



راهکارهای بهبود Homing و نفوذ

- مهندسی TIL برای افزایش توانایی مهاجرت به تومور؛
- استفاده ترکیبی از شیمی درمانی یا رادیوتراپی؛
- هدفگیری عروق تومور؛
- مهندسی گیرنده های کموکائینی مانند CXCR2 و CCR2 برای هماهنگی بهتر با گرادیان های کموکائینی تومور؛
- مهندسی بیان heparanase به منظور کمک به عبور T cells از اجزای ماتریکس خارج سلولی؛
- در داده های ارائه شده، ترکیب IL-12 و doxorubicin با افزایش شش برابری نفوذ داخل توموری TIL CD8+ ها همراه بوده است

کاربرد CRISPR در بهبود TIL

- CRISPR/Cas9 یک سیستم RNA-guided با قابلیت ویرایش مقیاس پذیر و multiplex است. اهداف پیشنهادی مهندسی سلول های درمانی عبارتند از:
- حذف checkpoint های مهاري LAG3، PDCD1 و TIGIT؛
- افزایش homing از طریق CXCR2 و CCR2؛
- ایجاد مقاومت در برابر TME با هدف قرار دادن، TGFBR2، SOCS1 و CBLB؛
- کاهش exhaustion از طریق تنظیم TOX و NR4A.
- محدودیت های اصلی ویرایش ژن شامل، off-target editing، translocation های کروموزومی و genotoxicity است و کنترل کیفیت مبتنی بر NGS اهمیت دارد.

جمع بندی و نکات کلیدی

- تعداد بیشتر T cells الزاماً به معنای محصول بهتر نیست؛ واکنش پذیری ضد توموری سلول ها تعیین کننده است.
- Homing و نفوذ به عمق تومور بخشی از مکانیسم درمان و یکی از گلوگاه های اصلی TIL است.
- ریز محیط تومور و T-cell exhaustion می توانند حتی پس از ورود موفق سلول ها، اثربخشی را محدود کنند.
- انتخاب بیمار باید پیش از آغاز تولید و بر اساس زیست شناسی تومور انجام شود.
- ویرایش ژنومی می تواند homing، مقاومت به TME و عملکرد T cells را بهبود دهد، اما ایمنی ژنومی محدودیت اصلی آن است.

مراحل اصلی TIL Therapy

- برداشت بخشی از تومور بیمار؛
- جداسازی TIL ها از بافت توموری؛
- کشت و تکثیر سلول ها در شرایط ex vivo؛
- انجام lymphodepletion پیش از تزریق؛
- تزریق وریدی TIL های تکثیر شده به بیمار؛
- استفاده از حمایت سایتوکائینی، به ویژه IL-2، در برخی پروتکل ها؛
- در فرآیند کلاسیک rapid expansion، از feeder cells، تحریک Anti-CD3 و IL-2 برای افزایش تعداد سلول ها استفاده می شود.

مهم ترین موانع TIL Therapy

- محدودیت در مهاجرت، penetration و infiltration سلول های تزریق شده به داخل توده تومور؛
- ریز محیط ایمنی سرکوبگر تومور و بروز T-cell exhaustion؛
- بار جهشی پایین برخی تومورها و در نتیجه محدود بودن اهداف قابل شناسایی توسط TIL؛
- کاهش یا از دست رفتن بیان HLA در سلول های توموری؛
- تکثیر ناکافی TIL در خارج از بدن یا کاهش تنوع کلونال طی expansion؛
- هزینه بالا و نیاز به تولید در شرایط کنترل شده و استانداردهای GMP؛
- زمان بر بودن تولید؛ برخی بیماران ممکن است طی چند هفته تولید محصول دچار پیشرفت سریع بیماری شوند.

مسئله Homing و محدودیت مهاجرت TIL

- تومورها می توانند به واسطه کموکائین ها تراکم، موقعیت، ترکیب و عملکرد سلول های ایمنی در TME را تغییر دهند.
- در cold tumor ها حضور CD8+ effector T cells بسیار کم یا تقریباً غایب است.
- در immune-excluded tumor ها، سلول های ایمنی به تومور جذب می شوند اما در استروما یا حاشیه گرفتار شده و وارد بخش اصلی تومور نمی شوند.
- در immune-suppressed tumor ها، سلول هایی مانند TAM، MDSC و Treg بر محیط غالب هستند و پاسخ ضد توموری را مهار می کنند.
- در مقابل، hot tumor ها دارای نفوذ قابل توجه سلول های دندریتیک و CD8+ effector T cells هستند.