

فصل سیزدهم: ایمونولوژی سرطان

اهداف این فصل: دانشجو پس از مطالعه این فصل باید بتواند:

- 1- نظریه برنت را درباره نظارات ایمونولوژیک توضیح دهد.
- 2- انواع آنتی ژنهای توموری را توضیح دهد
- 3- نوع آنتی ژنهای، تومورهای ایجاد شده توسط عوامل مختلف را توضیح دهد.
- 4- نظارت یا مراقبت ایمنی در پیشگیری از سرطان را توضیح دهد.
- 5- فرآیند پاسخ ایمنی سلولی و هومورال علیه تومور را توضیح دهد.
- 6- ایمونوتراپی سرطان را توضیح دهد.

فصل سیزدهم: ایمونولوژی سرطان

سرطان فرآیندی است که طی آن یک رده از سلولهایی که به صورت سلولهای پیش سرطانی برگشت ناپذیر درآمده اند، تغییر وضعیت داده و بصورت سلول سرطانی غیرقابل برگشت پذیر رشد می نمایند. مطالعات سرطان شناسی نشان داده که منشأ کلونال سلولهای سرطانی در کنترل سیستم ایمنی می باشد. در سال 1950 برنت نظریه مراقبت ایمنی را بیان کرد. طبق این نظریه، وظیفه سیستم ایمنی آن است که سلولهایی را که تغییر شکل داده و بصورت بدخیم درآمده اند، پیش از آنکه رشد نموده و بصورت تومور درآیند، شناسایی و منهدم نماید و چنانچه از این نظارت فرار و بصورت تومور درآیند، آنها را کشته و نابود کنند. اگر تومور فقط از یک رده خاص سلولی نشأت بگیرد و تغییرات غشاء آن بصورت اتوایمونوژن ظاهر شود، در این صورت مورد شناسایی سیستم قرار گرفته و پس زده می شود. غشاء سلولی تومورهایی که اتوایمونوژن نیستند، مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار نگرفته لذا قدرت ادامه حیات خواهند یافت. بنابراین پتانسیل یک سلول سرطانی به اتوایمونوژنهای غشاء آنها بستگی دارد.

آنتی ژنهای توموری: سلولهای توموری که از لحاظ عملکرد با پیش سازهای طبیعی خود تفاوت داشته باشند، ممکن است به سبب از دست دادن یا بدست آوردن آنتی ژنهای جدید، از نظر آنتی ژنیک نیز با هم تفاوت داشته باشند. بعضی از سلولهای سرطانی، ممکن است آنتی ژنهای سازگاری بافتی یا آنتی ژنهای گروه خونی را از دست بدهند. گاهی برخی از تومورهای روده نظیر سرطان کولون

توانایی تولید موکوس را از دست می‌دهند. اما در بیشتر مواقع، سلولهای سرطانی آنتی ژنهای جدیدی کسب می‌کنند.

الف - آنتی ژنهای رویانی: بعضی از تومورهای بزرگسالان با تولید پروتئین‌های آنتی ژنیک که در حالت طبیعی فقط در جنین یافت می‌شوند، مشخص می‌شوند. بعضی از سرطانهای دستگاه گوارش گلیکوپروتئینی موسوم به آنتی ژن کارسینوآمبریونیک (CEA) تولید می‌کند که معمولاً در روده جنین یافت می‌شود. پیدایش آنتی ژن کارسینوآمبریونیک در سرم می‌تواند نشانه‌ای از وجود یک آدنوکارسینوم کولون یا رکتوم باشد. یکی دیگر از آنتی ژنهای جنینی (آنتی ژنهای انکوفتال) که توسط سلولهای توموری تولید می‌شود، تولید آنتی ژن آلفا فیتوپروتئین توسط سلولهای سرطانی کبد یا هیپاتوم می‌باشد. آنتی ژنهای انکوفتال، ایمونوژنهای ضعیفی بوده و موجب بروز ایمنی محافظت کننده نمی‌شوند.

