کومش- جلد ۱۵، شماره ٤ (پیاپی ۵۲)، تابستان ۱۳۹۳

مقاله مروری

ایمونولوژی تومور و مکانیسم‌های فرار سلول‌های تومور از پاسخ ایمنی

فاطمه پاک [۱](Ph.D)، مهدی براتی [۲و۱](M.Sc)، مهدیه شکراللهی [۲و۱](M.Sc)، پرویز کوخایی [۳و۱*](Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، کمیته تحقیقاتی دانشجویی

۳- دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی

چکیده

سابقه و هدف: ایمونولوژی تومور یکی از مهم‌ترین شاخه‌های دانش ایمونولوژی سلولی و ملکولی است که طی ده سال اخیر به پیش‌رفت‌های شگرف و چشم‌گیری دست یافته است. تومور توده بافتی است که در نتیجه تقسیم بی‌رویه و خارج از کنترل سلول‌های خودی ایجاد می‌شود. توانایی تکثیر زیاد و تهاجم به بافت‌های نرمال مجاور و دوردست مهم‌ترین خصوصیات سلول‌های توموری هستند. بر اساس نظریه مراقبت ایمنی (Immune surveillance) فعالیت فیزیولوژیک سیستم ایمنی، از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های سلول‌های توموری، منجر به مقابله با تومور و رشد بی‌رویه آن می‌شود. این نظریه امروزه به نظریه ویرایش ایمنی (Immunoediting) که نگرشی اختصاصی‌تر به موضوع است، پیوند می‌خورد. طبق آخرین مطالعات، سیستم ایمنی دائماً در حال وارسی سلول‌های نرمال بدن است، به‌طوری‌که تغییر سلول‌ها از حالت نرمال (غیر توموری) به توموری را به علت تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی، تشخیص داده و به حذف آن‌ها می‌پردازد . آن دسته از سلول‌های توموری که بتوانند این تغییرات را از دید سیستم ایمنی پنهان کنند از سرکوب توسط سیستم ایمنی رها می‌شوند، در نتیجه تعادلی بین فعالیت سیستم ایمنی و تومور برقرار می‌شود (Equilibrium phase). تومور در مرحله بعدی به سرکوب پاسخ ایمنی می‌پردازد که مرحله فرار تومور (Tumor escape) نام دارد. در مرحله فرار تومور، ریزمحیط اطراف تومور (Tumor microenvironment) محل تجمع سلول‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی مانند Treg و Myeloid Derived Suppressor Cells و ملکول‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی مانند IL-10، IDO و TGF-β می‌شود. درک پیچیدگی و مکانیسم عمل تعدیل سیستم ایمنی (Immunomodulation) توسط تومور در تکامل علم بیولوژی سرطان و البته ایمونوتراپی تومور بسیار حائز اهمیت است. در یک استراتژی موفق درمان سرطان، باید سلول‌ها و ملکول‌های موثر علیه تومور در ریزمحیط اطراف تومور تقویت و مکانیسم‌های سرکوب‌گر پاسخ ایمنی در حد امکان مهار شوند.

واژه‌های کلیدی: ایمونولوژی تومور، آنتی‌ژن‌های تومور، مراقبت ایمنی و فرار تومور

مقدمه

سرطان اولین عامل مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی- عروقی در جهان است که هزینه‌های زیادی را به نظام سلامت تمام جوامع تحمیل می‌کند. با پیش‌رفت علوم به‌خصوص علم ایمونولوژی سلولی و مولکولی، مباحثی مانند مکانیسم‌های تومورزایی، راه‌های مقابله با تومور و درمان‌های موفق و کاهش اثرات جانبی درمان‌ها مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. هم‌اکنون پژوهش‌های هدف‌مند و بنیادی فراوانی در زمینه ایمونولوژی سرطان در حال انجام است. این پژوهش‌های همه جانبه در نظریه‌پردازی جهت طراحی

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳-۳۳۳۵۴۱۶۱ نمابر: ۰۲۳-۳۳۳۵۴۳۶۲ Email: p_kokha@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۲۰

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

آزمایش‌های تشخیصی دقیق و زودرس، روش‌های درمانی مناسب و فرضیه‌سازی‌های جدید برای مقابله با سرطان، نقش مهمی دارد.

آن‌چه در افق درمان تومور مشاهده می‌شود شناخت دقیق ریزمحیط اطراف تومور و عناصر موثر در این محیط پشتیبان است که در نهایت به استفاده از ترکیبی از روش‌های درمانی (Combinational therapy) می‌انجامد. هدف نهایی این گونه مطالعات تقویت ایمنی ذاتی، سلولی، هومورال و مهار مکانیسم‌های سرکوب پاسخ ایمنی توسط تومور، فرار تومور از پاسخ ایمنی و کنترل رشد تومور است.

۱. ویژگی‌های تومور

سلول‌های توموری در طی پیش‌رفت خود شش ویژگی اصلی به شرح ذیل را کسب می‌کنند: تولید سیگنال‌های رشد، بی‌اثر بودن سیگنال‌های مهارکننده رشد بر آن‌ها، مقاومت به مرگ سلولی، نامیرا شدن، القای رگ‌زایی، تهاجم یا متاستاز. در دهه اخیر دو ویژگی دیگر به مشخصات کلاسیک سلول‌های توموری اضافه شده است: تنظیم و مدیریت انرژی متابولیسم و دیگری فرار از سیستم ایمنی است. انرژی متابولیسم به این معنا است که سلول‌های توموری بسته به میزان اکسیژن موجود در محیط، متابولیسم خود را تغییر می‌دهند. برای مثال این سلول‌ها در شرایطی که اکسیژن به میزان کافی موجود باشد از مسیر گلیکولیز سیتوپلاسمی انرژی مورد نیاز خود را تامین می‌کنند، که گلیکولیز هوازی نامیده می‌شود. در این شرایط سلول‌های توموری با افزایش بیان Glut1 (Glucose Transferase 1) برداشت گلوکز را افزایش می‌دهند. برداشت گلوکز به سلول اجازه سنتز اسیدهای آمینه و اسیدهای نوکلئیک و در نهایت ماکرومولکول‌های مورد نیاز برای رشد و تکثیر سلولی را خواهد داد. سلول‌های توموری در شرایط بی‌هوازی ضمن تولید انرژی از گلوکز دو ترکیب اسیدسیتریک یا اسیدلاکتیک تولید می‌کنند [۱]. این دو ترکیب امکان تولید انرژی بیش‌تر از گلوکز را در شرایط کمبود اکسیژن را فراهم می‌نمایند.

۲. ایمنی‌زایی (Immunogenicity)

ایمنی‌زایی به معنی توانایی آنتی‌ژن‌های توموری در تحریک پاسخ ایمنی اکتسابی است. آنتی‌ژن‌های توموری که بر سطح سلول‌های توموری بیان می‌شوند منشاء متفاوتی دارند: الف) آنتی‌ژن‌هایی که از ویروس‌های انکوژنیک تولید می‌شوند ب) پروتئین‌های سلولی که به طور معمول در بدن انسان تولید می‌شوند و در تومور یا بیش از حد تولید می‌شوند یا تولید نابه‌جا دارند ج) پروتئین‌هایی که محصولات انکوژن‌ها یا تومور ساپرسورژن‌های (Tumor suppressor genes) جهش‌یافته هستند (P53) [۲].

آنتی‌ژن‌های توموری بر اساس الگوی بیان بر سطح سلول‌های توموری و نرمال به دو دسته تقسیم می‌شوند:

آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور (Tumor specific antigen, TSA): آنتی‌ژن‌هایی هستند که تنها در سلول توموری دیده می‌شوند و در سلول نرمال بروز نیافته و مسئول حذف سلول توموری توسط سیستم ایمنی هستند. مانند آنتی‌ژن MAGE (Melanoma associated anti gen) در سرطان ملانوما.

آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (Tumor associated antigen; TAA): آنتی‌ژن‌هایی هستند که توسط سلول نرمال و سلول‌های توموری بیان می‌شوند، این آنتی‌ژن‌ها معمولاً در سلول توموری به میزان بیش‌تری بیان می‌شوند، مانند آنتی‌ژن HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) در سرطان پستان.

آنتی‌ژن‌های توموری بر اساس قابلیت القاء رد سلول‌های توموری پیوند شده به بدن نیز به چند گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

۱) ایمونوژن قوی: سلول‌های توموری که در موش‌های بدون خاطره ایمونولوژیک نسبت به آنتی‌ژن توموری مورد نظر رد می‌شوند.۲) ایمونوژن متوسط: سلول‌های توموری که برای رد آن‌ها نیاز به یک عامل پیش‌تحریکی است. ۳) ایمونوژن ضعیف: سلول‌های سرطانی که اغلب به صورت انتخابی پس از پیوند حذف می‌شوند. ۴) غیر ایمونوژن: سلول توموری که حتی با پیش‌تحریکی نیز توسط حیوان میزبان رد نمی‌شود.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

ایمنی‌زایی ضعیف تومور دلیل اصلی ناتوانی پاسخ ایمنی در کنترل رشد آن است و فرصتی را برای سلول توموری ایجاد می‌کند تا از مکانیسم‌های سیستم ایمنی فرار کند [۲].

به طور کلی سه راه برای تبدیل شدن آنتی‌ژن خودی به آنتی‌ژن توموری وجود دارد: الف- بر اثر جهش‌هایی که در ژنوم سلول توموری اتفاق می‌افتد و موجب تبدیل آنتی‌ژن نرمال به آنتی‌ژن توموری و سپس در سطح سلول بروز می‌یابد. ب- به علت موتاسیون در فاکتورهای تنظیم‌کننده بیان پروتیئن، پروتئین نرمال به میزان زیادی در سطح سلول توموری بیان می‌شود. ج- بر اثر تغییرات بعد از ترجمه (پردازش، گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون ...) یک پروتئین غیر نرمال در سطح سلول توموری بروز می‌یابد.

۳. مراقبت ایمنی علیه تومور (Immune surveillance of tumors)

مراقبت ایمنی علیه تومور به توانایی سیستم ایمنی در تشخیص و حذف تومورهای در حال تشکیل گفته می‌شود که شاید نخستین سد دفاعی علیه تومور باشد [۳]. سیستم ایمنی از سه طریق مانع بروز تومور می‌شود:

۱- جلوگیری از ایجاد و انتشار عفونت‌های ویروسی دخیل در ایجاد تومور.

۲- حذف عامل پاتوژن ایجادکننده پاسخ التهابی و ممانعت از تومورزایی متعاقب آن پاتوژن خاص.

۳- شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری و از بین بردن سلول توموری.

علی‌رغم تمام تدابیر دفاعی فوق‌الذکر و حضور سیستم ایمنی فعال نیز سلول توموری امکان ایجاد و پیش‌رفت دارند. این پدیده بیانگر تعامل متقابل تومور و سیستم ایمنی به نام "ویرایش ایمنی" (Immunoediting) است. ویرایش ایمنی را می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد: ۱- مرحله حذف تومور ۲- مرحله تعادل بین فعالیت تومور و سیستم ایمنی ۳- مرحله فرار تومور.

در مرحله حذف تومور، سیستم ایمنی می‌تواند آنتی‌ژن‌های توموری را شناسایی و تومور را حذف کند. در این مرحله مراقبت ایمنی (Immune surveillance) به خوبی کار می‌کند و مکانیسم‌های مهارکننده ایمنی تومور هنوز شکل نگرفته‌اند [۳]. در مرحله تعادل، سیستم ایمنی سلول‌های توموری را که آنتی‌ژن‌های مناسب ارئه می‌دهند، حذف می‌کنند. بنابراین عملاً کلون‌هایی که آنتی‌ژن قابل شناسایی ندارند به همراه سایر کلون‌ها مقاوم یا سرکوب‌کننده سیستم ایمنی باقی می‌مانند. در نهایت روند تهاجم تومور به سمت مرحله فرار تومور از سیستم ایمنی پیش‌روی می‌کند [۳]، در این مرحله مراقبت ایمنی نمی‌تواند از رشد و پیش‌رفت تومور جلوگیری کند (شکل۱).

