

سَلَامٌ عَلَيْكَ يَا مُحَمَّدٌ



Mohammad Hossein Nicknam, MD, PhD

- Professor of Immunology
- Head, Molecular Immunology Research Center
- Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

مقدمه

- سرطان‌های هماتولوژیک، شامل لوسمی‌ها، لنفوم‌ها و مولتیپل میلوما، گروهی از بدخیمی‌های خون‌ساز هستند که با اختلالات عمیق در سیستم ایمنی همراهند.
- درک نقش داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در این بدخیمی‌ها از دو منظر حائز اهمیت است: نخست، استفاده درمانی از این داروها برای مهار پاسخ‌های ایمنی نامطلوب و دوم، شناسایی نقش آن‌ها در ایجاد میکرومحیط ایمنی سرکوب‌گر که به بقای سلول‌های بدخیم کمک می‌کند.

ریز محیط ایمنی در سرطان‌های هماتولوژیک

- ریز محیط تومور در بدخیمی‌های خون‌ساز، اکوسیستمی پویا است که از فرایند مقاومت درمانی و فرار از سیستم ایمنی حمایت می‌کند. بر خلاف تومورهای solid که سلول‌های T تنظیمی (Treg) به یک توده مجزا نفوذ می‌کنند، در بدخیمی‌های خون‌ساز، این سلول‌ها درون نیچ خون‌ساز عمل کرده و با سلول‌های بنیادی لوسمی، سلول‌های استرومایی و سلول‌های ایمنی موثر در تعامل هستند.

سلول‌های T تنظیمی (Tregs)

- سلول‌های T تنظیمی با فنوتیپ $CD4+CD25+FoxP3+$ ، نقش محوری در ایجاد تحمل ایمنی و سرکوب پاسخ‌های خودایمنی دارند . با این حال، در بافت تومور، این سلول‌ها با مهار رشد سلول‌های $CD8+$ سیتوتوکسیک، مانع از تشکیل پاسخ ایمنی قوی علیه تومور می‌شوند.
- مطالعات نشان داده‌اند که فراوانی سلول‌های Treg در خون محیطی و مغز استخوان بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید حاد (AML) نسبت به افراد سالم به طور قابل توجهی افزایش یافته است . این افزایش، اغلب به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای پیامدهای بالینی ضعیف، از جمله کاهش بقای کلی و افزایش میزان عود، شناخته می‌شود.

سلول‌های سرکوب‌گر مشتق از میلوئید (MDSCs)

- سلول‌های سرکوب‌گر مشتق از میلوئید، جمعیتی ناهمگن از سلول‌های میلوئیدی نابالغ هستند که توانایی مهار عملکرد سلول‌های T را دارند. در شرایط پاتولوژیک مانند سرطان، تعداد این سلول‌ها به شدت افزایش یافته و در ضایعات تجمع می‌یابند.
- MDSCها با تعدیل عملکرد سلول‌های NK، $CD4^+$ T و $CD8^+$ ، اثرات مهاري بر پاسخ‌های ایمنی اعمال می‌کنند که منجر به عدم تعادل در سیستم ایمنی و فرار تومور از نظارت ایمنی می‌شود. این ویژگی، MDSCها را به یک هدف درمانی بالقوه برای غلبه بر میکرومحیط سرکوب‌گر تومور تبدیل کرده است.

برخی از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با کاربرد درمانی

- کورتیکواستروئیدها با اثر سیتوتوکسیک مستقیم و القای آپوپتوز، بخش جدایی ناپذیری از شیمی درمانی لوسمی، لنفوم و میلوما به شمار می روند.
- فرآیند آپوپتوز را می توان در سه مرحله توصیف کرد. در مرحله نخست، گیرنده گلوکوکورتیکوئید فعال می شود و بیان ژن ها تغییر می کند. در مرحله دوم، تصمیم نهایی در سطح میتوکندری گرفته می شود؛ در این مرحله، تعادل میان عوامل پیش آپوپتوتیک و ضد آپوپتوتیک سرنوشت سلول را مشخص می کند. در مرحله سوم یعنی مرحله اجرایی، آنزیم هایی به نام کاسپاز و اندونوکلئاز فعال می شوند و سلول را از بین می برند .
- در طول این مسیر، آبشار کاسپازها و پروتئازوم فعال می شوند و همزمان فاکتورهای رونویسی ای که بقای سلول را تقویت می کنند، مانند AP-1، c-myc و NF- κ B، سرکوب می گردند.

برخی از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با کاربرد درمانی

- سیکلوسپورین A و تاکرولیموس با مهار آنزیم کلسینورین، از رونویسی ژن IL-2 و در نتیجه از فعال سازی لنفوسیت های T وابسته به گیرنده آنها جلوگیری می کنند.
- در سرطان های خونی، این داروها عمدتاً نه به خاطر اثر ضدتوموری مستقیم، بلکه برای کنترل بیماری پیوندعلیه میزبان (GVHD) پس از پیوند آلوژنیک سلول های بنیادی خونساز به کار می روند.
- سیکلوسپورین با سرکوب خستگی نهایی لنفوسیت های T دهنده، مانع از القای تحمل ایمونولوژیک می شود. در عین حال، اثر پیوندعلیه لوسمی (GVL) که نقش مهمی در مهار عود بیماری دارد، حفظ می گردد.

