

(دکتر مریم اسلامی)

درمان نوین سرطان ممکن است سیستم ایمنی را دوباره بیدار کند

با ترکیب شیمی درمانی، آسیب تومور و ایمونوتراپی، محققان نشان می دهند که سیستم ایمنی می تواند دوباره درگیر شود تا تومورها را در موش از بین ببرد.

ایمونوتراپی یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان سرطان با تحریک سیستم ایمنی بدن برای از بین بردن سلول های تومور است، اما فقط برای تعداد محدودی از سرطان ها موثر است. محققان MIT اکنون راهی جدید برای شروع سریع سیستم ایمنی و حمله به تومورها کشف کرده اند که امیدوارند بتوان از ایمونوتراپی در برابر انواع بیشتری از سرطان استفاده کرد.

رویکرد نوین آن ها شامل برداشتن سلول های تومور از بدن، درمان آن ها با داروهای شیمی درمانی و سپس برگرداندن آن ها در تومور است. هنگامی که این سلول های سرطانی آسیب دیده همراه با داروهایی که سلول های T را فعال می کنند تحویل داده می شوند، به نظر می رسد به عنوان یک سیگنال اضطراب/درد عمل می کنند که سلول های T را به عمل تحریک می کند.

مایکل یافه، استاد علوم دیوید اچ کوخ، مدیر مرکز پزشکی دقیق سرطان MIT و عضو موسسه کخ MIT برای تحقیقات یکارچه سرطان می گوید: «وقتی سلول هایی ایجاد می کنید که آسیب DNA دارند اما کشته نشده اند، تحت شرایط خاصی آن سلول ها زنده می مانند، سلول های آسیب دیده می توانند سیگنالی را ارسال کنند که سیستم ایمنی را بیدار می کند.»

در مطالعات روی موش، محققان دریافته اند که این درمان می تواند تومورها را در نیمی از موش ها کاملاً از بین ببرد.

یاف (Yaffe) و دارل اروین، که پرفسور آندروود پرسکات با انتصاب در بخش های مهندسی بیولوژیکی و علوم و مهندسی مواد MIT، و معاون مدیر موسسه کخ است، نویسندگان ارشد این مطالعه هستند که امروز در Science Signaling منتشر شده است. گاناپاتی سریرام فوق دکترای MIT و لورن میلینگ PhD'21، نویسندگان اصلی مقاله هستند.

فعال سازی سلول های T

یک دسته از داروهایی که در حال حاضر برای ایمونوتراپی سرطان استفاده می شود، مهارکننده های مسدودکننده نقطه بازرسی (Checkpoint) هستند که ترمز سلول های T را که "فرسوده" شده اند و قادر به حمله به تومورها نیستند، از بین می برند. این داروها در درمان چند نوع سرطان موفقیت آمیز بوده اند اما در برابر بسیاری از انواع دیگر کارایی ندارند.

Yaffe و همکارانش تلاش کردند تا با ترکیب آن ها با داروهای شیمی درمانی سیتوتوکسیک، عملکرد این داروها را بهبود بخشند، به این امید که شیمی درمانی بتواند به تحریک سیستم ایمنی برای کشتن سلول های تومور کمک

کند. این رویکرد مبتنی بر پدیده ای است که به عنوان مرگ سلولی ایمنی زا شناخته می شود، که در آن سلول های تومور مرده یا در حال مرگ سیگنال هایی را ارسال می کنند که توجه سیستم ایمنی را به خود جلب می کند. چندین آزمایش بالینی ترکیبی از داروهای شیمی درمانی و ایمونوتراپی در حال انجام است، اما تاکنون اطلاعات کمی در مورد بهترین راه برای ترکیب این دو نوع درمان وجود دارد.

تیم MIT با درمان سلول های سرطانی با چندین داروی مختلف شیمی درمانی، در دوزهای مختلف شروع کرد. محققان، ۲۴ ساعت پس از درمان، سلول های دندریتیک را به هر ظرف اضافه کردند و ۲۴ ساعت بعد سلول های T. سپس آن ها بررسی و اندازه گیری کردند که سلول های T چگونه می توانند سلول های سرطانی را از بین ببرند. آن ها در کمال تعجب دریافتند که اکثر داروهای شیمی درمانی کمک چندانی به آن ها نمی کند. و به نظر می رسد آن هایی که کمک کردند، در دوزهای پایین که بسیاری از سلول ها را نمی کشتند، بهترین عملکرد را داشتند.