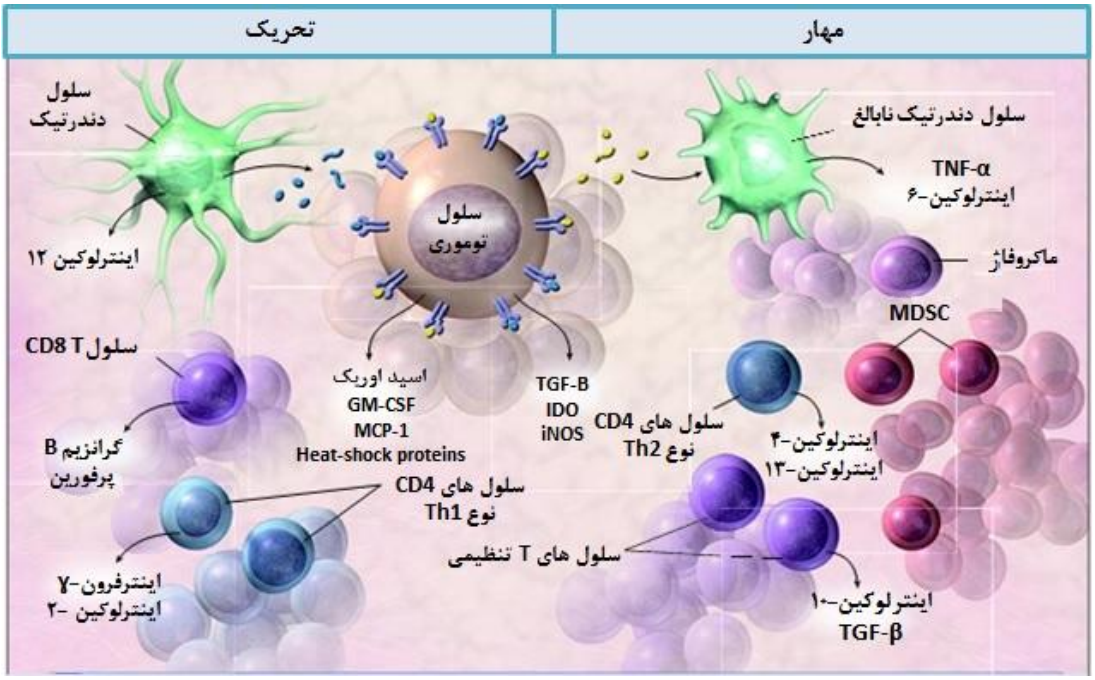
۴. پاسخ سیستم ایمنی به تومور

سلول‌های دندریتیک. سلول‌های دندریتیک (Dendritic Cells, DC)سلول‌هایی هستند که از مغز استخوان منشاء گرفته و تقریباً در تمام بافت‌ها حضور دارند [۲۹-۳۱]. این سلول‌ها با عرضه آنتی‌ژن، پلی بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ایجاد می‌کنند [۳۲]. سلول‌های توموری به خودی خود سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ضعیفی هستند و عملاً برای ایجاد ایمنی ضد تومور، سلول‌های DC باید عرضه آنتی‌ژن را انجام دهند. سلول‌های DC حتی با تعداد بسیار کم می‌توانند سلول‌های T بیش‌تری را نسبت به ماکروفاژها و سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها)، فعال کنند که به همین علت به آن‌ها APC حرفه‌ای می‌گویند [۴]. این سلول‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند: سلول‌های دندریتیک میلوئید (Myeloid Dendritic Cell, mDC) و سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید (Plasmacytoid dendritic cell, PDC). آنتی‌ژن‌های پروتئینی در کنار MHC I ، MHC II (Major histocompatibility complex) و آنتی‌ژن‌های لیپیدی در کنار MHC غیر کلاسیک CD1 (Cluster of differentiation) عرضه می‌شوند [۵]. سلول‌های DC آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های TH1, TH2, TH17, Treg (Tregulatory) و سلول‌های T CD8+ سایتوتوکسیک عرضه می‌کنند. نوع سلول اثرگذار وابسته به سلول دندریتیکی است که آنتی‌ژن را عرضه می‌کند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

سلول‌های دندریتیک هم‌چنین می‌توانند با سلول‌های ایمنی ذاتی مثل NK (Natural killer cell)، فاگوسیت‌ها و ماست سل‌ها نیز تعامل داشته باشند. سلول‌های DC در عقده‌های لنفاوی با سلول‌های T از طریق CD40 واکنش داده، به بلوغ می‌رسند و از این پس می‌توانند آغازگر یک واکنش ایمنی وابسته به سلول T باشند [۶].

سلول‌های DC بالغ، پاسخ ایمنی را به سمت سلول Th1 پیش می‌برند و سبب تولید IFN-γ و IL-12 می‌شوند که به نوبه خود بازوی ایمنی سلولی و فعالیت سلول‌های T سایتوتوکسیک را فعال می‌کنند [۵]. سلول‌های DC نابالغ برعکس باعث فعالیت سلول های Th2 و تولید IL-10 و IL-4 می شوند و پاسخ ایمنی را به سمت فعالیت سلول‌های Treg و سرکوب پاسخ ایمنی علیه تومور سوق می‌دهند [۷]. بلوغ سلول‌های دندریتیک می‌تواند متاثر از محیط باشد (شکل ۱). در محیط تومور سلول‌های T- γδ و سلول‌های NK، IFN-γ تولید می‌کنند، ماست سل‌ها IL-4 و TNF تولید می‌کنند، سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید IFN-α تولید می‌کنند و سلول‌های استرومال IL-15 و لنفوپوئیتین تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها منجر به تمایز سلول‌های پیش‌ساز مانند مونوسیت‌ها به سلول‌های دندریتیک التهابی می‌شوند که می‌توانند سلول‌های Th1 را فعال کنند [۸].



شکل ۱. عوامل تحریک کننده و مهار کننده سیستم ایمنی در محیط اطراف تومور. رشد تومور منجر به فعالیت اجزایی از سیستم ایمنی میزبان می شود. آنتی ژن های توموری و محصولات توموری محلول، سلول های دندریتیک را به محل توموری جذب می کنند. برخی از این سلول های دندریتیکی آنتی ژن های توموری را برداشته، بالغ شده، اینترلوکین ۱۲ تولید می کنند و در غدد لنفاوی درناژ کننده تومور سلول های CD4 T کمکی نوع ۱ (Th1) را تحریک می کنند که تولید کننده IFNγ هستند. سلول های Th1 به گسترش جمعیت سلول های لنفوسیتی سایتوتوکسیک CD8 کمک می کنند. این سلول ها، سلول های تومور را از طریق گرانزیم B و پرفورین نابود می کنند. نوع دیگری از آنتی ژن های توموری و محصولات توموری محلول نوع دیگری از سلول های دندرتیک را فعال می کنند. این سلولها سایتوکاین های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز دهنده بافتی α (TNF-α) را تولید می کنند که به تمایز سلول های کمکی نوع ۲ (Th2) کمک می کنند. سلول های Th2 اینترلوکین ۴ و ۱۳ تولید می کنند و نه تنها در مهار تومور موثر نیستند بلکه در این شرایط، محیط اطراف تومور، که مهارکننده سیستم ایمنی می باشد، محل تجمع سلول های T تنظیمی، ماکروفاژها و سلول های سرکوبگر سیستم ایمنی با منشاء میلوئیدی(MDSC) می شود. در زمان تشخیص تومور، توازن بین نیروهای محرک و مهارکننده سیستم ایمنی به سمت مهار القا شده به واسطه تومور پیش می رود. ایمونوتراپی با آنتی بادیها و سلول های T و یا استفاده از واکسنهایی که سلول های T سایتوتوکسیک و کمکی را تقویت کنند توازن را به سمت تحریک سیستم ایمنی پیش می برد. IDO ایندول آمین-۲و۳ دی اکسیژناز، iNOS نیتریک اکسید سنتتاز قابل القا، MCP-1 پروتئین کموتاکتیک منوسیتی ۱، TGF B فاکتور تغییر رشد B [۷].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

سلول‌های توموری در حال مرگ هنگام برخورد با سلول‌های دندریتیک یا سایر APCها سه نوع پیام را منتقل می‌کنند: "مرا پیدا کن"، "مرا بخور"، "مرا نخور". چهار گروه از مولکول‌ها شناخته شده‌اند که پیام "مرا پیدا کن" را از سلول‌های آپوپتوتیک القا می‌کنند عبارتند از Lipid lysophosphatidyl choline (LPC)، Sphingosine 1-phosphate (S1P)، CXCL1، و نوکلئوتیدهای ATP, UDP [۸]. سیگنال‌های "مرا بخور" به غشا پلاسمایی متصل‌اند و به عنوان مارکر فاگوسیت‌ها برای تشخیص و بلعیدن سلول‌های مرده به حساب می‌آیند. این سیگنال‌ها شامل فسفاتیدیل‌سرین، تغییر شارژ سطح سلولی، αvβ5 integrin و CD36 می‌باشند. سیگنال‌های مرا بخور شامل مولکول‌هایی مانند Milk fat globule-EGF factor 8 (که Lactadherin نامیده می‌شود) هم می‌شوند که پلی را بین فسفاتیدیل‌سرین سلول‌های آپوپتوتیک و اینتگرین سلول دندریتیک αvβ5 ایجاد می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اپسونیزه‌کننده می‌توانند سلول‌های مرده را به‌وسیله رسپتورFC و رسپتورهای کمپلمانی بیان شده بر روی سلول‌های دندریتیک به‌دام بیاندازند [۸]. سیگنال مرا نخور به عنوان تنظیم‌گر منفی به‌دام انداخته شدن سلول‌های سرطانی به‌وسیله سلول‌های دندریتیک و سایر APCها عمل می‌کند. این سیگنال‌ها شامل لاکتوفرین و CD47 هستند که برهم‌کنش هر کدام از آن‌ها با Signal-regulatory protein-α (هم‌چنین SHPS1نیز نامیده می‌شود) بر روی فاگوسیت‌ها سیگنال مهار فاگوسیتوز را القا می‌کنند [۹].

ماکروفاژها .ماکروفاژها در تمام بافت‌ها حضور دارند و نقش موثری در ایجاد هموستاز بافتی ایفا می‌کنند. ماکروفاژها به چندین زیرگروه تقسیم می‌شوند [۱۰]: شامل M1, M2a, M2b, M2c. ماکروفاژهای زیرگروه M1 تحت تاثیر سایتوکاین IFNγ تولید شده از Th1 و محصولات باکتریال مثل LPSبه همراه سایتوکاین‌هایی مثل TNF α شکل می‌گیرند [۱۱]. این گروه از ماکروفاژها، میزان بالایی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23) تولید می‌کنند و منجر به افزایش غلظت آنیون سوپراکسید و رادیکال اکسیژن و نیتروژن می‌شوند. ماکروفاژهای M1 میزان بالایی از مولکول‌های MHC I, II بیان می‌کنند و هم‌چنین فاکتورهای کمپلمانی ترشح می‌کنند که فاگوسیتوز را تسهیل می‌کند. تصور می‌شود سلول‌های M1 وابسته به تومور Tumor associated macrophages (TAM) در سرطان کولون منجر به بروز گالکتین-۳ می‌شوند که باعث ورود بیش‌تر سلول‌های TAM و القا بیش‌تر پاسخ ایمنی برای از بین بردن تومور می‌شوند. به عبارت دیگر سلول‌های TAM با بیان یک سری از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل IFNγ, IL-1 و IL-6 منجر به فعال شدن سلول‌های Th1 شده که در پاسخ‌های ضد توموری نقش دارند. ماکروفاژهای M2 تحت تاثیر تحریکات مجزا به زیرگروه‌های M2a, M2b, M2c تمایز می‌یابند. سلول‌های ماکروفاژی M2a با سایتوکاین‌های Th2 مثل IL-13, IL-4 و ماکروفاژهای M2b به‌وسیله کمپلکس‌های ایمنی، LPS, TLR و آگونیست IL-1 و در نهایت M2c به وسیله TGF-β و IL-10 و گلوکوکورتیکوئیدها تحریک می‌شوند.

برخی از ماکروفاژهای وابسته به تومور منجر به افزایش رشد تومور می‌شوند [۱۲]. TAM در بعضی از تومورها (کولورکتال) به دلیل نقش پیش‌التهابی و ضد توموری به عنوان فاکتور پروگنوستیک خوب شناخته می‌شود اما در اغلب تومورها (سرطان پستان، پروستات، تخمدان، سرویکس، ریه و ملانومای جلدی) یک فاکتور پیش‌آگهی بد در نظر گرفته می‌شود [۱۳]. TAM گروه M2 جزو ماکروفاژهای گروه اخیر محسوب می‌شود و با مارکرهایی مثل CD163، رسپتور برای قطعات FC از IgG و دومین لکتینی C-type و heat shock protein مشخص می‌شوند. محیط اطراف تومور دارای تعدادی از جاذب‌های شیمیایی مثل TGF-β, IL-13, IL-4 و IL-10 است که منجر به شکل‌گیری فنوتیپ M2 از این سلول می‌شوند. این نوع TAM باعث پیش‌رفت رگ‌زایی، رشد تومور، متاستاز حقیقی، سرکوب ایمنی، تغییرات ماتریکسی و Remodeling می‌شود [۱۳].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

ماست‌سل‌ها. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در التهاب‌های عصبی و سرطان نقش دارند. ماست‌سل‌ها در اطراف بافت تومور تجمع یافته، با تولید TNF-α و IL-4 آپوپتوز و مرگ سلول‌های توموری را القا می‌کنند و با تولید تریپتاز سبب التهاب می‌شوند. در مقابل تومورها نیز با تولید پلی‌آمین‌ها باعث خنثی کردن این فاکتورها می‌شوند.

