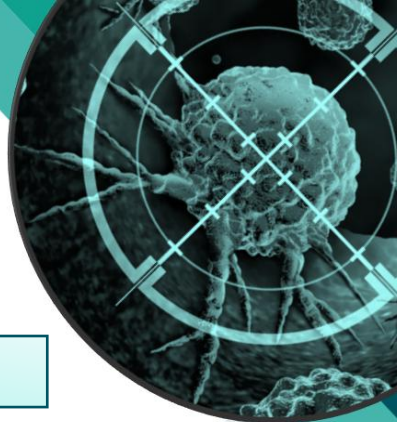




مهندسی و بهینه سازی فرآورده

- تحریک با IL-15، فعال سازی و توان کشتاری زیر جمعیت های NK CD56+ را تقویت می کند.
- NK شبه حافظه ای حاصل از IL-12/IL-15/IL-18، پایداری و ترشح اینترفرون گاما را افزایش می دهد.
- باز برنامه ریزی متابولیک با اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) و تولید GMP، به ارتقای توان عملکردی و تکرارپذیری کمک می کند.

راهبردهای هدفمند و ترکیبی

- ❑ CAR-NK با گیرنده کایمیریک علیه آنتی ژن های سطحی مانند HER2، هدف گیری اختصاصی تومور را تقویت می کند.
- ❑ همراهی با تراستوزوماب می تواند از مسیر ADCC، اثر ضد توموری NK را در سرطان پستان HER2+ افزایش دهد.
- ❑ مهارکننده های HDAC، مهارکننده های چک پوینت و ترکیب با ویروتراپی انکولیتیک یا رادیو/شیمی درمانی تعدیل گر ایمنی، برای غلبه بر ریز محیط سرکوبگر پیشنهاد

پیام راهبردی

در فضای رو به رشد سلول درمانی، موفقیت NK سل تراپی در تومورهای جامد فقط به "خود سلول" وابسته نیست؛ بلکه به کیفیت ساخت، انتخاب بیمار، دوام فرآورده، کنترل ریز محیط سرکوبگر و طراحی درمان های ترکیبی وابسته است.

چالش های کلیدی و راه حل های پیشنهادی

پاسخ منطقی در طراحی درمان	مانع بالینی/زیستی
IL-15، NK شبه حافظه ای و پایش استاندارد توان عملکردی (potency) در فرایند GMP	ماندگاری و توان عملکردی ناکافی
ویروتراپی انکولیتیک، رادیو/شیمی درمانی تعدیل گر ایمنی و مهار چک پوینت	نفوذ محدود و ریز محیط سرکوبگر
CAR-NK، آنتی بادی درمانی و تقویت ADCC؛ نمونه: HER2/تراستوزوماب	فرار آنتی ژنی و ناهمگونی تومور
پلتفرم آلوژنیک آماده مصرف، اهداکننده ثالث و معیارهای استاندارد انتخاب بیمار	انتقال به بالین و مقیاس پذیری

چرا سلول های NK؟

- بازوی ذاتی با توان کشتار مستقیم سلول های توموری؛ مستقل از ارائه آنتی ژن در بستر MHC-I
- در درمان آلوژنیک، برخلاف سلول T، خطر GVHD پایین تر است و امکان تولید فرآورده آماده مصرف بدون تطابق کامل HLA مطرح می شود.
- در قیاس با CAR-T، انتظار عوارضی مانند CRS شدید و سمیت عصبی کمتر است؛ هرچند دوام سلولی همچنان چالش اصلی باقی می ماند.

تجربه های بالینی مرتبط

- لنفوم عود/مقاوم: ترکیب NK با ریتوکسیماب برای تقویت سیتوتوکسیسیته وابسته به آنتی بادی (ADCC).
- مولتیپل میلوما: ارزیابی NK همراه با داراتوموماب به عنوان رویکرد ایمنی درمانی ترکیبی.
- نوروبلاستوم عود/مقاوم: استفاده از NK CD56+ آلوژنیک در کودکان با تمرکز بر ایمنی و اثربخشی مقدماتی.
- بدخیمی های گوارشی و AML: نقش بار بیماری پیشرفته و ریز محیط سرکوبگر در محدود شدن پاسخ درمانی برجسته شد