دادن ژن B7

اخیراً مشخص گردیده است ملکول دیگری به نام B7 در سطح سلول، در افزایش قدرت واکسن علیه تومور دخالت دارد. B7 به طور طبیعی به عنوان یک آنتی‌ژن فعال کننده در روی سلولهای عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن (نظیر سلولهای B، ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک) نمایان می‌شود. B7 قابلیت اتصال به دو گیرنده موجود در سطح سلولهای T (CTLA4, CD28) را دارد. در حالی که عمل CTLA4 (بیشتر در روی سلولهای $CD8^+$ T) هنوز معلوم نیست، بیشتر شواهد موجود دال بر آن هستند که CD28 (نمایان شونده بر روی تمام سلولهای $CD4^+$ T و تعداد زیادی از سلولهای $CD8^+$ T)یک گیرنده اساسی برای پیامهای باهم تحریک کننده در فعال ساختن سلول T می‌باشد. نشان داده شده است که اتصال متقاطع CD28[1]، میزان تولید لنفوکین را از سلولهای $CD4^+$ T پس از اتصال به گیرنده سلول T افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که مکانیسم افزایش تولید لنفوکین هم مربوط به نسخه برداری[2] و هم پایدارتر شدن[3] RNA باشد. اشغال CD28 در بعضی از سیستمهای آزمایشگاهی نه تنها فعال شدن سلول T را تشدید می‌کند، بلکه برای فعال شدن سلولهای T ضروری است. همچنین به تازگی عنوان گردیده است، اشغال CD28 موجود در روی سلولهای $CD8^+$ برای فعال شدن و احتمالاً تحریک لنفوسیتهای T از بین برنده سلول (سیتوتوکسیک) حائز اهمیت است. با توجه به این مطلب، انتخاب ژن B7 برای قرار دادن در داخل سلولهای تومور به منظور افزایش قدرت ایمنی زایی منطقی به نظر می‌رسد.

تعدادی از آزمایشگاهها نشان داده‌اند که در حقیقت تومورهای خودی (اتولوگ) پس از آلودگی[4] به ژن B7 در میزبان با خصوصیات ژنتیکی مشابه[5] پس زده

۱- Crosslinking
۲- Transcription
۳- Stability
۴- Transfection
۵- Syngeneic

می‌شوند، و پاسخهای ایمنی عمومی با قدرت حفاظت در برابر حملات تومور ناهمگون (Wild-type) در جایی دور از محل اولیه ایجاد می‌کنند. به طور کلی، باقی ماندن قدرت انتقال B7 ثابت گردید. در یک مورد مشاهده شد که انتقال خود به خودی B7 به داخل تومور برای پس زده شدن تومور یا ایجاد پاسخهای ایمنی عمومی کافی نبوده، برای قرار دادن آنتی ژن دیگری در داخل تومورها و همچنین برای مشاهده اثر B7 ضروری می‌باشد. در مطالعه مذکور، قرار دادن B7 در داخل تومور حاوی MHC رده I و تومور حاوی MHC رده II ایمنی زایی را افزایش نداد، اما قرار دادن همزمان MHC, B7 رده II باعث تشدید ایمنی شد.

دستکاری[1] B7 تومورها برنامهٔ نهایی واکسیناسیون ضد تومور نمی‌باشد، ولی این مطالعات بیشتر بر روی نقش مولکولهای باهم تحریک کننده برای فعال کردن سلول T (به عنوان قسمتی از مراحل تولید پاسخ ایمنی عمومی علیه تومور) متمرکز شده‌اند.