ماست‌سل‌ها از سه طریق می‌توانند در پیش‌رفت تومور نقش داشته باشند: ۱) ارتباط مستقیم با اپی‌تلیوم استرومایی، تجزیه ماتریکس بافتی و پیش‌رفت توده توموری ۲) تسهیل آنژیوژنز ۳) تولید فاکتورهای رشد مانند فاکتور سلول بنیادی (SCF) و فاکتور رشد عصبی (NGF) [۱۴]. ماست‌سل‌ها تحت اثر کموکاین‌های جذب‌کننده تولید شده از تومور در محیط تومور تجمع یافته و مولکول‌هایی مانند فاکتورهای رشد، هیستامین، هپارین، VEGF، IL-8 و پروتئازها را تولید می‌کنند که به تشکیل عروق جدید و متاستاز کمک می‌نمایند [۱۵،۱۴].

سلول‌های NK. این سلول‌ها می‌توانند سلول‌های هدف خود را بدون فعال‌سازی یا خاطره ایمونولوژیک قبلی بکشند [۵،۴]. سلول‌های NK رسپتورهای سطح سلول یعنی NKR بیان می‌کنند که این رسپتورها به دو نوع فعال‌کننده و مهاری تقسیم‌بندی می‌شوند [۷،۶]. رسپتورهای مهاری با ساختار مولکولی متفاوت و مختص آلل‌های متنوعی از مولکول‌های MHC I وجود دارند. دو گروه اصلی این رسپتورها killer Ig-like receptors (KIR) و رسپتورهای شبه لکتین یا KG، مانند CD94-NKG2A/b هستند که به ترتیب به HLA کلاس I و HLA-E متصل می‌شود [۸]. از دست دادن حتی یک آلل از MHC-I باعث حساس شدن به سایتوتوکسیستی NKمی‌شود که به فراوانی در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد [۸،۷]. در غیاب مولکول‌های مهاری سلول‌های NK باید با یک رسپتور فعال‌سازی فعال شوند مثل Leukocyte Leukocyte adhesion molecule DNAX accessory molecule (DNAM-1) (CD266), NKG2D و رسپتورهای سیتوتوکسیستی طبیعی مثل CD16 که به ناحیه FC پروتئین IgG متصل می‌شود. NKG2D و DNAM-1 لیگاندهای القاشده با استرس مانند توالی β مرتبط با پلی‌پپتید MHC-I، پروتئین اتصالی UL16 (NKG2D ligands) و رسپتور پولیو ویروس (CD155) و نکتین-۲ (CD112) (DNAM-1ligands) را در رده سلول‌های توموری شناسایی می‌کنند [۹-۱۱]. در حال حاضر رسپتورهای سایتوتوکسیستی طبیعی شامل سه مولکول اختصاصی برای میزبان هستند: NKp46, NKp30 و NKp44 [۷،۶] که منجر به لیز بسیاری از سلول‌های سرطانی می‌شوند. علاوه بر این مولکول‌های سطحی نیز در فعال‌سازی سلول‌های NK و لیز سلول‌های توموری نقش دارند مثل 2B4, NTB-A, کمک‌پذیرنده NKp80 و B2 اینتگرین (CD18/CD11) مولکول‌های چسبندگی CD2 و TLRها. سلول‌های NK به واسطه TLR3 و TLR9 در حضور محصولات باکتریایی و ویروسی دچار افزایش فعالیت می‌شوند [۱۳،۱۲]. سایتوکاین‌های زیادی در فعال‌سازی سلول‌های NK نقش دارند از جمله IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 و اینترفرون نوع یک [۱۶-۲۲]. تحت اثر تحریک‌کنندگی این سایتوکاین‌ها سلول‌های NK به سلول‌های کشنده (LAK) تبدیل می‌شوند و تکثیر یافته به تولید سایتوکاین می‌پردازند. بیان مولکول‌های اثرگذار مثل مولکول‌های چسبندگی,NKp44 perforin, granzyme, Fas ligand(fasL), TRAIL را افزایش می‌دهند. تحت این شرایط سلول‌های LAK توانایی بیش‌تری در جذب و تشخیص سلول‌های هدف پیدا می‌کنند و توان کشندگی سلول‌های توموری در آن‌ها افزایش می‌یابد [۲۱]. نکروز سلول هدف به واسطه پرفورین/گرانزیم صورت می‌گیرد که تحت شرایط چسبندگی سلولی، تشدید NKR و ترشح گرانول انجام می‌پذیرد [۲۳،۲۲]. آپوپتوز سلول‌های هدف نیز با اتصال سلولی و به واسطه لیگاند اعضای خانواده TNF-a, c, TRAIL صورت می‌گیرد. هر یک از این لیگاندها به رسپتور اختصاصی بر روی سلول هدف متصل می‌شوند، به نظر می‌رسد که آپوپتوز به واسطه TNFR به مولکول‌های چسبندگی بستگی دارد و نه به NKR [۲۴]. IL-15 در تمایز، بقاء و فعال‌سازی سلول‌های NK نقش دارد. این سایتوکاین با

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

FLt3 ligand برای القا زیرگروه NK CD56bright اثر سینرژیست دارند. سایتوکاین دیگری که در توسعه و فعال شدن این سلول نقش دارد IL-7 است که عامل تولید NKهای CD56bright هستند که در ادامه تحت اثر IL-15 تمایز یافته و فعال می‌شوند [۲۵]، رسپتور مشترک IL-15 و IL-2 منجر به فعال شدن NK علیه تومور می‌شود. IL-12 و IL-18 منجر به فعال شدن طولانی‌مدت سلول NK می‌شوند و به صورت سینرژیک اثر ضد توموری آن‌ها را افزایش می‌دهند، هم‌چنین منجر به تولید IFNγ از سلول‌هایNK می‌شوند. در نهایت IL-25 به زنجیره γ مشترک (مشترک با IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 وIL-15) متصل شده و به نظر می‌رسد که در شروع سایتوتوکسیستی سلول‌های CD56dimCD16+NK نقش داشته باشد [۱۵،۱۴].

سلول T γδ. سلول های T γδ گروه کوچکی از سلول‌های Tخون محیطی هستند که به ندرت در غدد لنفاوی و طحال یافت می‌شوند و به فراوانی در اپیتلیوم روده، پوست، زبان، مری، نای، ریه و ناحیه تناسلی وجود دارند [۲۳]. سلول‌های T γδبه دو گروه اصلی T γδ1 و T γδ2 تقسیم می‌شوند T γδ1 در اپیتلیوم بافت حضور دارد و در دفاع علیه عفونت یا بدخیمی‌ها موثر هستند. سلول‌های T γδ1 به‌وسیله رسپتور Neural-cell adhesion molecule (N-CAM/CD56) و سلول‌های T γδ2 از طریق رسپتور NKRP1A (Natural-killer-cell receptor protein 1A) به ناحیه ترانس اندوتلیالی وارد می‌شوند [۲۴-۲۶]. سلول‌های T γδ2 در دفاع علیه پاتوژن‌های درون سلولی و بدخیمی‌های هماتولوژیک موثرند. این سلول‌ها طیف وسیعی از رسپتورهای کموکاینی CC را بیان می‌کنند که شامل CCR1, CCR5 رسپتور MIP-1α, MIP-1β و RANTES هستند [۲۷،۲۶]. ویژگی رسپتور TCR سلول‌های T γδ به تغییرات پس از ترجمه پروتئین گلیکوزیلاسیون N-linked نیز مرتبط است [۲۷]. جالب توجه است که الگوی گلیکوزیلاسیون متعاقب بدخیمی و عفونت دچار تغییر می‌شود که سلول‌های T γδ به وسیله رسپتور NKG2D خود، سلول‌های توموری دچار استرس را شناسایی می‌کنند. سلول‌های T γδ در بافت‌های اپیتلیال جایگزین می‌شوند با بعضی از مولکول‌هایی که توسط سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شوند مثل Monomeric laminin receptor (MLR) واکنش می‌دهند. این مولکول‌ها در سطح Baso-lateral سلول‌های اپیتلیال نرمال قرار دارند و سلول‌های توموری در تمام سطح خود واجد این مولکول‌های می‌باشند که در متاستاز و تهاجم تومور نقش دارند [۲۸]. سلول‌های T γδ می‌توانند سلول‌های +MLR را که سلول‌های توموری اتولوگوس هستند، لیز کنند. سلول‌های T γδ با تولید کموکاین‌هایی مثل MIP-1α, MIP-1β, RANTES و IL-8 که به عنوان عوامل کموتاکتیک برای لنفوسیت‌های فعال شده و APCها حرفه‌ای و نوتروفیل‌ها عمل می‌کنند، در فراخوانی این سلول‌ها به محل التهاب ناشی از تومور نقش مهمی دارند [۲۸].

نوتروفیل‌ها. نوتروفیل‌ها نقش مهمی در دفاع علیه میکروارگانیسم‌ها دارند. این سلول‌ها در گرانول‌های خود حاوی مواد توکسیک هستند و با ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن، استفاده از محتوای آنزیمی، تولید سایتوکاین‌ها (IL-1, TNF-α, IFN) و کموکاین‌ها نقش ضد توموری به‌عهده دارند [۳۳]. در توده توموری رده‌ای از سلول‌های میلوییید نارس بروز می‌یابند که به آن‌ها Myeloid–derived Suppressor cell (MDSC) گفته می‌شود که نقش مهارکنندگی پاسخ ایمنی دارند. به نظر می‌رسد منشاء این سلول‌ها از مغز استخوان و طحال باشد. تشخیص این رده از پیش‌سازهای گرانولوسیتی دشوار است و تنها بر اساس بعضی از مارکرهای فنوتیپی به دو گروه مونوسیتک و گرانولوسیتک تقسیم‌بندی می‌شوند. مطالعات جدید نشان می‌دهد که گروه گرانولوسیتیک مشابهت زیادی با نوتروفیل‌ها دارند و به طور کلی با تولید فاکتورهای زیادی مانند G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-6, VEGF در گسترش این سلول‌ها در محیط توموری نقش دارند. در محیط توموری رده‌ای از سلول‌های نوتروفیلی حضور دارند که به آن‌ها(TAN (Tumor associated neutrophil گفته می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که TAN از لحاظ عملکرد و

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

فاکتورهای رونوشت‌برداری با نوتوفیل‌های معمول خون تفاوت دارند. این سلول‌ها با مارکرهای اختصاصی سطحی CD11b و Ly6G و بیان پایین مارکرهای ماکروفاژی مانند F4/80 شناسایی می‌شوند.

به نظر می‌رسد در محیط تومور TGF-β منجر به ایجاد گروهی از سلول‌های TAN می‌شود (N2) که باعث رشد تومور می‌شوند. البته گروه دیگری از سلول‌های TAN نیز وجود دارند (N1) که پیش‌التهابی هستند و نقش ضد توموری دارند.

میزان نوتروفیل‌های خون محیطی در اغلب سرطان‌ها بالاست و به درستی دلیل آن روشن نیست و گمان می‌رود علت آن GM-CSF تولید شده در بعضی از تومورها مانند سرطان ریه، ملانوما، پانکراس و پستان باشد [۳۴]. در برخی از سرطان‌ها مانند ملانومای متاستاتیک و کارسینوم کلیه، نوتروفیل به عنوان فاکتور پیش‌آگهی بد و در برخی از سرطان‌ها مانند سرطان کولورکتال و سرطان ریه سلول‌های غیر کوچک، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت یک فاکتور پیش‌آگهی در نظر گرفته می‌شود [۳۵]. در بعضی از سرطان‌ها مانند سرطان معده تعداد نوتروفیل‌های بالا، با پیش‌آگهی خوب در ارتباط است [۳۶]. در سرطان ریه یک حالت هتروژن قابل توجه را شاهد هستیم. در بعضی تومورها انفیلتراسیون زیاد و در بعضی متوسط و در بعضی موارد اصلا انفیلتراسیون نوتروفیلی وجود ندارد. در بدخیمی‌های انسانی IL-8 تولید شده از تومور نقش مهمی در جذب نوتروفیل‌ها به محیط تومور دارد. نوتروفیل‌ها به واسطه کموکاین‌ها (CXCL1)سایتوکاین‌ها (TNF-a و IFN-γ) و مولکول‌های چسبندگی سلولی واقع در سطح خود (سلکتین‌ها، مولکول چسبندگی داخل سلولی I و مولکول چسبندگی سلولی اندوتلیال- پلاکتI) به بافت وارد می‌شوند [۳۷]. کموکاین رسپتورهای CXCR2 و CXCR4 در تولید نوتروفیل از مغز استخوان موثرند و کموکاین CXCL2 به همراه کموکاین‌های CXCL1و CCL-3 به روش اتوکرین باعث جذب نوتروفیل‌ها به موضع تومور می‌شوند [۳۸]. سلول‌های +TCD8 با تولید KC/CXCL1 و MIP2a/CXCL2,TNF-a, IFN-γ و GM-CSF و فاکتورهایی منجر به فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژهای محل تومور شده تا سایتوکاین‌های لازم برای جذب نوتروفیل‌ها به محیط تومور را تولید کنند [۳۹]. سلول‌ها Treg نیز با مهار تولید CXCL1 و CXCL2 مانع جذب نوتروفیل‌ها و با تولید IL-8 باعث جذب نوتروفیل‌ها به محل توموری می‌شوند [۴۰].

