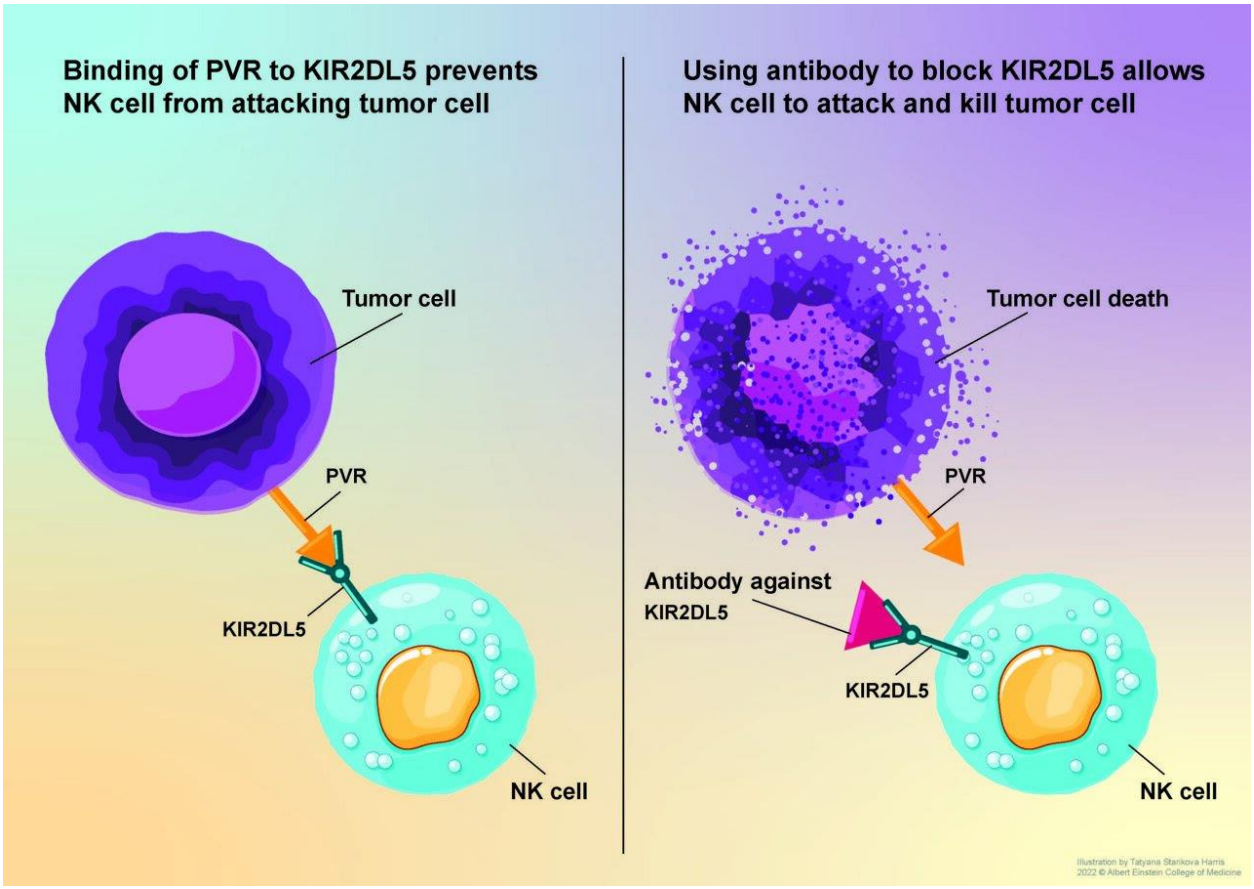
(دکتر مریم اسلامی)

توسعه یک درمان سرطان نویدبخش جدید مبتنی بر سلول های کشنده طبیعی



مهارکننده های ایست بازرسی ایمنی مانند Keytruda و Opdivo با آزاد کردن سلول های T سیستم ایمنی برای حمله به سلول های تومور کار می کنند. معرفی آنها در یک دهه پیش پیشرفت بزرگی را در درمان سرطان نشان داد، اما تنها 10٪ تا 30٪ از بیماران تحت درمان بهبود طولانی مدت را تجربه می کنند. در مقاله‌ای که امروز در مجله تحقیقات بالینی (JCI) منتشر شد، دانشمندان کالج پزشکی آلبرت انیشتین یافته‌هایی را توصیف می‌کنند که می‌تواند اثربخشی درمان با نقطه بازرسی ایمنی را تقویت کند.

