

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

بینش‌های جدید در مورد اینکه چرا ایمونوتراپی برای برخی از بیماران مبتلا

به سرطان مؤثر است، نه برای دیگران

محققان با استفاده از فناوری پیشرفته توسعه یافته در ییل، کشف کردند که چگونه اتوآنتی‌بادی‌ها بر پاسخ به درمان تأثیر می‌گذارند. یک مطالعه پیشگامانه نشان می‌دهد که اتوآنتی‌بادی‌های طبیعی می‌توانند اثربخشی ایمونوتراپی سرطان را تا 10 برابر افزایش یا کاهش دهند، و بینش‌های جدیدی در مورد اینکه چرا این درمان‌ها فقط برای برخی از بیماران مؤثر هستند، ارائه می‌دهد. محققان با امید به درک بهتر پاسخ‌های متنوع بیمار به ایمونوتراپی - روشی که پروتئین‌های ایست بازرسی را که سیستم ایمنی بیمار را از حمله به سلول‌های سرطانی باز می‌دارند، مسدود می‌کند - نقشه‌برداری از اتوآنتی‌بادی‌های 374 بیمار سرطانی تحت درمان با ایمونوتراپی ایست بازرسی و همچنین 131 فرد سالم درمان نشده را انجام دادند. این مطالعه توسط دکتر هریت کلوگر، استاد پزشکی (انکولوژی) هاروی و کیت کوشینگ و استاد پوست در دانشکده پزشکی ییل، و دکتر آرون رینگ، که این کار را از زمان حضورش در ییل آغاز کرد و اکنون رئیس ایمونوتراپی خانواده اندرسون در مرکز سرطان فرد هاجینسون است، رهبری شد. کلوگر می‌گوید: «این مطالعه قدرت یک فناوری جدید را که توسط دکتر رینگ در زمان حضورش در ییل توسعه داده شده است، نشان می‌دهد. پلتفرم REAP او به ما این امکان را می‌دهد که سطوح هزاران آنتی‌بادی خودایمنی را در یک آزمایش واحد مطالعه کنیم. وقتی این فناوری در مجموعه‌های

بزرگی از نمونه‌های انسانی با دقت جمع‌آوری شده اعمال شود، می‌توانیم چیزهای زیادی در مورد زیست‌شناسی پاسخ‌ها و نحوه بهبود نتایج بالینی خود بیاموزیم.» همانطور که در این مطالعه استفاده شد، REAP - پروفایل سریع آنتی‌ژن خارج سلولی - تعامل آنتی‌بادی و خودایمنی را با پروتئین‌های روی سطح سلول‌های انسانی در نمونه‌های خون بیمار تجزیه و تحلیل کرد. معمولاً، آنتی‌بادی‌های خودایمنی، آنتی‌بادی‌هایی هستند که راه خود را گم کرده‌اند. آنها به جای حمله به تهدیدات بدن، از جمله عوامل بیماری‌زای عفونی مانند سرطان یا ویروس‌ها، به اشتباه بافت سالم را هدف قرار می‌دهند. با این حال، یافته‌های این مطالعه نشان داد که برخی از آنتی‌بادی‌های خودایمنی در بیماران سرطانی تحت درمان با "نسبت شانس به شدت تغییر یافته" مرتبط بودند که در برخی موارد به اثربخشی ضد توموری ایمونوتراپی کمک کرده و در برخی دیگر مانع آن می‌شدند. رینگ، نویسنده ارشد این مطالعه، می‌گوید: "تجزیه و تحلیل ما نشان می‌دهد که برخی از آنتی‌بادی‌های خودایمنی طبیعی می‌توانند شانس را به طور چشمگیری به سمت کوچک شدن تومورها سوق دهند." "ما مواردی را مشاهده کردیم که در آنها، آنتی‌بادی‌های خودایمنی احتمال پاسخ بیمار به انسداد نقاط کنترل را تا 5 تا 10 برابر افزایش دادند. سال‌ها، آنتی‌بادی‌های خودایمنی عمدتاً به عنوان بازیگران بد در بیماری‌های خودایمنی در نظر گرفته می‌شدند، اما ما در حال کشف این هستیم که آنها همچنین می‌توانند به عنوان درمان‌های قوی و ذاتی عمل کنند." نکته قابل توجه این است که این تیم دریافت که آنتی‌بادی‌های خودایمنی که پروتئین‌های مسدودکننده اینترفرون را مسدود می‌کنند، با پاسخ‌های ضد توموری بهتر به مهارکننده‌های نقاط کنترل مرتبط هستند. رینگ می‌گوید: "در برخی از بیماران، سیستم ایمنی آنها اساساً داروی همراه خود را تولید می‌کند." «آنتی‌بادی‌های خودی آنها اینترفرون را خنثی

کردند و این امر اثر انسداد ایست بازرسی [ایمونوتراپی] را تقویت کرد. این یافته، طرح روشنی برای درمان‌های ترکیبی به ما می‌دهد که عمداً مسیر اینترفرون را برای همه افراد دیگر تعدیل می‌کنند.» همه آنتی‌بادی‌های خودی مفید نبودند. در برخی موارد، آنتی‌بادی‌های خودی با بیمارانی که به طور چشمگیری از مزایای ایمونوتراپی بهره‌مند می‌شدند، مرتبط بودند. این آنتی‌بادی‌های خودی اهمیت اهداف خود را برجسته کردند و نشان دادند که معکوس کردن اثرات آن آنتی‌بادی‌ها می‌تواند اثربخشی ایمونوتراپی را در آن بیماران بازیابی کند. در مجموع، این مطالعه خلاصه کرد که روابط بین اتوآنتی‌بادی‌های منفرد و تأثیر آنها بر اثربخشی ایمنی، «تأکید بر یک تعامل عمیق‌تر» نسبت به آنچه قبلاً شناخته شده بود، دارد و تحقیقات بیشتر از جمله مطالعات بالینی را توصیه کرد. رینگ یافته‌های این مطالعه را «تنها آغاز راه» توصیف کرد. ما اکنون در حال گسترش جستجو به سایر سرطان‌ها و درمان‌ها هستیم تا بتوانیم اتوآنتی‌بادی‌ها را مهار کنیم - یا از آنها عبور کنیم - تا ایمونوتراپی برای بیماران بسیار بیشتری مؤثر باشد. تحقیق گزارش شده در این مقاله خبری توسط مؤسسات ملی بهداشت (کمک‌های مالی P50 CA121974 و R01CA227473)؛ مرکز سرطان ییل؛ بورسیه ییل گروبر؛ برنامه آموزشی دانشمندان پزشکی ییل؛ بنیاد مارک برای تحقیقات سرطان؛ صندوق‌های خیریه پیو؛ هدایایی به فرد هاچ؛ و دانشگاه ییل پشتیبانی شده است. مسئولیت محتوا صرفاً بر عهده نویسندگان است و لزوماً نمایانگر دیدگاه‌های رسمی مؤسسات ملی بهداشت نیست.

<https://medicine.yale.edu/news-article/new-insights-into-why-immunotherapy-works-for-some-patients-with-cancer-not-others>