سلول‌های B. حضور این سلول‌ها در محل توموری به عنوان عامل پیش‌آگهی مثبت شناخته می‌شود و این اثر ممکن است به علت تولید آنتی‌بادی یا عرضه آنتی‌ژن باشد [۱]. پلاسما سل‌ها با تولید آنتی‌بادی باعث ایجاد اثر اپسونیزاسیون، لیز وابسته به کمپلمان و توکسیسیتی وابسته به آنتی‌بادی می‌شوند. سلول‌های B وارد شده به موضع تومور، سطح بیان بالایی از مولکول‌های چسبندگی، کمک محرک‌ها، مولکول‌های MHC I, II و مارکرهای فعالیتی مثل CD80, CD23 را از خود نشان می‌دهند. سلول‌های B در این ناحیه نیز مشابه سلول‌های T به چندین زیرگروه تقسیم می‌شوند. سلول‌های B کشنده سرکوب‌کننده تومور (مشابه سلول‌های کشنده +CD8)، سلول‌های B تنظیمی با اثر مهاری بر تومور (مشابه سلول‌های+CD4) Th1 و سلول‌های B القاکننده رشد تومور (مشابه سلول‌های +TregCD4) از آن‌جایی‌که سلول‌های Th1 و Th2 بر تمایز این سلول‌ها موثرند، به طور مشخص معلوم نیست که کدام زیرگروه در تومور بیش‌تر تمایز می‌یابد [۲۹]. سلول‌های B کشنده سرکوب‌کننده تومور با تولید پروتیئن‌هایی مثلTNFα و گرانزیم B اثر مستقیم بر محدود کردن سلول توموری دارند. گروهی از سلول‌های تنظیمی B با تولید فاکتورهای ناشناخته (اغلب فاکتورهای التهابی و فعال‌کننده سلول‌های T) فعالیت ضد توموری از خود نشان می‌دهند. گروه دیگری از سلول‌های B تنظیمی فاکتورهایی مثل TGF β و IL-10 تولید می‌کنند که فعالیت این سلول‌ها را در پیش‌برد سرطان و متاستاز نشان می‌دهد. این فاکتورها تعادل سلول‌های T را به سمت TH2 جابه‌جا می‌کند. سلول‌های B آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که کمپلکس ایمنی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

تشکیل داده و ماکروفاژهای TAM Tumor-associated (Macrophges) را علیه تومور از طریق رسپتور FC فعال می‌کند. سلول‌های Th2, IL-4 تولید و فیبروبلاست مرتبط با تومور را فعال می‌کنند. سلول‌های توموری هم مسیرهای تکمیلی برای ایجاد ماکروفاژهای فنوتیپ M2 را فراهم می‌نمایند [۳۰].

لنفوسیت‌های T. به نظر می‌رسد سلول‌های T CD4+ بیش‌ترین نقش را در پاسخ ایمنی اکتسابی و فعال کردن و تنظیم مراحل پاسخ به بسیاری از پاتوژن‌ها ایفا می‌کنند. با این‌که نقش سلول‌های T در پاسخ به تومورها کاملاً روشن نیست اما مشخص شده است که برای یک پاسخ موثر به تومور این سلول‌ها ابتدا باید فعال شوند [۳۲،۳۱].

زیرگروه‌های سلول‌های T CD4+. این سلول‌ها در محیط توموری متمایز شده و موثرترین زیر رده آن‌ها علیه تومورها Th1است که در مواجهه با تومور میزان زیادی IFNγ تولید و فاکتور نسخه‌برداری T-bet را بیان می‌کند. این سلول‌ها تحت تاثیر IL-12 و فاکتور نسخه‌برداریSTAT4 تمایز می‌یابند، این فاکتور نسخه‌برداری بیان رسپتورIL-12 را در سطح این سلول‌ها افزایش می‌دهد [۳۳]. T-bet مسئول تولید IL-12R است و می‌تواند بیان IFNγ و کموکاین رسپتور CXR3 و نیز کموکاین‌های CCL3 و CCL4 را افزایش دهد که در حرکت سلول‌های Th1 به محل تومور موثر می‌باشند [۳۴]. سایتوکاین‌های دیگری مانند IL-2, TNF-α وIl-10 نیز علاوه بر IFNγ از سلول‌های Th1 تولید می‌شوند. نقش IL-10 در مهار و یا پیش‌رفت تومور در حال حاضر مورد بحث است. زیرگروه دیگر سلول‌های T CD4 نوع ۲ (Th2) می‌باشند. این سلول‌ها IL-13 ,IL-4 و IL-5 تولید می‌کنند. تمایز اولیه این سلول‌ها تحت تاثیر STAT6 می‌باشد. این سلول‌ها با تولید IL-4از تمایز سلول‌های T اولیه به سلول‌های Th1 جلوگیری می‌کنند. نقش سلول‌های Th2 در مهار یا پیش‌رفت تومور چندان روشن نیست. این سلول‌ها از طرفی می‌توانند با تولید کموکاین‌های جذب‌کننده ائوزینوفیل‌ها و ائوتاکسین و IL-24 دارای فعالیت ضد توموری باشند [۳۶،۳۵] و از طرف دیگر در دفاع علیه تومور نقشی نداشته باشند بلکه در مقابل سبب تضعیف بازوی ایمنی سلولی شده و با همکاری سلول‌های T regباعث سرکوب ایمنی موثر علیه تومور شوند [۷]. سلول‌های Th22 دسته‌ی دیگری از سلول‌های T CD4+ هستند که IL-22 تولید می‌کنند. این سلول‌ها به خاطر بروز آنتی‌ژن لنفوسیتی پوستی (CLA) و کموکاین رسپتورهای CCR6, CCRو CCR10 بیش‌تر در پوست مستقر می‌باشند. نقش این سلول‌ها در ایمنی تومور روشن نیست. به نظر می‌رسد این سلول‌ها به صورت موضعی در هموستاز ایمنی و التهاب نقش داشته باشند [۳۷]. زیرگروه دیگری از سلول‌های T CD4سلول‌های Th9 هستند که مسئول بسیاری از اختلالات التهابی هستند [۳۹،۳۸]. در تنها مطالعه‌ای که در ارتباط با سلول‌های Th9 و تومور انجام شده مشخص شد که این سلول‌ها نقش ضد توموری را در ملانوما از خود نشان می‌دهند [۴۰].

هم‌چنین سلول‌های T CD4 به واسطه تولید سایتوکاین‌ها (اغلب IFNγ, TNF) و فعالیت سایتولیتیک مستقیم (تولید پرفورین و گرانزیم یا اتصال به Fas از طریق FasL) اثر ضد توموری خود را اعمال می‌کنند [۴۲،۴۱]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بیان فاکتور رونوشت‌برداری ائومزودرمین (Eomesodermin) در ایجاد سلول‌های T CD4 سایتوتوکسیک نقش اساسی دارد [۴۴،۴۳]. این فاکتور رونوشت‌برداری در سلول‌های Th1 بیان شده و بیان آن از طریق مسیرهای کمک تحریکی TNFR و OX40 القا می‌شود [۴۷-۴۵،۴۳]. در طی پاسخ سلول‌های T CD4 به آنتی‌ژن‌های توموری بخش کوچکی از این سلول‌ها به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند که در برخورد مجدد با آنتی‌ژن توموری به سرعت فعال می‌شوند و در عود سرطان دارای اثر مهاری هستند [۴۸]. وجود سلول‌های خاطره‌ای در محیط توموری با طول زمان بقا (Survival) بیماران ارتباط مستقیم دارد [۴۹] و حضور سلول‌های خاطره‌ای در محیط تومور از فعالیت متاستاتیک تومور جلوگیری می‌کند [۵۰].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

نقش IFNγ و IL-10. IFNγ تولید شده از سلول‌های Th1باعث فعال شدن و بلوغ سلول‌های T CD8 از طریق سلول‌های دندریتیک موجود در مقطع بافتی می‌شوند. این سایتوکاین بیان کموکاین‌هایCXCL9, CXCL10, CXCL11 و کموکاین رسپتور CXCR3 را افزایش می‌دهد که منجر به جذب سلول‌های Th1 به محیط توموری و التهابی می‌شوند [۵۱]. از سوی دیگر این سایتوکاین تکامل و فعال شدن سلول‌های T reg را نیز مهار می‌کند [۵۲]. IFN-γ باعث افزایش بیان MHC I, II در سلول‌های توموری می‌شود و از این طریق فعالیت سایتولیتیک سلول‌های T را افزایش می‌دهد. این سایتوکاین از طریق افزایش بیان کاسپازها، Fas و TRAILاز پیش‌رفت تومور جلوگیری می‌کند [۵۳]. IFN-γ با القا تولید سایتوکاین‌های آنژیواستاتیک مانند CXCL9 و CXCL10از انواع سلول‌ها (مونوسیت، ماکروفاژ، فیبروبلاست، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های توموری) مانع آنژیوژنز می‌شود [۵۴]. IFN-γ می‌تواند باعث القا بیان B7-H1 از سلول‌های APC شود و از این طریق فعالیت سلول‌های T مرتبط را کاهش دهد. هم‌چنین این سایتوکاین می‌تواند بیان IDOرا از سلول‌های دندریتیک القا کند و باعث کاهش تریپتوفان موجود در محیط توموری شود و فعالیت سلول‌های ایمنی را کاهش دهد [۵۵]. با این حال استفاده از سلول‌های T CD4تولیدکننده IFN-γ در تومورهای ملانومایی موثر بوده و باعث پس‌رفت تومور شده است [۵۷،۵۶]. مطالعات بسیاری نشان داده است که IL-10 یک مهارکننده ایمنی سلول‌های T بر ضد تومور است. IL-10 تولید شده از سلول‌های T reg, MDSC, APCمی‌تواند همکاری بین ایمنی ذاتی و اکتسابی را در ایمنی علیه تومور از طریق کاهش بیان MHC، افزایش بیان مولکول‌های مهاری خانواده B7، کاهش تولید IL-12 و مهار بلوغ و تمایز سلول‌های دندریتیک مهار کند [۵۸]. مطالعات In vitro نشان می‌دهد تماس سلول‌های دندریتیک با IL-10 باعث کاهش بیان CD86 و IL-12 در این سلول‌های می‌شود. سلول‌های دندریتیک و زیرگروهای این سلول‌ها مانند MDSCها با تولید IL-10 باعث تمایز Treg از سلول‌های T CD4 می‌شوند که منجر به ایجاد تولرانس در پاسخ CTL, Th1 و سایر زیرگروه‌های T علیه تومور می‌گردند [۵۹]. از طرفی نتایج برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که IL-10 در جذب و فعال کردن سلول‌های T CD8 در محل تومور موثر بوده و باعث سرکوب تومور می‌شود. این سایتوکاین از انواع سلول‌های T در محیط توموری تولید می‌شود و می‌تواند بر پیش‌رفت یا سرکوب تومور موثر باشد، این اثر متناقض بستگی به نوع تومور و سطح پیش‌رفت تومور دارد [۵۹].

نقش سلول‌های TH17. این سلول‌ها IL-17 و سایتوکاین‌هایی مانند IL-21, IL-22 و IL-26 تولید می‌کنند. CCR6به میزان زیادی بر سطح این سلول بیان می‌شود و به CCL20متصل می‌شود که سلول‌های Th17 را به محل توموری و التهابی فرا می‌خواند [۶۰]. با این‌که سایتوکاین‌های Th17با التهاب مزمن و عفونت در ارتباط هستند اما مشخص شده است که این رده سلولی به خصوص تومورهایی که منشاء اپیتلیومی داشته باشند فعالیت ضد توموری دارد [۶۱]. به نظر می‌رسد سلول‌های Th17 یک ارتباط منفی با سلول‌های Treg و یک ارتباط مثبت با سلول‌های Th1, T سایتوتوکسیک و سلول‌های NK در محیط اطراف تومور دارند [۶۱]. از طرفی Th17به واسطه القاء التهاب با شروع و پیش‌رفت تومور در ارتباط است [۶۲] به طوری‌که با ایجاد التهاب و تولید فاکتورهای زیادی از جمله VEGF در آنژیوژنز نقش دارند. IL-17می‌تواند تولید IL-6 را از سلول‌های توموری القا کند که خود عامل فعالیت سلول‌های سرکوبگر ایمنی در محل تومور است. IL-17 باعث افزایش بیان سایتوکاین‌های رگ‌زا مانند CXCL1, CXCL5, CXCL6, وCXCL8 از سلول‌های توموری و اپی‌تلیالی می‌شود [۶۳]. از طرف دیگر همان‌طور که اشاره شد، حضور سلول‌های Th17 در محیط تومور ایمنی ضد توموری را تقویت می‌کند [۶۵،۶۴]. به نظر می‌رسد نقش ضد توموری سلول‌های Th17 به خاطر تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 باشد. برای مثال،-IL 21 می‌تواند پاسخ سلول‌های T CD8 را تقویت کند [۶۶].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Th17با تولید CCL20 منجر بـه جـذب DCهـا +CCR6 بـه محل توموری می‌شود که در نهایت باعث فعال کردن CTL ها می‌گردد. IL-17 باعث افزایش بلوغ DC ها و افـزایش تولیـد IL-12از آن‌ها می‌شوند [۶۷] از طرفی سلول‌های Th17 تحت تاثیر IL-12 می‌توانند به سلول‌های Th1 تمایز یابنـد و IFNγ تولید کنند که این تمایز به میزان زیادی به محـیط تومـوری و سایتوکاین‌های تولید شده در این محیط بستگی دارد [۶۹،۶۸]. بنابراین نقش ضد توموری و پیش‌توموری Th17 را می‌توان به غالبیت سایتوکاین‌های IL-17 و IFN-γ مربوط دانست.