✧ قرار دادن ژنهای سیتوکین

به تازگی فعالیتهای جدی در تولید واکسنهای حاصل از دستکاری در سلول تومور برای ترشح سیتوکین های مختلف[2] صورت گرفته است. هدف از این اقدامات، تغییر وضعیت ایمنی سلول تومور برای عرضهٔ بیشتر آنتی‌ژنهای اختصاصی آن به سیستم ایمنی و یا فعالتر کردن لنفوسیت‌های مخصوص آن است. مهمترین مسأله در زمینه استفاده از واکسنهای ضدتومور حاصل از انتقال ژن سیتوکین آن است که سیتوکین با غلظتهای بسیار بالایی در محل تومور تولید می‌شود. به طور کلی، غلظت آن در گردش خون بسیار کم است. این خصوصیات بیشتر از تجویز عمومی (وریدی) سیتوکین صناعی به بیولوژی طبیعی سیتوکین شباهت دارد. بسیاری از ژنهای سیتوکین قرار داده شده در داخل سلولهای تومور، آثار متنوعی بر روی تومورزایی و ایمنی زایی گذاشته‌اند. بعضی از سیتوکینها وقتی توسط تومورها تولید می‌شوند، یک ورم موضعی ایجاد می‌کنند که موجب رد تومور کاشته شده می‌گردد. این پاسخ آماسی موضعی اغلب اوقات غیر از سلولهای T کلاسیک ارتباط زیادی با سایر لکوسیتها دارد. این سیستمها برای نشان دادن آثار سیتوکینها (یعنی از بین رفتن تومور توسط لنفوسیتها) در نمونه‌های آزمایشگاهی به کار برده شده‌اند.

۱- Engineering

۲- Cytokines

در یک بازنگری انجام شده مشخص گردید پاسخهای ایمنی در برابر حمله تومورهای ناهمگون مولد آنها[1] تولید می‌شوند. تمام مواردی که ایمنی عمومی علیه حمله تومور ناهمگون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته معلوم شده است که این نوع ایمنی مربوط به سلولهای T بوده است. با توجه به نتایج کسب شده از چند مطالعه بر روی قرار دادن سیتوکین در سلولهای تومور، طبیعی است که نتایج مختلفی از تجزیه و تحلیل تومورهای مختلف به دست آید. متغیرهای دیگری مثل تعداد سلول، میزان نمایان شدن سیتوکین، محل ایمنی زایی و موضع دست کاری ژنتیکی از عوامل اساسی مؤثر در میزان تأثیر واکسن روی سلولهای تومور بعد از دست کاری ژن سیتوکین هستند. خلاصه‌ای از نتایج به دست آمده از تعدادی آزمایش ژن سیتوکین در حیوانات در جدول شماره ۲ آورده شده است.

با توجه به تعدد ذاتی ژنهای سیتوکین و مشکلات کاری در انتقال سلولهای تومور انسانی برای تهیه واکسنهای مختلف، مقایسه میزان تأثیر و همچنین در نظر داشتن این موضع حائز اهمیت است که در موش، شناسایی ژنها با اشعه، واقعاً ایمنی زایی را بیشتر از سلولهای اشعه دیده[2] تحریک می‌کند. در اولین مطالعه‌ای که مستقیماً سیتوکینهای مختلف و سایر ژنها، در تومورهای موش مقایسه شدند، از فرد آلوده به رتروویروس و معیوب بسیار مسری استفاده شد. این مطالعه مشخص نمود که ایمن سازی با تومورهای دریافت کنندهٔ عامل محرک دودمان گرانولوسیت - ماکروفاژ[3] در تعدادی از تومورهای با ایمنی زایی ناچیز و متوسط، تولید ایمنی عمومی بالایی می‌نماید که بیشتر از ایمنی حاصل از تومورهای اشعه دیده‌ای است که این عامل را دریافت نکرده‌اند. ایمنی حاصل هم به سلولهای $CD4^+$ و هم $CD8^+$ وابسته می‌باشد، علیرغم این واقعیت که تومورها فاقد MHC رده II می‌باشند. قدرت GM-CSF ها ممکن است به طور موضعی با توانایی هر یک از آنها در تحریک تبدیل پیشتازهای سلولهای خونی[4] به سلولهای دندریتیک ارتباط داشته باشد. اینها قویترین سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن به سلولهای T کمکی هستند.