ب - آنتی ژنهای توموری با علت عوامل فیزیکی - شیمیایی: عوامل شیمیایی سرطان را دارای اختصاصات آنتی ژنیک می‌باشند. عبارتی آنتی ژنهای تومورهای که توسط عوامل سرطان زای شیمیایی ایجاد می‌شوند، تقریباً هیچ گونه واکنش متقاطع ایمونولوژیکی را از خود نشان نمی‌دهند و هر توموری ویژگی آنتی ژنیک واحدی دارد. لذا، سلولهای توموری که از یک سلول تغییر شکل یافته منشأ می‌گیرند، همگی آنتی ژنهای مشترکی دارند، و تومورهای مختلف، حتی اگر توسط یک کارسینوژن ایجاد شده باشند، از نظر آنتی ژنی با هم

تفاوت دارند. مواد شیمیایی سرطان را در سلول ایجاد موتاسیون نموده و سلول از نظر ژنتیک، ترکیب شیمیایی جدیدی پیدا کرده که قادر است رمزشدن آنتی ژن جدید را در غشاء خود تعیین کند. عوامل فیزیکی نظیر اشعه ماورا بنفش و یا اشعه ایکس به همین طریق باعث بوجود آمدن تومور می‌شوند.

ج - آنتی ژنهای تومورهای ویروسی: سرطانهای ویروسی نیز گاهی بعنوان سرطان خودبخودی محسوب می‌شوند، بدین معنی که جهش‌ها ممکن است ناشی از خطا در همانند سازی DNA، کارسینوژن و یا اشعه باشد. عامل یا فرآیندی که این نوع سرطان را از دیگر سرطانها متمایز می‌کند وجود عفونت ویروسی بعنوان فاکتور شتاب دهنده اضافی است. تومورهای ناشی از ویروس‌های انکوژنیک معمولاً آنتی ژنهای جدید بدست آورده که مشخص ویروس ایجاد کننده تومور است. هر چند این آنتی ژنها توسط ژنوم ویروسی رمز دهی می‌شوند، اما جزیی از ذره ویروسی نیستند. تومورهایی که توسط ویروس‌های سرطان زای دارای RNA یا DNA بوجود می‌آیند، واکنش متقاطع ایمونولوژیکی زیادی از خود بروز می‌دهند.

هر ویروس سرطان زای خاص، بدون توجه به بافت یا گونه میزبان، نوعی آنتی ژن توموری ایجاد می‌کند. تومورهایی که توسط DNA ویروسی‌هایی مانند پولیوما SV40 و بعضی از پاپیلوماها بوجود می‌آیند، بدون توجه به بافت و گونه میزبان، با تومور دیگری که از همان ویروس بوجود می‌آید، واکنش متقاطع نشان می‌دهند. در رابطه با شتاب دهنده‌گی ویروسی در ایجاد تومورها، به نظر می‌رسد

که در بیشتر سرطانهای گردن رحم، عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)¹ یک فاکتور شتاب دهنده سرطان محسوب می‌شود. این ویروس که از طریق جنسی منتقل شده باعث آلودگی سلولهای گردن رحم شده و بدنبال آن در این سلولها پروتئین‌هایی از ویروس بارز می‌شوند که عمل آنتی آنکوژنهایی نظیر پروتئین 53-(P-53) را غیرفعال می‌کنند. در رابطه با ویروس هپاتیت B نیز موضوع به همین منوال است، بطوریکه HBV² با ایجاد عفونت مزمن در سلولهای کبدی، P53 را غیرفعال و بعنوان یک فاکتور شتابدهنده برای سرطان کبد عمل می‌کند. روش عمل P53 بدین صورت است که بعنوان یک پروتئین سرکوبگر تومور، در مواقعی که جهش ژنی داخل سلولی شدید نباشد P53 از تکثیر سلول جهش یافته جلوگیری بعمل می‌آورد. با این اقدام پیش گیرانه P53 به سلول فرصت داده می‌شود که جهش را تعمیر نماید.

در صورتیکه جهش قوی و یا عبارتی آسیب ژنتیکی شدید باشد P53 فرآیند آپوپتوزیس را تحریک نموده و باعث نابودی سلول منحرف می‌شود. در تعداد زیادی از تومورهای انسانی، بدلیل جهش بوجود آمده، آنتی انکوژن P53 غیرفعال می‌شود.