سلول‌های +TCD8. این سلول‌هـا مهـم‌تـرین نقـش را در ایمنی تومور دارند و مکانیسم عمل این سلول‌هـا وابسـته بـه MHC-Iو پپتیدهای عرضه شده توسط این مولکول‌ها اسـت. پاسخ سیستم ایمنی با واسطه‌ی سـلول CTL را اغلـب ایمنـی سلولی می‌نامند [۷۰]. علت این که مطالعات اصلی ایمونولوژی تومور در زمینه سیستم ایمنـی اکتسـابی روی سـلول‌هـای T کشنده متمرکز شده است به ماهیت و عمل‌کرد ایـن سـلول‌هـا مربوط می‌شود. این سلول‌ها بـا مجموعـه‌هـای MHC- پپتیـد سیناپس ایمنی برقرار می‌کنند. از آن جا که اکثر سلول‌های بدن قادر به عرضه‌ی MHC-I هستند لذا هر سلولی که دچار تغییـر ماهیت شود و آنتی‌ژن‌های توموری بیان کند، مورد شناسایی و هدف تخریب این سلول قرار می‌گیرد. نخستین مکانیسم مورد نیاز برای فعال شدن سلول T کشنده، برقراری سـیناپس بـین CTLو MHC-I سلول هدف است که باعث ترشـح IFN-γ و TNF-αاز سلول T می‌شود [۷۱]. TNF رها شده از سلول T با اتصال به گیرنده‌ی TNFباعث راه‌اندازی مسیرهای آپوپتـوز با واسطه‌ی کاسپازها می‌شود. IFN-γ با اتصال بـه گیرنـده‌اش در سلولی که پپتید آنتی‌ژن توموری را با واسطه‌ی MHC-I به لنفوسیت عرضه می‌کنـد باعـث افـزایش MHC-I و گیرنـده‌ی مرگ CD95 می‌شود [۷۲].

دو مکانیسم دیگر که در این سلول‌ها منجر به القاء مـرگ سلولی می‌شوند از طریق مسیرهای وابسته به کلسیم و مسـتقل از کلسیم می‌باشد. در مسیر وابسته بـه کلسـیم، گرانـول‌هـای کشنده به ویژه پرفورین از طریق کانال‌هـای اختصاصـی روی سلول هدف تخلیه می‌شـوند. مسـیر غیـر وابسـته بـه کلسـیم مستلزم واکنش بین Fas (CD95) در سلول هدف و Fas-L در لنفوسیت است. مسیر سـیگنالی کـه توسـط Fas-L راه‌انـدازی می‌شود از طریق گیرنـده‌ای اعمـال مـی‌شـود کـه از خـانواده گیرنده‌های TNF است [۷۱]. چنـد سـاعت پـس از تحریـک گیرنده‌های TCR, Fas-L در سطح غشای سلول بیان می‌شود. بیان Fas-L و واکـنش آن بـا مولکـول Fas بـر سـلول هـدف مسیرهای سیگنالی راه می‌انـدازد کـه منجـر بـه فعـال شـدن کاسپازها و القای آپوپتوز در آن سلول می‌شود [۷۱]. در ادامه سلول‌های آپوپتوز شده مورد هدف سلول‌های سیسـتم ایمنـی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهـا واقـع شـده و از محـیط حذف می‌شوند.

ویـرایش آنتـی‌ژن‌هـای تومـوری (Immunoediting antigens). همان‌طور که اشاره شـد ویـرایش آنتـی‌ژن‌هـای توموری یعنی حـذف یـا تغییـر آنتـی‌ژن‌هـایی کـه منجـر بـه فعال‌سازی سیستم ایمنی می‌شوند. ژنوم سلول‌های توموری به دلیل تکثیر زیاد دائماً در حال جهش است. این سـلول‌هـا بـه دلیل تغییرات ژنتیکی، دائماً در حال تغییرات آنتی‌ژنیک هستند که تنوع زیاد را در جمعیت سلولی آن‌ها ایجاد می‌کند [۱]. این جهش‌ها می‌توانند برای بقا سلول توموری مضر باشـند چـون منجر به بروز آنتی‌ژن‌های جدیدی می‌شوند که پاسخ ایمنـی را تحریک می‌کنند [۷۳] و از طرف دیگـر ایـن مزیـت را بـرای تومور دارد که مطابق با نظریه انتخاب طبیعی جهش‌هـایی کـه برای بقا مناسب‌ترند، انتخاب مـی‌شـوند [۱]. ایـن انتخـاب از طرف سیستم ایمنی به واسطه مواد غذایی، فاکتورهای رشد، از بین بردن سلول‌های توموری واجد آنتی‌ژن و بقای سلول‌هـای بدون آنتی‌ژن سطحی، صورت می‌گیرد [۱].

باید توجه داشت که بروز آنتی‌ژن‌های اختصاصـی تومـور به تنهایی نمی‌تواند ایجادکننده پاسخ ایمنی باشد چرا که ارائـه آنتی‌ژن به میزان کم، ممکن است ایجاد تولرانس کند. بنـابراین ایجاد یک پاسخ ایمنی مناسب به سلول توموری بستگی به این دارد که سلول ارائه‌کننده، آنتی‌ژن را به میزان مناسب ارائه کنـد [۱].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Tumor escape. اعتقاد بر این است که سلول توموری گاه بدون این‌که هیچ‌گونه تحریکی را به سیستم ایمنی وارد کند، می‌تواند به رشد خود ادامه دهد. به طور کلی سلول‌های توموری در ضمن رشد و تهاجم از دو طریق می‌توانند سیستم ایمنی را تحریک کنند: ۱- تومور منجر به آسیب بافت اطراف خود می‌شود ۲- تومور به خاطر کمبود اکسیژن و مواد غذایی می‌تواند پاسخ استرسی در محیط اطراف خود ایجاد کند [۱] از طرفی سلول توموری با تکثیر شدید خود دچار به هم خوردن تنظیم ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌شود که ممکن است منجر به بروز آنتی‌ژن جدید شوند [۴۲]. حال آیا Immune surveillance در کنار Tumor escape قرار می‌گیرد یا در مقابل آن؟ به نظر می‌رسد که چرخه فشار ایمنی و Tumor escape درحین تکامل تومور تواماً اتفاق بیافتد و در نهایت یکی از آن‌ها پیروز شود. به نظر می‌رسد در بعضی از موارد عناوین فرار (Escape) تومور و تهاجم (Evasion) تومور نام‌های درستی برای این انتخاب نیستند چون هر دو بر یک روند کاملاً فعالانه دلالت دارند در حالی‌که واقعیت چنین نیست [۱].

مکانیسم‌های "Tumor escape":

از دست دادن یا کاهش بیان HLA- I. سلول‌های توموری میزان بیان MHC را کاهش می‌دهند که آن‌ها را از اثرات سلول‌های ایمنی محافظت می‌کند [۴۳]. اهمیت این موضوع با توجه به این‌که سلول‌های NK سلول‌های دچار کمبود HLA را شناسایی می‌کنند، بیش‌تر می‌شود.

تغییر فنوتیپ MHC کلاس I در تومور. بررسی‌های انجام شده با تکنیک‌هایی مثل ایمونوهیستوشیمی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه HLA مونومورفیک کلاس I و اختصاصی لوکوس و آلل، نشان داد که در طی تکامل تومور (زمانی که تومور به بافت مجاور تهاجم کرده و متاستاز را شروع می‌کند) فنوتیپ HLA در مراحل مختلف تغییر می‌کند [۴۳]. مکانیسم‌های مختلفی بیان HLA را تحت تاثیر قرار می‌دهند به طوری‌که مولکول‌های HLA در هر یک از مراحل سنتز، انتقال یا بیان سطح سلولی دچار اشکال می‌شوند [۴۵،۴۴]، مانند موتاسیون در ژن β2-Microglobulin، تغییر در فاکتورهای تنظیمی که متاثر از حالت سیس و ترانس هستند و تغییرات ضمن گلیکوزیلاسیون و انتقال پروتئین که در ۵ فنوتیپ طبقه‌بندی می‌شوند. فنوتیپ I : از دست دادن کامل HLA به نحوی که سلول توان بیان مولکول‌های سازگاری نسجی را از دست می‌دهد، فنویپ II: از دست دادن یک هاپلوتیپ HLA، فنوتیپ III: از دست دادن لوکوس HLAA, B، فنوتیپ IV: از دست دادن یک آلل HLA، فنوتیپ V: فنوتیپ مرکب از تمام موارد قبلی [۷۴].

از دست دادن آنتی‌ژن‌ها و غالبیت آنتی‌ژنی. از دست رفتن غالبیت بیان آنتی‌ژنی می‌تواند مستقل از به هم خوردن بیان HLA کلاس I باشد. مشخص شده است که حتی در تومورهای یکسان بیان آنتی‌ژنی با هم متفاوت است [۷۵]. در مطالعه‌ای که بر روی آنتی‌ژن‌های توموری ملانوما (MART1, gp100) صورت گرفت، واکسیناسیون با آنتی‌ژن gp100 بیان این آنتی‌ژن را بعد از واکسیناسیون کاهش داد در حالی‌که بیان آنتی‌ژن MART تغییر چندانی نکرد. علاوه بر این میزان بیان آنتی‌ژن نیز می‌تواند مهم باشد. مکانیسم دقیق کنترل بیان آنتی‌ژن‌های توموری مشخص نیست. پدیده غالبه آنتی‌ژنی احتمالاً مبین تشخیص ایمنی یک اپی‌توپ غالب در بین چند اپی‌توپ بروز یافته بر روی یک هدف باشد. تئوری غلبه ایمنی به فرار (Escape) تومور کمک می‌کند زیرا تصور می‌شود بیان آنتی‌ژن‌های غالب توسط سلول‌های محیط توموری می‌تواند از توجه سیستم ایمنی به تنوع سلولی بکاهد و بروز آنتی‌ژن‌های جدید از این سلول‌ها می‌تواند پاسخ ایمنی نسبت به اپی‌توپ غالب را منحرف کند [۷۶].

نقص در سیگنالینگ رسپتور مرگ. دو لیگاند رسپتور مرگ، در Immune surveillance علیه تومور نقش دارند: Fasلیگاند و TRAIL [۷۹-۷۷]. نقص در سیگنالینگ رسپتور مرگ مکانیسمی است که ممکن است در بقا و پیش‌رفت سلول‌های توموری نقش داشته باشد. جهش و کاهش بیان ژن Fasمی‌تواند در مقاومت توموری موثر باشد که عملکرد و سیگنالینگ رسپتور مرگ را مختل خواهد نمود. هم‌چنین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

ممکن است موتاسیون در ژن‌های موثر در مسیرهای اولیه سیگنالینگ و Fas مثل FADD و Caspase-10 نیز اتفاق بی‌افتد. علاوه بر این تومورها با تولید PI-9 و مهارکننده سرین پروتئاز می‌توانند عملکرد پرفورین و گرانزیم B را در لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL ها) مهار کنند. عدم بیان رسپتور TRAIL به دلیل موتاسیون در ژن‌های کاسپاز ۳، ۸ و FADD، همین‌طور کاهش بیان پس از رونویسی رسپتور مرگ، می‌تواند آپوپتوز به واسطه TRAIL را در سلول‌های توموری مختل کند [۷۹].

از دست دادن عوامل کمک تحریکی. به نظر می‌رسد که اغلب تومورها در محیط غیر التهابی که مانع فعال شدن سیستم ایمنی می‌شود رشد کرده و در مراحل اولیه رشد خود هیچ آسیبی به بافت نرمال نمی‌رسانند. تشخیص آنتی‌ژن در چنین محیطی به وسیله سلول‌های دندریتیک نمی‌تواند پاسخ ایمنی را تحریک کند، از طرفی از دست دادن بیان مولکول‌های کمک تحریکی، سلول‌های T را دچار آنرژی خواهد کرد و فعالیت سلول‌های NK نیز کم‌تر از میزان طبیعی خواهد بود [۸۰].