۱- Wild-type parental tumor

۲- Irradiated wild-type cells

۳- Granulocyte-macrophage colony stimulating Factor; GM-CSF

۴- Hematopoietic precursors

جدول ۲ـ ژنهای سیتوکین قرار داده شده در داخل تومورهای موش

سیتوکین	* آثار تومورهابعد از دریافت سیتوکین از نمونه‌های حیوانی
اینترلوکین - ۲	* نمایان ساختن مقادیر زیادی اینترلوکین - ۲ موجب پسرفت تومورهای دریافت کنندهٔ آن می‌شود. تومورهای دریافت کننده سیتوکین با ترشح سلولهای لنفوسیت مشخص می‌شوند. پاسخ ایمنی عمومی در بعضی از نمونه‌های تومور، بر ضد حملهٔ تومور مولد آن ایجاد می‌شود. نابودی تومور دریافت کنندهٔ اینترلوکین - ۲ بستگی به سلولهای کشندهٔ طبیعی و $CD8^+$ دارد و این موضوع حاکی از عدم تأثیر سلولهای T در پس زدن تومور است. بین افزایش میزان تولید موضعی اینترلوکین - ۲ و پاسخهای عمومی یا موضعی ضد تومور ارتباطی وجود دارد.
اینترلوکین - ۴	* نمایان ساختن مقادیر زیادی اینترلوکین - ۴ موجب پسرفت تومورهای دریافت کنندهٔ آن می‌شود. تومورهای دریافت کنندهٔ سیتوکین با ترشح ماکروفاژها و ائوزینوفیلها مشخص می‌شوند. پاسخ ایمنی عمومی در بعضی از نمونه‌های تومور بر ضد حمله تومور مولد آن ایجاد می‌شود که از ایمنی حاصل از سلولهای اشعه دیدهٔ تومور که آن را دریافت نکرده‌اند، بیشتر است. پاسخهای عمومی ضد تومور به سلولهای $CD8^+$ و تا حدی به سلولهای $CD4^+$ بستگی دارد. لذا افزایش عرضه آنتی ژنهای تومور به دنبال تأثیر ماکروفاژها بر روی سلولهای T کمکی $CD4^+$ یک اصل مهم در تحریک نهایی سلولهای T از بین برنده سلول (سیتوتوکسیک) $CD8^+$ مخصوص تومور بحساب می‌آید.
انترفرون گاما	* به طور کلی، قرار دادن ژن انترفرون - گاما در داخل سلولهای تومور موجب تشدید یا تخفیف فرآورده‌های ژنی MHC رده I و II می‌شود. نمایان شدن انترفرون - گاما در بعضی از تومورها باعث نابودی تومورهای دریافت کننده آن و تحریک ایمنی عمومی می‌گردد. آثار انترفرون - گاما وابستگی شدیدی به سیستم تومور داشته و انتقال انترفرون - گاما همراه با دیگر ژنهای سیتوکین در موارد خاصی اثر مهاری انترفرون - گاما را در تحریک پاسخهای ایمنی عمومی آشکار می‌کند.
عامل نکروز تومور	* سلولهای توموری که عامل نکروز تومور [1] دریافت کرده‌اند، به طور معمول در آزمایشگاه آهسته تر رشد می‌کنند و در صورت کاشته شدن در بدن حیوانات با ژنتیک مشابه گاهی پس زده می‌شوند. مشخص نشده است که آیا پدیده رد تومور به طور ساده به علت آثار مستقیم عامل نکروز تومور است و یا این عامل آثار دیگری

۱- Tumor necrosis factor

بر روی سلولهای آماسی نظیر ماکروفاژها دارد. ایمنی زایی با سلولهای توموری که این عامل نکروز کننده را دریافت کرده‌اند، ایمنی عمومی حاصل از سلولهای تومور اشعه دیده (بدون دریافت این عامل) را تشدید نمی‌کند.

انترلوکین - ۷ * گزارش شده است که با دستکاری سلولهای ملانوم MHC رده II می‌توان پاسخ ایمنی عمومی را بر ضد آن تحریک کرد. ایمنی حاصل، ارتباطی با سلولهای $CD8^+$ T ندارد، اما به سلولهای $CD4^+$ T و سلولهای $CR3^+$ (به فرض ماکروفاژها)بستگی تام دارد.

GM-CSF[۱] * سلولهای دریافت کننده GM-CSF، ایمنی عمومی ضد تومور حاصل از سلولهای اشعه دیده (بدون دریافت این عامل) را در برخی موارد تشدید می‌کنند. ایمنی حاصل هم به سلولهای $CD4^+$ T و هم به سلولهای $CD8^+$ بستگی دارد، علیرغم این حقیقت که تومورها فاقد MHC رده II می‌باشند. قدرت اثر GM-CSF ها به طور محدود ممکن است مربوط به توانایی هر یک از آنها در تحریک تبدیل پیشتازهای سلولهای گوناگون خونساز (هماتوپوئتیک) به سلولهای دندریتیک باشد.

MCP-1[۲] * ترشح آماسی موضعی با تعداد فراوان ماکروفاژها مشخص می‌شود. تشدید ایمنی عمومی قطعی نیست.

