



سلول های بنیادی سرطانی؛ هدف اصلی درمان

- سلول های بنیادی سرطانی (CSC) عامل اصلی عود، متاستاز و مقاومت درمانی هستند.
- این سلول ها دارای خودنوزایی، خواب سلولی، بازسازی تومور و مقاومت دارویی هستند.
- CSC ها با افزایش CD73, HLA-E, PD-L1, CD47, TGF- β ترشح پاسخ ایمنی را مهار می کنند.
- کاهش MHC-I و افزایش لیگندهای استرسی، آن ها را به اهداف مناسبی برای NK Cell Therapy تبدیل می کند.

نسل جدید NK؛ سلول های CIML-NK و افق آینده

- CIML-NK با تحریک کوتاه مدت IL-12, IL-15 و IL-18 تولید می شود.
- این سلول ها نسبت به NK معمولی دارای ماندگاری بیشتر، ترشح بالاتر IFN- γ ، حفظ CD16 و افزایش ADCC هستند.
- توسعه Off-the-shelf, CAR-NK, Armored NK، فرآورده های the-shelf و درمان های ترکیبی با آنتی بادی های مونوکلونال، مهم ترین مسیرهای آینده این حوزه هستند.
- غلبه بر ریزمحیط سرکوبگر تومور و افزایش دوام سلول ها، چالش اصلی توسعه این درمان ها محسوب می شود.

سلول های NK برای درمان سرطان

- سلول های NK بدون نیاز به ارائه آنتی ژن توسط MHC-I سلول های سرطانی را شناسایی و حذف می کنند.
- کاهش بیان MHC-I در بسیاری از تومورها موجب افزایش حساسیت آن ها به سلول های NK (Missing-self recognition) می شود.
- حذف سلول های هدف از طریق Perforin/Granzyme, Fas/FasL و ADCC وابسته به CD16 انجام می شود.
- امکان تولید فرآورده های آلونژیک آماده مصرف (Off-the-shelf)، خطر کمتر GVHD و سمیت پایین تر نسبت به بسیاری از درمان های مبتنی بر سلول T از مزایای این رویکرد است.

شواهد پژوهشی و کاربردهای بالینی

- مدل های سه بعدی سرطان تخمدان، پانکراس و گلیوبلاستوما نشان دادند که NK فعال شده، به ویژه پس از تحریک با IL-15، توانایی حذف سلول های غنی از CSC را افزایش می دهد.
- در کارآزمایی های گلیوبلاستوما، تزریق موضعی یا داخل CSF سلول های NK ایمن، قابل تحمل و همراه با شواهدی از کنترل بیماری بود.
- در بیماران AML و MDS، مطالعات اولیه پاسخ های درمانی امیدوارکننده همراه با ایمنی مطلوب و بدون GVHD شدید گزارش کرده اند.

پیام راهبردی

درمان موفق سرطان تنها به حذف توده توموری محدود نمی شود؛ بلکه حذف سلول های بنیادی سرطانی و غلبه بر ریزمحیط سرکوبگر تومور اهمیت اساسی دارد. شواهد موجود نشان می دهد سلول های NK، به ویژه نسل جدید CIML-NK، با ایمنی مناسب، توانایی هدف گیری CSC ها و قابلیت تولید فرآورده های آماده مصرف، از امیدوارکننده ترین پلتفرم های آینده در ایمونوتراپی سرطان و بدخیمی های میلوئیدی هستند.

چالش های کلیدی و راه حل های پیشنهادی

پاسخ منطقی در طراحی درمان	مانع بالینی/زیستی
Armored NK، درمان های ترکیبی و افزایش مقاومت سلول ها در برابر TGF- β و سایر عوامل مهار کننده.	ریزمحیط سرکوبگر تومور
استفاده از CIML-NK با تحریک IL-12, IL-15 و IL-18 برای افزایش دوام، تکثیر و تولید IFN- γ .	ماندگاری و فعالیت محدود NK
هدف گیری اختصاصی CSC ها با NK Cell Therapy، CAR-NK و تقویت ADCC در کنار آنتی بادی های مونوکلونال.	بقای CSC ها و عود بیماری
توسعه محصولات Off-the-shelf آلونژیک و پلتفرم های iPSC-derived NK برای تولید استاندارد و دسترسی سریع.	تولید و دسترسی به فرآورده