سایتوکاین‌های ایمونوساپرسیو. فعال شدن یا مهار سلول‌های T بستگی به نوع و میزان سایتوکاین‌های تولید شده در محیط پیرامون توموری دارد. سلول‌های توموری سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های متنوعی تولید می‌کنند که بلوغ و عملکرد سلول‌های ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این سلول‌ها VEGF تولید می‌کنند که فاکتور رونوشت‌برداری NF-kB را در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک غیر فعال می‌کند. در سرطان پستان و ریه سلول‌های دندریتیک تعداد و عملکرد محدودی دارند که با افزایش میزان VEGF در ارتباط است [۸۲،۸۱]. از طرفی میزان تولید IL-10 نیز افزایش می‌یابد، IL-10 با تشدید آپوپتوز سلول‌های دندریتیک، تمایز آن‌ها را کاهش می‌دهد و آن‌ها را مستعد لیز با NK می‌کند. IL-10 به واسطه کاهش HLA کلاس I و II و ICAM-I، سلول سرطانی را از اثرات CTL محافظت می کند. این سایتوکاین از تولید IL-12و عرضه آنتی ژنی و تحریک پاسخ TH1 جلوگیری می کند [۸۳]. از سلول‌های توموری پروستاگلاندین E2 (PGE2) نیز تولید می‌شود که باعث القا تولید IL-10 شده و از تولید IL-12جلوگیری می‌کند.

TGF-β (Transforming Growth Factor β) تولید شده از سلول‌های در حال آپوپتوز نیز از فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T در In vivo جلوگیری می‌کند.

آپوپتوز سلول‌های T فعال شده. یکی از مکانیسم‌های اصلی فرار تومور، بیان لیگاند برای رسپتورهای مرگ موجود بر سطح سلول‌های ایمنی است، که سلول‌های بیان‌کننده Fas را دچار آپوپتوز می‌کنند. سلول‌هایT که آنتی‌ژن‌های توموری را شناسایی کرده‌اند از طریق برهم‌کنش Fas–FasL مرتبط با تومور دچار مرگ می‌شوند (AICD) [۸۴]. یکی دیگر از اعضای خانواده TNF, TRAIL است که به وسیله سلول‌های توموری تولید می‌شود و می‌تواند القاءکننده آپوپتوز در سلول‌های T اختصاصی تومور باشد. لیگاند B7-H1 توموری نیز می‌تواند القاگر آپوپتوز سلول‌های T باشد [۸۶،۸۵].

سلول‌های دندریتیک در محیط توموری. مشاهده شده است که گلیکوپروتئین‌های توموری مانند Carcinoembryonic antigen و Mucin 1 که به‌وسیله سلول دندریتیک اندوسیتوز می‌شوند در اندوزوم‌های اولیه قرار گرفته و از پردازش کافی و بیان آنتی‌ژن به سلول‌های T جلوگیری می‌کنند. از طرف دیگر تومورها از تمایز سلول‌های دندریتیک که در سرنوشت تومور نقش بسیار مهمی دارد جلوگیری می‌کنند [۸۷]. مکانیسم این عمل تولید IL-10 است که بلوغ سلول‌های دندریتیک را مهار می‌کند و باعث ایجاد آنرژی به آنتی‌ژن اختصاصی می‌شود. در ضمن تومورها فاکتورهایی تولید می‌کنند که بلوغ سلول‌های دندریتیک را تغییر داده و سلول‌هایی را ایجاد می‌کنند که باعث رشد تومور [۸۸]، انحراف سلول‌های TCD4 به سمت Th2 و تولید IL-4 و IL-13 می‌شود. این سایتوکاین‌ها از آپوپتوز سلول‌های توموری جلوگیری می‌کنند و به طور غیر مستقیم با تحریک ماکروفاژهای مرتبط با تومور از طریق تولید (EGF) Epidermal Growth Factor، منجر به رشد تومور می‌شوند [۹۰،۸۹].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

تنها سلول‌های دندریتیک میلوئید در پیش‌رفت تومور موثر نیستند چرا که سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید وارد شده به محل تومور نیز در تماس با رسپتورهای شبه Toll میزان کمی از IFNα تولید می‌کنند [۹۱]. سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید سبب تولید IL-10 از سلول‌های T CD4+ می‌شوند که عمل‌کرد سرکوب‌کننده ایمنی دارند. مهار ترشح IFN-α ممکن است تولید CTL های Effector را تحت تاثیر قرار دهد. دلیل این تاثیرگذاری نیاز سلول‌های دندریتیک به سیگنالینگ IFN I برای عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها است. هر چند این مکانیسم‌ها پیش‌آگهی ضعیف سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید را توجیه می‌کند اما مکانیسم دقیق آن کاملاً روشن نیست. از طرف دیگر سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید به طور مستقیم باعث بقاء و کلونیزه شدن سلول‌های توموری مالتیپل‌مایلوما می‌شوند. این سلول‌ها در سرطان تخمدان نیز با تولید سایتوکاین‌های پروآنژیوژنیک منجر به رگ‌زایی بیش‌تر توموری می‌شوند [۹۲،۹۱].

سلول‌های دندریتیک نابالغ با بیان CCR7 به بافت‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند و سطح بیان پائین مولکول‌های کمکی در آن‌ها منجر به حذف یا تولرانس سلول‌های اختصاصی و گسترش سلول‌های T reg یا سرکوب‌کننده می‌شود [۹۳]. سلول‌های توموری با تولید کموکاین‌هایی مثل CCL20 و CXCL12 سلول‌های دندریتیک نابالغ را به ناحیه توموری فرا می‌خوانند. این سلول‌ها در تماس با فاکتورهای تولید شده از محیط توموری مثل Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) به سمت سلول‌های دندریتیک بالغ سوق‌دهنده T cell به Th2 تمایز می‌یابند (نوع التهابی). در این شرایط سلول‌های Th2 به صورت مستقیم یا به واسطه ماکروفاژها باعث پیش‌رفت تومور می‌شوند [۹۴].

نقش سلول‌های T تنظیمی (Regulatory). سلول‌های T تنظیمی +CD4 +CD25 (Regulatory) یکی از زیرگروه‌های سلول‌های T CD4 هستند که سلول‌های Treg و Th3, TR1 نیز نامیده می‌شوند. این سلول‌ها مسئول حفظ تولرانس ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی هستند [۹۵]. سلول‌های Treg به دو گروه T reg طبیعی (Natural- nTreg) و قابل القا (Inducible-iTreg) تقسیم می‌شوند و تکثیر سلول‌های T کارگزار را مهار می‌کنند، سلول‌های nTreg بیش‌تر به واسطه اتصال مستقیم و سلول‌های iTreg از طریق تولید سایتوکاین این کار را انجام می‌دهند. اثر مهاری این سلول‌ها به واسطه مولکول‌های محلول مانند IL-10, TGF-β, IL-35 ، بیان بالای CD25، تخریب ATP با تولید اکتونوکلئوتیداز و بیان CTLA4 صورت می‌گیرد. پس به نظر می‌رسد این سلول‌ها فعالیت ضد توموری سلول‌های کارگزار T CD4 را مهار کنند. حذف این سلول‌ها منجر به بروز بیماری‌های اتوایمیون مختلف می‌شود و مهار این سلول‌ها و CTLA-4 با آنتی‌بادی اختصاصی می‌تواند پاسخ به آنتی‌ژن‌های توموری را به‌وسیله سلول‌های ایمنی را بیش‌تر کند، اما برای ریشه‌کنی سلول‌های توموری کافی نیست. آنتی‌بادی علیه (Glucocorticoid-TNFRSF18 induced TNF receptor family-related gene) بر سطح سلول‌های +CD25 +CD4 T تنظیم‌کننده، از فعالیت مهاری آن‌ها جلوگیری می‌کند. در اصل نقش سلول‌های T reg +CD4مهار پاسخ‌های ایمونوپاتولوژیک در طی التهاب‌های ناخواسته و بیماری‌های اتوایمیون است [۹۷،۹۶] ولی حضور سلول‌های T reg در محیط تومور با پیش‌آگهی ضعیف و پیش‌رفت تومور هم‌راه است [۹۷]. T reg ها با بیان CCR4 (CCL22, CCL17) و CCR5 (CCL5) به ناحیه توموری مهاجرت می‌کنند [۹۸]. هر چند نقش سلول‌های T reg در محیط توموری مورد بحث است اما مشخص شده است که زیرگروه‌های مختلف این سلول‌ها در محیط توموری بسته به نوع تومور تجمع می‌یابند [۹۹]. پس از ورود سلول‌های T reg به محیط تومور، نقش آن‌ها حفظ هموستاز سلول‌های Th1, Th2, Th17 می‌باشد. برای ایجاد هموستاز در این سلول‌ها، T regها به انواع متفاوتی متمایز می‌شوند [۴۷]. با این‌که نقش هموستازی انواع T regها بر سلول‌های کارگزار به طور دقیق مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد که این سلول‌ها می‌توانند فعالیت پیش‌توموری یا ضد توموری سلول‌های کارگزار را تحت تاثیر قرار دهند [۱۰۰].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

البته شواهدی موجود است که نشان می‌دهد سلول‌های T reg می‌توانند میزان بیان Foxp3 را کاهش داده و به همین تناسب فعالیت تنظیمی آن‌ها کاهش یافته و به سمت فعالیت سلول‌های T CD4 کارگزار تمایل یابند و IFNγ و/یا IL-17 تولید کنند [۱۰۲،۱۰۱]. با این‌که انعطاف‌پذیری و تبدیل سلول‌های Treg به سلول‌های کارگزار طرفداران و مخالفان زیادی دارد اما مشخص شده است که ویژگی انواع سلول‌های T reg جذب شده به محیط تومور به میزان زیادی متاثر از خود این محیط است [۹۹].

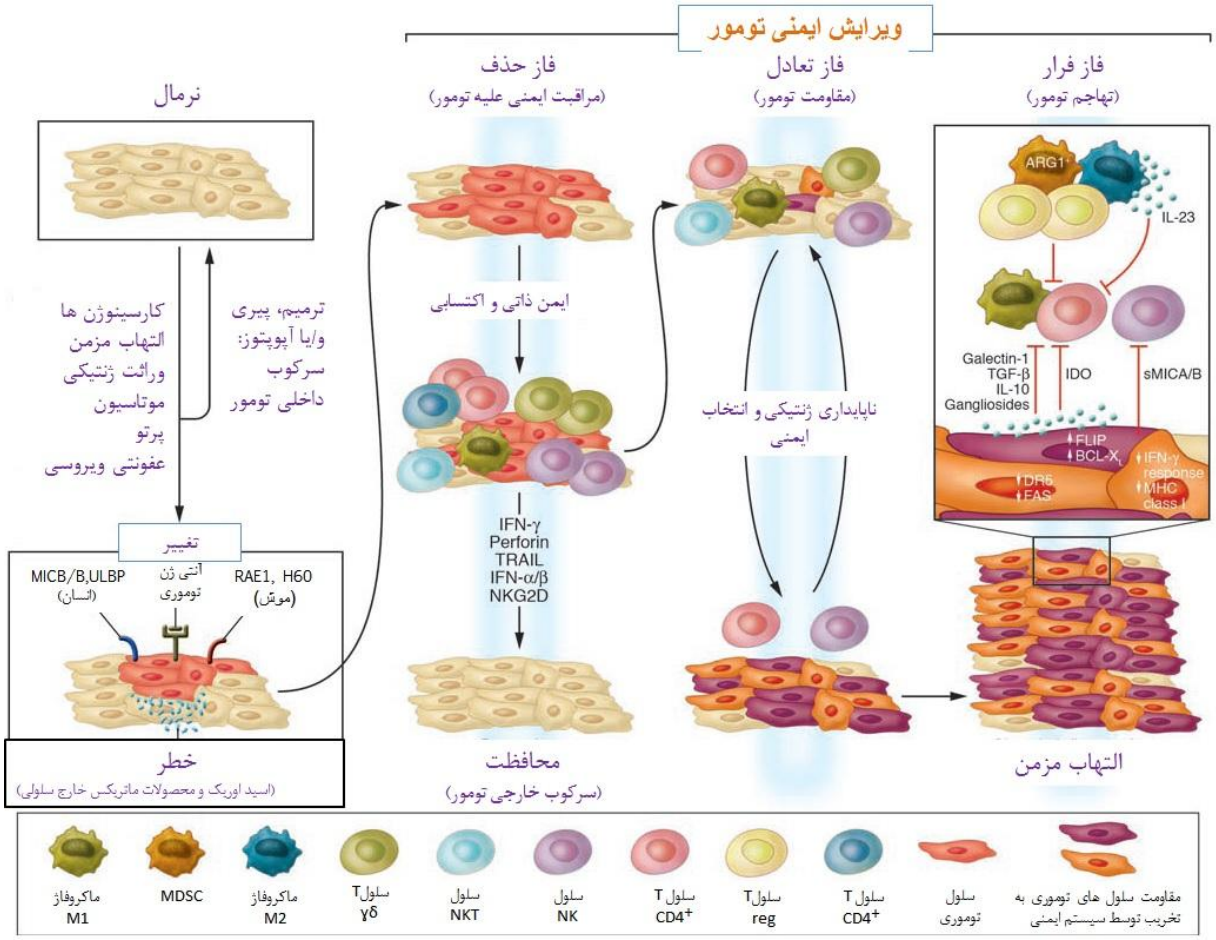
از طرف دیگر سلول‌های NKT از طریق تولید سایتوکاین IL-13 با مسیر انتقال سیگنال Interleukin 4 receptor – و STAT6 می‌توانند عمل‌کرد ضد توموری CTLها را مهار کنند [۱۰۳].