برخی از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با کاربرد درمانی

- **سیرولیموس** از طریق مهار آنزیم کیناز mTOR عمل می کند و برخلاف مهارکننده های کلسینورین، پاسخ لنفوسیت های T را در سطح (Post-transcriptional) متوقف می سازد. این دارو به جای آنکه تولید (IL-2) را مسدود کند، مسیر سیگنال دهی پایین دستی سیتوکین ها را قطع می کند؛ ویژگی مولکولی متمایزی که پیامدهای ایمونولوژیک بسیار عمیقی به همراه دارد.
- نکته مهم دیگر آن است که سیرولیموس، برخلاف مهارکننده های کلسینورین، تولید لنفوسیت های T تنظیمی (Tregs) را تقویت می کند و همزمان فعالیت ضدسرطانی قابل توجهی نیز دارد.
- در این فرآیند، مسیر سیگنال دهی JAK/STAT که وابسته به IL-2 است و برای تکثیر سلول های Treg ضرورت دارد، دست نخورده باقی می ماند.

برخی از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با کاربرد درمانی

- گلوبولین ضد تیموسیت (ATG:Anti-Thymocyte Globulin) یک آنتی بادی پلی کلونال است که علاوه بر تخریب مستقیم لنفوسیت های T، اثرات گسترده ای در تعدیل سیستم ایمنی دارد.
- این دارو با القای فنوتیپ تنظیمی در سلول های دندریتیک، به طور فعال تکثیر لنفوسیت های T را سرکوب کرده و محیطی سرکوب گر ایجاد می کند.
- در پیوند سلول های بنیادی برای درمان سرطان های خونی، ATG با تعدیل هوشمندانه سلول های ایمنی، بیماری پیوند علیه میزبان را بدون حذف اثر ضد توموری کنترل می نماید.
- افزون بر این مکانیسم ها، شواهدی نیز مبنی بر تأثیر مستقیم ضد سرطانی این دارو بر سلول های بدخیم در برخی از تومورهای لنفوئیدی وجود دارد.

برخی از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با کاربرد درمانی

- **آلتموزوماب** یک آنتی بادی مونوکلونال هدفمند علیه آنتی ژن CD52 است که با تخریب لنفوسیت های T و B، اثرات ضد توموری و سرکوب عمیق ایمنی ایجاد می کند.
- مرگ سلولی ناشی از این آنتی بادی عمدتاً از طریق دو مسیر سیتوتوکسیسیته وابسته به کمپلمان و فعال سازی سلول های NK و ماکروفاژها در مسیر ADCC رخ می دهد.
- در سطح مولکولی، آنتی ژن CD52 با گانگلیوزید GM-1 هم مکان است و اتصال دارو به آن تغییرات ساختاری مهمی در غشای سلول ایجاد می کند.
- این اتصال موجب تجمع گیرنده ها و تشکیل ساختارهای بزرگی به نام «کلاhek» سرشار از CD52 بر روی غشای پلاسمایی سلول های سرطانی می گردد.

نتیجه گیری

✓ داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی نقشی دوگانه در سرطان های خون ساز ایفا می کنند: از یک سو، به عنوان ابزاری درمانی برای مهار پاسخ های ایمنی نامطلوب و از سوی دیگر، به عنوان عواملی که می توانند با ایجاد میکرومحیط سرکوب گر، به بقای سلول های بدخیم کمک کنند. درک عمیق مکانیسم های مولکولی حاکم بر این تعاملات پیچیده، برای توسعه استراتژی های درمانی مؤثرتر ضروری است.

✓ پیشرفت های اخیر در شناسایی جایگاه های بازرسی ایمنی جدید و توسعه داروهای هدفمند ، افق های جدیدی را در درمان بدخیمی های خون ساز گشوده است. با این حال، چالش هایی مانند مقاومت دارویی و عوارض جانبی مرتبط با سیستم ایمنی، همچنان مانعی بر سر راه استفاده بهینه از این داروها محسوب می شوند. رویکردهای ترکیبی و پزشکی شخصی سازی شده، کلید غلبه بر این چالش ها در آینده خواهند بود.



1. Cancer Communications. Advances and clinical applications of immune checkpoint inhibitors in hematological malignancies. 2024;44(9):1071-1097.

2. Frontiers in Immunology. Regulatory T cells in leukemia: mechanisms and therapeutic implications. 2026.

3. Annals of Hematology. Alemtuzumab for haematological malignancies. 2025;104:2593-2603.

4. Cancer Research and Treatment. IARC Group 1 Pharmaceuticals and Associated Cancer Risks: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Korea. 2026.

5. Biomarker Research. Myeloid-derived suppressor cells: key immunosuppressive regulators and therapeutic targets in hematological malignancies. 2023;11:34.