G-CSF * ترشح آماسی موضعی با تعداد فراوان ماکروفاژها مشخص می‌شود. تشدید ایمنی عمومی قطعی نیست.

✧ واکسنهای تومورهای انسانی با اصلاح ژنتیکی

در حالی که زیربنای روشهای بالینی برای تهیه واکسن یا دستکاری ژنتیکی تومورها از مطالعه بر روی حیوانات (مثل موش) به دست آمده است، لکن هنوز عده‌ای به قابل انطباق بودن این روشهای درمانی نوین در مورد سرطانهای انسان مشکوکند. سیستمهای مؤثر انتقال ژن برای کاشتن تومور اولیه انسان در جای دیگر، باید توسعه یافته و به حد کمال برسند. در حال حاضر، موانعی در برابر انتقال مؤثر ژن به داخل تومورهای اولیه انسان وجود دارند. آلوده کردن[۳] اکثر تومورهای انسان با استفاده از روشهای استاندارد مثلاً با فسفات کلسیم یا

۱- G(M)-CSF: Granulocyte (Macrophage) Colony Stimulating Factor

۲- MCP-1: Monocyte Chemoaltractant Protein 1

۳- Transfect

مواد چربی[1] و یا استقرار بیشتر تومورهای توپر انسان به صورت خطوط سلولی بلند[2] دشوار است. حتی در مواردی که می‌توان طرح رشد مداوم تومور را به طور دقیق انتخاب کرد، احتمال زیادی وجود دارد که بعد از انجام اقدامات گسترده، وضعیت آنتی‌ژنی آن بسته به تومور اولیه متاستاز داده به محل موردنظر، تغییر واضحی پیدا کند.

تمام این مسائل نشاندهندهٔ اهمیت قدرت انتقال ژن گرفته شده، به داخل تعداد زیادی از سلولهای کاشته شده هستند. تصور می‌شود که انتقال بسیار مؤثر ژن، نیاز به قرار دادن همزمان شاخصهای (مارکرهای) انتخابی را مرتفع سازد و در نتیجه میزان کار در آزمایشگاه را به حداقل رسانده، و ترکیب آنتی‌ژن اصلی (تومور اولیه کاشته شده) را در حد نهایت فراهم می‌نماید.

معیوب ساختن سیستمهای ایمنی فرد بوسیله ابتلا به رتروویروس بی‌شک استاندارد طلایی برای انتقال بسیار مؤثر ژن در مراحل اولیه ژن درمانی[3] در انسان است. این مبتلایان توانایی رهایی از ویروس کمکی[4] را دارند و لذا این کار بسیار بی‌خطر است. با این وجود، آنها برای کامل کردن و نمایان ساختن آن ژن، حداقل به یک چرخه سلولی نیاز دارند. محصولات اولیه گرفته شده از افراد مبتلا به رتروویروس برای تأثیر انتقال ژن و همچنین نمایان ماندن ژن در سطح سلول بسیار نامناسب می‌باشند. اخیراً محصولات جدیدتر گرفته شده از مبتلایان به رتروویروس که از نظر ساختمانی و همچنین مناطق شروع عمل ژن وارد شده، اصلاح شده‌اند، بعضی از این مشکلات را به طور موفقیت آمیزی حل نموده و بدون هیچ انتخابی امکان انتقال ژن مؤثری را به داخل تومور اولیه انسان فراهم ساخته‌اند. روشهای دیگر انتقال ژن مثلاً با استفاده از آدنوویروس و همچنین انتقال ژن بدون کمک ویروس (نظیر لیپوزومها) تحت بررسی هستند، هر چند ارزشمند بودن آنها از نظر بالینی معین شده است.

✧ واکسنهای ضد تومور با آنتی‌ژن اختصاصی

هدف نهایی برنامه واکسیناسیون ضد تومور، تولید واکسنهایی با آنتی‌ژن اختصاصی است. اگر ما آنتی‌ژنهای اختصاصی موجود در سطح سلولهای