سلول‌های سرکوب‌گر با منشاء میلوئید (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC). این سلول‌ها گروهی از سلول‌های میلوئید اولیه هستند که در انواع بیماری‌ها از جمله سرطان توسعه یافته و می‌توانند پاسخ ایمنی را سرکوب نمایند [۱۰۴]. MDSCها در پاسخ به فاکتورهای تولید شده از تومورها مانند G-CSF, IL-6, GM-CSF, IL-1B، پروستاگلاندین E2, TNF-α و VEGF در مغز استخوان تولید و به‌واسطه CCL2, CXCL12 و CXCL5 به محیط تومور جذب می‌شوند [۱۰۵]. فاکتورهای رونوشت‌برداری موثر در تمایز این سلول‌ها STAT1, STAT3, STAT6 و NF-KB هستند [۱۰۴]. همانند سلول‌های T reg این سلول‌ها با تولید آرژیناز ۱ IDO, NADPH, oxidase و سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی می‌توانند لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک (CTL)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را در محیط توموری را مهار کنند [۱۰۶]. تومور با جذب این سلول‌ها یک حفاظ ایمونولوژیک برای خود ایجاد می‌کند. حتی سطح MDSC های خون محیطی نیز با پیش‌آگهی بد تومور ارتباط مستقیم دارد [۱۰۷]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد حذف MDSC ها در مدل‌های موشی می‌تواند اثربخشی ایمونوتراپی را تقویت نماید [۱۰۸] (شکل ۲ و جدول ۱).

جدول ۱. مکانیسم‌های فرار تومور

از دست دادن یا کاهش بیان HLA- I	سلول های توموری میزان بیان MHC را کاهش می دهند.
تغییر فنوتیپ MHC کلاس I در تومور	مولکولهای HLA در هر یک از مراحل سنتز، انتقال یا بیان سطح سلولی دچار اشکال می شوند.
از دست دادن آنتی ژن ها و غالبیت آنتی ژنی	بروز آنتی ژن های جدید از سلول های توموری می تواند پاسخ ایمنی نسبت به اپی توپ غالب را منحرف کند.
نقص در سیگنالینگ رسپتور مرگ	جهش و کاهش بیان ژن Fas می تواند در مقاومت توموری موثر باشد.
از دست دادن عوامل کمک تحریکی	از دست دادن بیان مولکول های کمک تحریکی، سلول‌های T را دچار آنرژی و فعالیت سلول‌های NK را دچار کاهش خواهد کرد.
سایتوکاین ها و مدیاتور های ایمونوساپرسیو	IL-10 به واسطه کاهش HLA کلاس I و II و ICAM-I، سلول سرطانی را از اثرات CTL محافظت می‌کند پروستاگلاندین E2 (PGE2) باعث القا تولید IL-10 شده و از تولیدIL-12 جلوگیری می‌کند TGF-β از فعال سازی و تکثیر سلول‌های T جلوگیری می‌کند.
آپوپتوز سلول‌های T فعال شده	بیان لیگاند Fas، TRAIL و لیگاند B7-H1 توسط سلول های توموری باعث مهار سلول‌های T می‌شود.
سلول‌های دندریتیک در محیط توموری	Carcinoembryonic antigen و Mucin 1 از سلول‌های توموری تولید می‌شود و بیان آنتی ژن بوسیله سلول دندریتیک را مهار می‌کند. IL-10 تولید شده از تومور از بلوغ سلول های دندریتیک جلوگیری می کند.
سلول های T تنظیمی (Regulatory) در محیط توموری	این سلول ها می توانند فعالیت پیش توموری یا ضد توموری سلول های کارگزار را تحت تاثیر قرار دهند.
سلول های سرکوبگر با منشاءمیلوئید (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC):	با تولید آرژیناز ۱، IDO، NADPH oxidase و سایتوکاین های مهار کننده ایمنی می توانند لنفوسیت های سایتوتوکسیک (CTL)، سلول های دندریتیک و سلول های کشنده طبیعی (NK) را در محیط توموری مهار کنند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]



شکل ۲. سرکوب تومور بوسیله سیستم ایمنی. سلول های توموری که از کنترل مسیرهای داخلی(Intrinsic tumor suppression) مهار تومور عبور می کنند توسط مسیر خارجی(Extrinsic tumor suppression) مهار تومور یعنی سیستم ایمنی مهار می شوند. این دو مسیر می بایست تومور ها را قبل از بروز در مرحله بالینی حذف کنند در حالیکه مشاهدات نشان می‌دهد که سیستم ایمنی هم در جهت مهار تومور و هم در جهت پیش‌رفت تومور عمل می کند. ویرایش ایمنی شامل سه فاز است: حذف یا مراقبت ایمنی سرطان، تعادل یا فازی که تومور در حالت نهفته قرار دارد، فرار یا حالتی که تومور ایمنی زایی خود را کاهش داده یا میزان مهار کننده های ضد ایمنی به حدی رسیده است که سیستم ایمنی قادر به مهار رشد تومور نیست[۱۰۹].

نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده

توانایی فرار سلول‌های توموری از پاسخ ایمنی میزبان و سازگاری آن‌ها با شرایط مختلف از یک طرف و از طرف دیگر استفاده این سلول‌ها از بیومولکول‌های پیرامونی در جهت تامین مواد و سیگنال‌های مورد نیاز رشد خود، سرطان را به‌عنوان یکی از چالش‌های پیچیده و قدیمی سلامت انسان مطرح کرده است.

در بعضی از موارد ریزمحیط پیرامون تومور دارای مواد بیولوژیک و سلول‌های ایمنی می‌باشد که نقش حامی رشد و انتشار توده توموری را ایفا می‌کند. این عناصر در انواع تومورها، نقش‌های متفاوت و گاهی متضادی را پیدا می‌کند.

اکنون ما می‌دانیم که نقش سیستم ایمنی در مهار تومور بسیار حائز اهمیت است چرا که مصرف داروهای ایمونوساپرسیو در افراد پیوندی ریسک ابتلا به تومور را به شدت بالا می‌برد. افق آینده این علم نقش هر یک از سلول‌های ایمنی را در مهار تومور مشخص خواهد کرد. در حال حاضر پروفایل‌های ژنی و پروتئینی در محیط توموری مشخص‌کننده پیش‌رفت مثبت و منفی تومور می‌باشد ما به دانش زیادی در مورد مکانیسم‌های القا سیستم ایمنی برای مهار فرار تومور نیازمندیم. ترسیم نقش هر یک از سلول‌های ایمنی در محیط تومور در ایمونوتراپی یک پیش‌نیاز اساسی برای ایمونولوژیست‌ها در این حوزه می‌باشد. پیش‌بینی می‌شود ایمونوتراپی با همکاری سایر

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

راه‌کارهای درمانی از طریق تشدید مرگ سلول‌های توموری، تغییر ریزمحیط توموری، تقلیل مکانیسم‌های تولروژنیک و تحریک پاسخ سیستم ایمنی بتواند رشد تومور را مهار کند [۱۱۰ و ۱۱۱]. گسترش فهم ما از ایمونوبیولوژی ویرایش تومور و مفهوم مولکولی تغییر شکل تومور به ما کمک خواهد کرد تا از ایمونوتراپی به نحو کاراتری در ترکیب با سایر راه‌کارهای درمانی برای مهار، کنترل و حذف تومور استفاده کنیم.

تشکر و قدردانی

با تشکر از حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که ما را در تدوین این مقاله پشتیبانی نمودند.

منابع

[1] Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 775-789.

[2] Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, Jaffee EM. The determinants of tumour immunogenicity. Nat Rev Cancer 2012; 12: 307-313.

[3] Steinman RM. Decisions about dendritic cells: post, present and future. Ann Rev Immunol 2011; 30: 1-22.

[4] Kokhaei P, Choudhury A, Mahdian R, Lundin J, Moshfegh A, Osterborg A, Mellstedt H. Apoptotic tumor cells are superior to tumor cell lysate, and tumor cell RNA in induction of autologous T cell response in B-CLL. Leukemia 2004; 18: 1810-1815.

[5] Kokhaei P, Rezvany MR, Virving L, Choudhury A, Rabbani H, Osterborg A, Mellstedt H. Dendritic cells loaded with apoptotic tumour cells induce a stronger T-cell response than dendritic cell-tumour hybrids in B-CLL. Leukemia 2003; 17: 894-899.

[6] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat Med 2013; 19: 1423-1437.

[7] Finn OJ. Cancer immunology. N Eng J Med 2008; 358: 2704-2715.

[8] Ravichandran KS. Beginnings of a good apoptotic meal: the find-me and eat-me signaling pathways. Immunity 2011; 35: 445-455.

[9] Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, Myklebust JH, Varghese B, Gill S, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. Cell 2010; 142: 699-713.

[10] Murray PJ, Wynn TA. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. J leukoc biol 2011; 89: 557-563.

[11] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends immunol 2002; 23: 549-555.

[12] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. Cancer Cell 2005; 7: 211-217.

[13] Verollet C, Charriere GM, Labrousse A, Cougoule C, Le Cabec V, Maridonneau-Parini I. Extracellular proteolysis in macrophage migration: losing grip for a breakthrough. Eur J Immunol 2011; 41: 2805-2813.

[14] Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. Trends Immunol 2004; 25: 235-241.

[15] Conti P, Castellani ML, Kempuraj D, Salini V, Vecchiet J, Tetè S, et al. Role of mast cells in tumor growth. Ann Clin Lab Sci 2007; 37: 315-322.

[16] Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA, et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. Nature 2000; 408: 57-63.

[17] Brady J, Hayakawa Y, Smyth MJ, Nutt SL. IL-21 induces the functional maturation of murine NK cells. J Immunol 2004; 172: 2048-2058.

[18] Hamerman JA, Ogasawara K, Lanier LL. NK cells in innate immunity. Curr Opin Immunol 2005; 17: 29-35.

[19] Ferlazzo G, Munz C. NK cell compartments and their activation by dendritic cells. J Immunol 2004; 172: 1333-1339.

[20] Cooper MA, Fehniger TA, Fuchs A, Colonna M, Caligiuri MA. NK cell and DC interactions. Trends Immunol 2004; 25: 47-52.

[21] Glas R, Franksson L, Une C, Eloranta ML, Ohlen C, Orn A, Kärre K. Recruitment and activation of natural killer (NK) cells in vivo determined by the target cell phenotype. An adaptive component of NK cell-mediated responses. J Exp Med 2000 ; 191: 129-138.

[22] Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nat Rev Immunol 2003; 3: 133-146.

[23] Weidmann E, Logan TF, Yasumura S, Kirkwood JM, Trucco M, Whiteside TL. Evidence for oligoclonal T-cell response in a metastasis of renal cell carcinoma responding to vaccination with autologous tumor cells and transfer of in vitro-sensitized vaccine-draining lymph node lymphocytes. Cancer Res 1993; 53: 4745-4749.

[24] Hayday AC. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. Annu Rev Immunol 2000; 18: 975-1026.

[25] Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weißinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of γδ T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. Blood 2000; 96: 384-392.

[26] Ferrarini M, Ferrero E, Dagna L, Poggi A, Zocchi MR. Human γδ T cells: a nonredundant system in the immune-surveillance against cancer. Trends immunol 2002; 23: 14-18.

[27] Hampl J, Schild H, Litzenberger C, Baron M, Crowley MP, Chien Yh. The specificity of a weak γδ TCR interaction can be modulated by the glycosylation of the ligand. J Immunol 1999; 163: 288-294.

[28] Ferrarini M, Heltai S, Pupa SM, Menard S, Zocchi R. Killing of laminin receptor-positive human lung cancers by tumor-infiltrating lymphocytes bearing γδ+ T-cell receptors. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 436-441.

[29] Nelson BH. CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. J Immunol 2010; 185: 4977-4982.

[30] Linnebacher M, Maletzki C. Tumor-infiltrating B cells: The ignored players in tumor immunology. Oncoimmunology 2012; 1: 1186-1188.

[31] Pardoll DM, Topalian SL. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. Curr Opin Immunol 1998; 10: 588-594.

[32] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, Yang XO, Yamazaki T, Lu S, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. Immunity 2009; 31: 787-798.

[33] Lazarevic V, Glimcher LH. T-bet in disease. Nat immunol 2011; 12: 597-606.

[34] Jenner RG, Townsend MJ, Jackson I, Sun K, Bouwman RD, Young RA, et al. The transcription factors T-bet and GATA-3 control alternative pathways of T-cell differentiation through a shared set of target genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 17876-17881.

[35] Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, Mushlin HM, Zarbakhsh S, Barilla R, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. J Exp Med 2012; 209: 1671-1687.