تیم تحقیقاتی انیشتین به جای اینکه سلول‌های T را علیه سرطان جمع کند، از سلول‌های ایمنی انسانی متفاوتی به نام سلول‌های کشنده طبیعی ((NKاستفاده کرد که نتایج چشمگیری داشت.

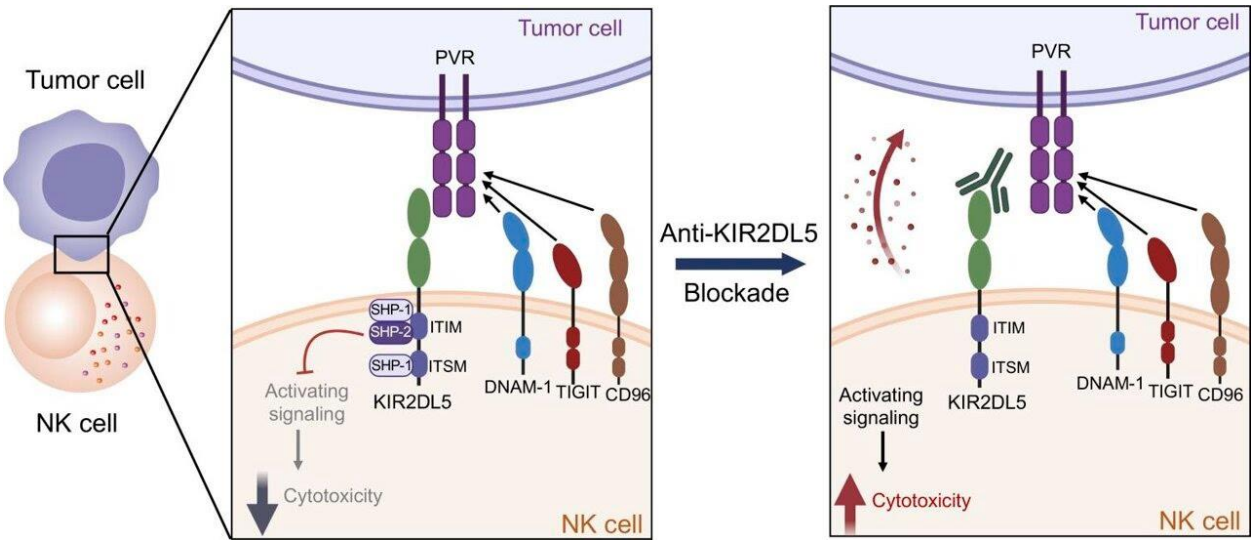
Xingxing Zang، سرپرست این مطالعه، .M.D، .Ph.D، رئیس لوئیس گلدشتاین سوان در تحقیقات سرطان، گفت: "ما معتقدیم که ایمونوتراپی جدیدی که ما ایجاد کرده‌ایم پتانسیل زیادی برای حرکت به آزمایش‌های بالینی شامل انواع مختلف سرطان دارد." استاد میکروبیولوژی و ایمونولوژی، انکولوژی، اورولوژی و پزشکی در انیشتین و عضو برنامه درمان سرطان مرکز سرطان .Montefiore Einstein

سطوح سلول‌های ایمنی با گیرنده‌هایی موسوم به پروتئین‌های «نقطه بازرسی» پوشانده شده است که از انحراف سلول‌های ایمنی فراتر از اهداف معمول خود (سلول‌های آلوده به پاتوژن و سلول‌های سرطانی) جلوگیری می‌کند. هنگامی که گیرنده های ایست بازرسی روی سلول های ایمنی با پروتئین های بیان شده توسط سلول های طبیعی خود بدن پیوند می خورند، این تعامل باعث می شود که حمله احتمالی به سلول های ایمنی متوقف شود. از نظر شیطانی، اکثر انواع سلول های سرطانی پروتئین هایی را بیان می کنند که با پروتئین های ایست بازرسی متصل می شوند و سلول های ایمنی را فریب می دهند تا بایستند و به تومور حمله نکنند.

مهارکننده‌های ایمن‌پوینت آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که برای اتصال کوتاه برهم‌کنش‌های سلول ایمنی/سلول سرطانی با مسدود کردن پروتئین‌های تومور یا گیرنده‌های سلول ایمنی که با پروتئین‌های تومور متصل می‌شوند، طراحی شده‌اند. بدون هیچ ترمزی که مانع آنها شود، سلول های ایمنی می توانند به سلول های سرطانی حمله کرده و آنها را از بین ببرند.