۱- Lipofection

۲- Long-Term cell lines

۳- Genetherapy

۴- Helper virus

تومور را بشناسیم، تولید واکسنهای قابل استفاده در سطح جامعه با آلوده کردن فرد (مثلاً با یک ویروس صناعی) امکان پذیر بوده و لذا نیاز به سلولهای تومور خود شخص (به عنوان منشأ آنتی‌ژن) مرتفع می‌گردد. بون [۱] و همکارانش برای اولین بار موفق به کشف آنتی‌ژنهای مخصوص تومور (قابل شناسایی توسط سلولهای T)، مشخص نمودن نمونه‌های اختصاصی شناسایی انکوژنهای جهش یافته[۲] توسط سلولهای T، ژنهای سرکوب کننده تومور و فرآورده‌های ژنی همراه ویروس و تومور[۳] شدند که این کشفها باعث توجه مجدد به چنین اقداماتی گردید. باید توجه داشت گروههای معینی از آنتی‌ژنهای اختصاصی تومور جهت درمان عمومی در سطح جامعه، مفیدتر از بقیه هستند. به عنوان مثال، یک آنتی‌ژن تومور مانند MAGE1 که یک ژن جنینی حاصل از فعالیت مجدد در سلول تومور است، کل پروتئینهای قابل اتصال به آنتی‌بادی انتخاب شده توسط ملکول MHC فرد را در اختیار سلولهای T قرار می‌دهد. از طرفی، یک آنتی‌انکوژن یا انکوژن جهش یافته[۴] یک پپتید مخصوص همان تومور تولید خواهد نمود که احتمال اتصال آن به ملکولهای MHC فرد کم است.

در حال حاضر استاندارد طلایی برای تهیه واکسن بر مبنای سلول T، استفاده از ویروسهای صناعی می‌باشد. مزیت این نوع واکسن در ظرفیت بالای آن (kb ۲۵) برای جایگزینی در سلول و همچنین امکان نمایان شدن وسیع ژن مخصوص آن می‌باشد. هم‌اکنون تحقیقات گسترده‌ای بر روی اصلاح این نوع واکسنها صورت گرفته تا خطر بالقوهٔ ابتلا به عفونت ویروسی به حداقل ممکن برسد. علیرغم این که نشان داده شده است آلودگی به این ویروسهای صناعی، حیوانات را در برابر حملات بعدی سلولهای تومور دارای همان ژن مصون می‌سازد، ولی بنظر می‌رسد که بتوان بهبودی حیوانات را، حتی با تزریق مقادیر کمی از واکسن تهیه شده، اثبات نمود. بنابراین، افزایش قدرت ایمنی زایی واکسن با آنتی‌ژن خاص، حائز اهمیت خواهد بود. در نهایت می‌توان با درک بهتر راههای عرضه آنتی‌ژنها به این هدف دست یافت.

همچنین سایر طرق واکسیناسیون با آنتی‌ژنهای اختصاصی نظیر واکسنهای پپتیدی ممکن است در بعضی از تومورها به کار برده شوند. روشی که مفید بودن آن، هم

۱- Boon

۲- Mutated

۳- Tumor-associated viral-associated

۴- Mutated

در حیوانات و هم در انسانها ثابت شده است، واکسیناسیون با سلولهای گرفته شده از لنفوم با سلول B می‌باشد. نشان داده شده است که این نوع واکسیناسیون، CD4 های خاصی را تحریک نموده، و منجر به پاسخهای هومورال ضد سلولهای گرفته شده می‌گردد. اخیراً دستکاری ملکولهای پیچیده GM-CSF موجب افزایش ایمنی زایی بدون اضافه کردن مواد کمکی شده است. مکانیسمهای مشابهی که به عنوان مسؤول افزایش قدرت ایمنی زایی سلولهای تومور بعد از دریافت ژن GM-CSF قبلاً شرح داده شدند، ممکن است در اینجا نیز دخالت داشته باشند.

در حالی که اکثر واکسنهای ضدتومور بعد از گسترش سرطان باید به کار برده شوند، در موارد خاصی مثلاً در مناطقی که عفونت با ویروس پاپیلوم انسان و در نتیجه سرطان گردن رحم، بومی (اندمیک) می‌باشد، ممکن است واکسیناسیون کودکان برای پیشگیری معقولانه باشد. در آینده روشهایی علیه سرطان ابداع خواهند شد که توأم با یکدیگر قابل اجرا باشند. نکته باقیمانده آن است که در چه منطقه‌ای باید اقدام به ایمن سازی عموم مردم نمود؛ هر چند در حال حاضر برنامه واکسیناسیون براساس تغییرات ملکولی عاقلانه به نظر می‌رسد، ولی بدون شک باید این موضوع را مدنظر داشت.

✧ منبع

Drew Pardoll: Cancer Vaccines, Tips, Vol (141), PP:202-208, May, 1993.