[36] Dash R, Richards JE, Su ZZ, Bhutia SK, Azab B, Rahmani M, et al. Mechanism by which Mcl-1 regulates cancer-

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

mouse mammary adenocarcinoma cells does not suppress but enhances antitumor reaction and elicits a strong cytotoxic lymphocyte and antibody-dependent immune memory. J Immunol 1995; 155: 3112-3123.

[60] Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype. Eur J Immunol 2010; 40: 3312-3316.

[61] Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. Trends Immunol 2011; 32: 603-611.

[62] Kawakami Y, Tomimori Y, Yumoto K, Hasegawa S, Ando T, Tagaya Y, et al. Inhibition of NK cell activity by IL-17 allows vaccinia virus to induce severe skin lesions in a mouse model of eczema vaccinatum. J Exp Med 2009; 206: 1219-1225.

[63] Takahashi H, Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells. Immunol Lett 2005; 98: 189-193.

[64] Muranski P, Boni A, Antony PA, Cassard L, Irvine KR, Kaiser A, et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. Blood 2008; 112: 362-373.

[65] Chen JG, Xia JC, Liang XT, Pan K, Wang W, Lv L, et al. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients. Int J Biol Sci 2011; 7: 53-60.

[66] Frederiksen KS, Lundsgaard D, Freeman JA, Hughes SD, Holm TL, Skrumsager BK, et al. IL-21 induces in vivo immune activation of NK cells and CD8+ T cells in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother 2008; 57: 1439-1449.

[67] Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-β and TNF-α, by human macrophages. J Immunol 1998; 160: 3513-3521.

[68] Nistala K, Adams S, Cambrook H, Ursu S, Olivito B, de Jager W, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 14751-14756.

[69] Bending D, De La Peña H, Veldhoen M, Phillips JM, Uyttenhove C, Stockinger B, Cooke A. Highly purified Th17 cells from BDC2. 5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice. J Clin Invest 2009; 119: 565-572.

[70] Sato N, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kikuchi T, Sahara H, Kamiguchi K, et al. Molecular pathological approaches to human tumor immunology. Pathol Int 2009; 59: 205-217.

[71] Shresta S, Pham CT, Thomas DA, Graubert TA, Ley TJ. How do cytotoxic lymphocytes kill their targets? Curr Opin Immunol 1998; 10: 581-587.

[72] Nagata S. Fas-mediated apoptosis. Adv Exp Med Biol 1996; 406: 119-124.

[73] Burgess DJ. Tumour immunology: Editorial selection demystified. Nat Rev Immunol 2012; 12: 233.

[74] Restifo NP, Esquivel F, Kawakami Y, Yewdell JW, Mulé JJ, Rosenberg SA, Bennink JR. Identification of human cancers deficient in antigen processing. J Exp Med 1993; 177: 265-272.

[75] de Vries TJ, Fourkour A, Wobbes T, Verkroost G, Ruiter DJ, van Muijen GN. Heterogeneous expression of immunotherapy candidate proteins gp100, MART-1, and tyrosinase in human melanoma cell lines and in human melanocytic lesions. Cancer Res 1997; 57: 3223-3229.

[76] Schreiber H, Wu TH, Nachman J, Kast WM. Immunodominance and tumor escape. Semin Cancer Biol 2002; 12: 25-31.

[77] Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. Blood 2001; 98: 194-200.

[78] Davidson WF, Giese T, Fredrickson TN. Spontaneous development of plasmacytoid tumors in mice with defective Fas–Fas ligand interactions. J Exp Med 1998; 187: 1825-1838.

[79] Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ, Kayagaki N, Yamaguchi N, Kakuta S, et al. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. Nat Med 2001; 7: 94-100.

[80] Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. Science 1990; 248: 1349-1356.

[81] Toi M, Taniguchi T, Yamamoto Y, Kurisaki T, Suzuki H, Tominaga T. Clinical significance of the determination of angiogenic factors. Eur J Cancer 1996; 32: 2513-2519.

[82] Pyakurel P, Pak F, Mwakigonja AR, Kaaya E, Heiden T, Biberfeld P. Lymphatic and vascular origin of Kaposi's sarcoma specific apoptosis triggered by mda-7/IL-24, an IL-10-related cytokine. Cancer Res 2010; 70: 5034-5045.

[37] Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. Nat Immunol 2011; 12: 383-390.

[38] Wilhelm C, Turner JE, Van Snick J, Stockinger B. The many lives of IL-9: a question of survival? Nat Immunol 2012; 13: 637-641.

[39] Jabeen R, Kaplan MH. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. Curr Opin Immunol 2012; 24: 303-307.

[40] Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, Kang HS, Elyaman W, Jiang X, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat Med 2012; 18: 1248-1253.

[41] Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. Nat Rev Immunol 2002; 2: 735-747.

[42] Green DR, Ferguson TA. The role of Fas ligand in immune privilege. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2: 917-924.

[43] Hirschhorn-Cymerman D, Budhu S, Kitano S, Liu C, Zhao F, Zhong H, et al. Induction of tumoricidal function in CD4+ T cells is associated with concomitant memory and terminally differentiated phenotype. J Exp Med 2012; 209: 2113-2126.

[44] Qui HZ, Hagymasi AT, Bandyopadhyay S, St Rose MC, Ramanarasimhaiah R, Menoret A, et al. CD134 plus CD137 dual costimulation induces Eomesodermin in CD4 T cells to program cytotoxic Th1 differentiation. J Immunol 2011; 187: 3555-3564.

[45] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. Int J Cancer 2010; 127: 759-767.

[46] Duhen T, Duhen R, Lanzavecchia A, Sallusto F, Campbell DJ. Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. Blood 2012; 119: 4430-4440.

[47] Hall BM, Verma ND, Tran GT, Hodgkinson SJ. Distinct regulatory CD4+T cell subsets; differences between naive and antigen specific T regulatory cells. Curr Opin Immunol 2011; 23: 641-647.

[48] Strutt TM, McKinstry KK, Kuang Y, Bradley LM, Swain SL. Memory CD4+ T-cell-mediated protection depends on secondary effectors that are distinct from and superior to primary effectors. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: E2551-E2560.

[49] Fridman WH, Mlecnik B, Bindea G, Pages F, Galon J. Immunosurveillance in human non-viral cancers. Curr Opin Immunol 2011; 23: 272-278.

[50] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006; 313: 1960-1964.

[51] Rotondi M, Lazzeri E, Romagnani P, Serio M. Role for interferon-gamma inducible chemokines in endocrine autoimmunity: an expanding field. J Endocrinol Invest 2003; 26: 177-1780.

[52] Caretto D, Katzman SD, Villarino AV, Gallo E, Abbas AK. Cutting edge: the Th1 response inhibits the generation of peripheral regulatory T cells. J Immunol 2010; 184: 30-34.

[53] Zaidi MR, Merlino G. The two faces of interferon-γ in cancer. Clin Cancer Res 2011; 17: 6118-6124.

[54] Mellor AL, Munn DH. Creating immune privilege: active local suppression that benefits friends, but protects foes. Nat Rev Immunol 2008; 8:74-80.

[55] Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, Ogborne KT, Loetscher M, Gladue RP, et al. Interferon–inducible T cell Alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-eLR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. J Exp Med 1998; 187: 2009-2021.

[56] Bollard CM, Gottschalk S, Leen AM, Weiss H, Straathof KC, Carrum G, et al. Complete responses of relapsed lymphoma following genetic modification of tumor-antigen presenting cells and T-lymphocyte transfer. Blood 2007; 110: 2838-2845.

[57] Dobrzanski MJ, Rewers-Felkins KA, Quinlin IS, Samad KA, Phillips CA, Robinson W, et al. Autologous MUC1-specific Th1 effector cell immunotherapy induces differential levels of systemic TReg cell subpopulations that result in increased ovarian cancer patient survival. Clin Immunol 2009; 133: 333-352.

[58] O'Garra A, Murphy KM. From IL-10 to IL-12: how pathogens and their products stimulate APCs to induce TH1 development. Nat immunol 2009; 10: 929-932.

[59] Giovarelli M, Musiani P, Modesti A, Dellabona P, Casorati G, Allione A, et al. Local release of IL-10 by transfected

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[97] deLeeuw RJ1, Kost SE, Kakal JA, Nelson BH. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. Clin Cancer Res 2012; 18: 3022-3029.

[98] Tan MC, Goedegebuure PS, Belt BA, Flaherty B, Sankpal N, Gillanders WE, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer. J Immunol 2009; 182: 1746-1755.

[99] Hamann A. Regulatory T cells stay on course. Immunity 2012; 36: 161-163.

[100] Miyao T, Floess S, Setoguchi R, Luche H, Fehling HJ, Waldmann H, et al. Plasticity of Foxp3(+) T cells reflects promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. Immunity 2012; 36: 262-275.

[101] Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD, Vasta V, Manganiello VC, Beavo JA, Rudensky AY. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. Nature 2007; 445: 771-775.

[102] Miyao T, Floess S, Setoguchi R, Luche H, Fehling HJ, Waldmann H, et al. Plasticity of foxp3 T cells reflects promiscuous foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. Immunity 2012; 36: 262-275.

[103] Sutmuller RP, van Duivenvoorde LM, van Elsas A, Schumacher TN, Wildenberg ME, Allison JP, et al. Synergism of cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4 blockade and depletion of CD25+ regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. J Exp Med 2001; 194: 823-832.

[104] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nat Rev Immunol 2009; 9: 162-174.

[105] Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, et al. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. Blood 2008; 111: 5457-5466.

[106] Ko JS, Zea AH, Rini BI, Ireland JL, Elson P, Cohen P, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. Clin Cancer Res 2009; 15: 2148-2157.

[107] Montero AJ, Diaz-Montero CM, Kyriakopoulos CE, Bronte V, Mandruzzato S. Myeloid-derived suppressor cells in cancer patients: a clinical perspective. J Immunother 2012; 35: 107-115.

[108] Mundy-Bosse BL, Lesinski GB, Jaime-Ramirez AC, Benninger K, Khan M, Kuppusamy P, et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibition of the IFN response in tumor-bearing mice. Cancer Res 2011; 71: 5101-5110.

[109] Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest 2007; 117: 1137-1146.

[110] Choudhury A, Derkow K, Daneshmanesh AH, Mikaelsson E, Kiaii S, Kokhaei P, et al. Silencing of ROR1 and FMOD with siRNA results in apoptosis of CLL cells. British journal of haematology. 2010 Nov;151(4):327-35. PubMed PMID: 20813009. Epub 2010/09/04. eng.

[111] Kokhaei P, Palma M, Mellstedt H, Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Ann oncol. 2005;16(suppl 2):113-23

spindle cells during tumor development. Int J Cancer 2006; 119: 1262-1267.

[83] de Smedt T, Van Mechelen M, De Becker G, Urbain J, Leo O, Moser M. Effect of interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. Eur J Immunol 1997; 27: 1229-1235.

[84] Chappell DB, Zaks TZ, Rosenberg SA, Restifo NP. Human melanoma cells do not express Fas (Apo-1/CD95) ligand. Cancer Res 1999; 59: 59-62.

[85] Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med 2002; 8: 793-800.

[86] Kiaii S, Kokhaei P, Mozaffari F, Rossmann E, Pak F, Moshfegh A, et al. T cells from indolent CLL patients prevent apoptosis of leukemic B cells in vitro and have altered gene expression profile. Cancer Immunol Immunother 2013; 62: 51-63.

[87] Hiltbold EM, Vlad AM, Ciborowski P, Watkins SC, Finn OJ. The mechanism of unresponsiveness to circulating tumor antigen MUC1 is a block in intracellular sorting and processing by dendritic cells. J Immunol 2000; 165: 3730-3741.

[88] Aspord C, Pedroza-Gonzalez A, Gallegos M, Tindle S, Burton EC, Su D, et al. Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13–secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development. J Exp Med 2007; 204: 1037-1047.

[89] De Monte L, Reni M, Tassi E, Clavenna D, Papa I, Recalde H, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. J Exp Med 2011; 208: 469-478.

[90] Samadi-Foroushani M, Vahabpour R, Memarnejadian A, Namdar A, Khamisabadi M, Sadat SM, et al. Immune responses regulation following antitumor dendritic cell-based prophylactic, concurrent, and therapeutic vaccination. Med Oncol 2011; 28: S660-666.

[91] Cao W, Bover L, Cho M, Wen X, Hanabuchi S, Bao M, et al. Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction. J Exp Med 2009; 206: 1603-1614.

[92] DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, Coussens LM. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. Cancer Cell 2009; 16: 91-102.

[93] Liu K, Nussenzweig MC. Origin and development of dendritic cells. Immunol Rev 2010; 234: 45-54.

[94] Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. J Immunol 1991; 146: 3444-3451.

[95] McHugh RS, Shevach EM. Cutting edge: depletion of CD4+ CD25+ regulatory T cells is necessary, but not sufficient, for induction of organ-specific autoimmune disease. J Immunol 2002; 168: 5979-5983.

[96] Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. Cancer Res 2011; 71: 1263-1271.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]