تمرکز جدید بر روی سلول های کشنده طبیعی

اثربخشی محدود مهارکننده‌های ایست بازرسی، دکتر زانگ و دانشمندان دیگر را بر آن داشت تا مسیرهای ایست بازرسی شامل سلول‌های NK را بررسی کنند، که مانند سلول‌های T نقش مهمی در از بین بردن سلول‌های ناخواسته دارند. پروتئین سلول سرطانی به نام PVR به زودی توجه آنها را به خود جلب کرد. دکتر زنگ گفت: "ما متوجه شدیم که PVR ممکن است پروتئین بسیار مهمی باشد که سرطان های انسانی از آن برای مهار حمله سیستم ایمنی استفاده می کنند."



پروتئین PVR معمولاً در بافت‌های طبیعی وجود ندارد یا بسیار کمیاب است، اما در بسیاری از انواع تومورها از جمله سرطان روده بزرگ، تخمدان، ریه، مری، سر و گردن، معده و سرطان پانکراس و همچنین سرطان خون میلوئید و ملانوم به وفور یافت می‌شود.

علاوه بر این، به نظر می‌رسد که PVRها با اتصال به یک پروتئین نقطه بازرسی به نام TIGIT، فعالیت سلول‌های T و سلول‌های NK را مهار می‌کنند و تلاش‌هایی را برای قطع مسیر TIGIT/PVR با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ساخته شده علیه TIGIT انجام می‌دهند. بیش از 100 کارآزمایی بالینی با هدف TIGIT در حال حاضر در سراسر جهان در حال انجام است. با این حال، چندین مطالعه بالینی از جمله دو کارآزمایی بالینی بزرگ فاز 3 اخیراً در بهبود نتایج سرطان شکست خورده‌اند.

شناخت نقش یک گیرنده جدید

در همین حال، پروتئین سلول سرطانی PVR دارای "شریک اتصال" دیگری بر روی سلول های NK بود: .KIR2DL5دکتر Zang گفت: "ما فرض کردیم که PVR فعالیت سلول های NK را نه با اتصال به TIGIT بلکه با اتصال به KIR2DL5 که اخیراً شناخته شده است، سرکوب می کند." برای یافتن این موضوع، او و همکارانش یک آنتی بادی مونوکلونال را که KIR2DL5 را هدف قرار می‌دهد، سنتز کردند و با استفاده از این آنتی‌بادی، آزمایش‌های in vitro و in vivo را انجام دادند.

دکتر Zang و همکارانش در مقاله JCI خود نشان دادند که KIR2DL5 یک گیرنده ایست بازرسی معمولی در سطح سلول های NK انسانی است که پروتئین های سرطانی PVR از آن برای سرکوب حمله ایمنی استفاده می کنند.

در مطالعاتی که شامل مدل‌های حیوانی انسان‌سازی شده چند نوع سرطان انسانی بود، محققان نشان دادند که آنتی‌بادی مونوکلونال آن‌ها علیه - KIR2DL5با مسدود کردن مسیر - KIR2DL5/PVRبه سلول‌های NK اجازه می‌دهد به شدت به تومورهای انسانی حمله کرده و آن‌ها را کوچک کنند و بقای حیوان را طولانی‌تر کنند (به تصویر همراه مراجعه کنید). . دکتر زانگ گفت: "این یافته های پیش بالینی امید ما را افزایش می دهد که هدف قرار دادن مسیر KIR2DL5/PVR ایده خوبی است و آنتی بادی مونوکلونال که ما ایجاد کرده ایم ممکن است یک ایمونوتراپی موثر باشد."

انیشتین یک درخواست ثبت اختراع برای ایست بازرسی ایمنی KIR2DL5/PVR شامل داروهای آنتی بادی ثبت کرده است و علاقه مند به مشارکت برای توسعه و تجاری سازی بیشتر این فناوری است. دکتر زانگ قبلا بیش از 10 مهارکننده ایست بازرسی ایمنی را توسعه داده و به ثبت رسانده است.

یکی از این مهارکننده‌ها اکنون در چین در آزمایش‌های بالینی فاز 2 آزمایش می‌شود که شامل صدها بیمار مبتلا به سرطان‌های جامد پیشرفته (سرطان سلول غیرکوچک ریه، سرطان ریه سلول کوچک، سرطان نازوفارنکس، سرطان سر و گردن، ملانوم، لنفوم) یا

عودکننده است. /سرطان های خون مقاوم (لوسمی میلوئید حاد، سندرم های میلودیسپلاستیک). یکی دیگر از مهارکننده‌های پست بازرسی ایمنی دکتر زنگ از سال آینده در آزمایش‌های بالینی سرطان در ایالات متحده مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

https://medicalxpress-com.cdn.ampproject.org/c/s/medicalxpress.com/news/2022-11-cancer-therapy-based-natural-killer.amp