محققان بعداً متوجه چرایی آن شدند: این سلول های تومور مرده نبودند که سیستم ایمنی را تحریک می کردند؛ در عوض، عامل حیاتی سلول هایی بود که توسط شیمی درمانی، آسیب دیده، اما هنوز زنده بودند.

« این مفهوم جدیدی از آسیب سلولی ایمنی زا به جای مرگ سلولی ایمنی زا برای درمان سرطان توصیف می کند. » Yaffe می گوید: « ما نشان دادیم که اگر شما سلول های تومور را در ظرفی درمان می کردید، وقتی آن ها را مستقیماً به تومور تزریق کنید و مهارکننده های مسدودکننده پست بازرسی را می دادید، سلول های زنده و آسیب دیده همان هایی بودند که سیستم ایمنی را دوباره بیدار می کردند. »

داروهایی که به نظر می رسد بهترین عملکرد را با این رویکرد دارند، داروهایی هستند که باعث آسیب DNA می شوند. محققان دریافتند که وقتی آسیب DNA در سلول های تومور رخ می دهد، مسیرهای سلولی را فعال می کند که به استرس پاسخ می دهند. این مسیرها سیگنال های درد (distress) را ارسال می کنند که سلول های T را تحریک می کنند تا وارد عمل شوند و نه تنها آن سلول های آسیب دیده، بلکه هر سلول توموری نزدیک را از بین ببرند.

Yaffe می گوید: « یافته های ما کاملاً با این مفهوم مطابقت دارد که "سیگنال خطر" درون سلول ها می توانند با سیستم ایمنی صحبت کنند، نظریه ای که توسط Polly Matzinger در NIH در دهه ۱۹۹۰ مطرح شد، اگرچه هنوز در سطح جهانی پذیرفته نشده است. »

حذف تومور

در مطالعات روی موش های مبتلا به ملانوما و تومورهای سینه، محققان نشان دادند که این درمان، تومورها را در ۴۰ درصد از موش ها به طور کامل از بین می برد. علاوه بر این، زمانی که محققان چندین ماه بعد سلول های سرطانی را به همین موش ها تزریق کردند، سلول های T آن ها را شناسایی کردند و قبل از اینکه بتوانند تومورهای جدید ایجاد کنند، آن ها را از بین بردند. محققان همچنین سعی کردند به جای درمان سلول ها خارج از بدن،

داروهای آسیب رسان به DNA را مستقیماً به تومورها تزریق کنند، اما دریافتند که این کار موثر نیست زیرا داروهای شیمی درمانی به سلول های T و سایر سلول های ایمنی نزدیک تومور نیز آسیب می رساند. همچنین تزریق سلول های آسیب دیده بدون مهارکننده های انسداد نقاط واررسی (Checkpoint) تاثیر کمی داشت.

Yaffe میگوید: « شما باید چیزی ارائه دهید که می تواند به عنوان یک محرک ایمنی عمل کند، اما پس از آن شما همچنین باید مسدودکننده از قبل موجود در سلول های ایمنی را آزاد کنید. »

Yaffe امیدوار است این رویکرد را در بیمارانی که تومورهای آن ها به ایمونوتراپی پاسخ نداده است آزمایش کند، اما ابتدا مطالعات بیشتری لازم است تا مشخص شود کدام داروها و در کدام دوزها برای انواع مختلف تومورها مفیدتر هستند. محققان همچنین در حال بررسی بیشتر جزئیات هستند که دقیقاً چگونه سلول های تومور آسیب دیده باعث تحریک چنین پاسخ قوی از سلول T می شوند.

این تحقیق تا حدی توسط موسسه ملی بهداشت، بورسیه بین المللی انکولوژی Mazumdar-Shaw، مرکز MIT برای پزشکی دقیق سرطان و بنیاد چارلز و مارجوری هالووی تامین شده است.

منبع:

<https://news.mit.edu/2021/new-cancer-treatment-may-reawaken-immune-system-1019>