نظارت یا مراقبت ایمنی: (Immune Surveillance) دو دانشمند ایمونولوژی، برنت و توماس معتقد بودند که سیستم ایمنی بطور مداوم، تمام بدن را مورد نظارت قرار داده و به جستجوی سلولهای غیرطبیعی پرداخته تا آنها را نابود کند.

1 - Human papiloma Virus

2 - Hepatitis B Virus

بر این اساس پاسخ ایمنی علیه تومور، موجب نابودی تومور قبل از تظاهر بالینی می‌شود. دلایل متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد سیستم ایمنی موجب تأخیر در رشد، کوچک شدن و تضعیف تومورها می‌شود. نتایج کالبد شکافی نشان داده که تعداد تومورها، بسیار بیشتر از آن تعدادی است که بصورت بالینی تظاهر می‌یابد. بسیاری از تومورها با انفیلتراسیون لنفویید همراه هستند و در برخی تومورها این پدیده علامت بهبودی است. سوم اینکه، برخی تومورها بطور خودبخودی بهبود می‌یابند. بدون عمل جراحی و یا بدون شیمی درمانی که دلیلی بر نظارت ایمونولوژیک می‌باشد. نکته مهم دیگر اینکه در سالخوردگان، اطفال، و در بیمارانی که بدلیلی دچار ضعف پاسخ ایمنی شده اند، شیوع سرطان بالاتر است.

پاسخ ایمنی در مقابل تومور:

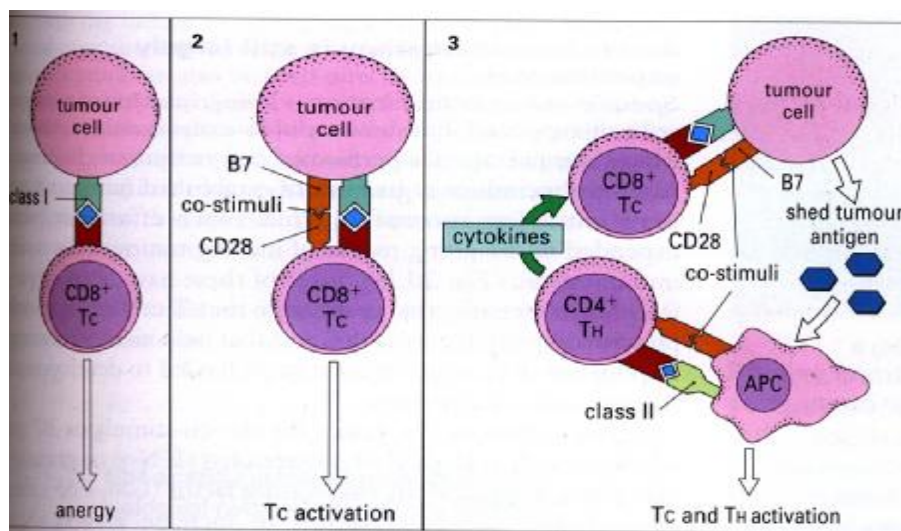
ماکروفاژها و سلولهای کشنده طبیعی: ماکروفاژها و سلولهای کشنده طبیعی (NK)¹ دو گروه مهم از سلولهای دخیل در نظارت ایمونولوژیک علیه سرطان هستند. بسیاری از سلولهای سرطانی در سطح خود گیرنده‌هایی برای فاکتور نکروز کننده (TNF)² تومور دارند. ماکروفاژهای فعال شده منبع اصلی تولید فاکتور نکروز کننده تومور بوده، لذا هنگامیکه این فاکتور به گیرنده خود متصل شود، پیامی بداخل سلول سرطانی می‌فرستد، مبنی بر اینکه خود را برای خودکشی از طریق مرگ برنامه ریزی آماده نماید. در سرطان سارکوم در موش

1 - NK=Natural Killer cells

2 - TNF=Tumor Necrosis Factor

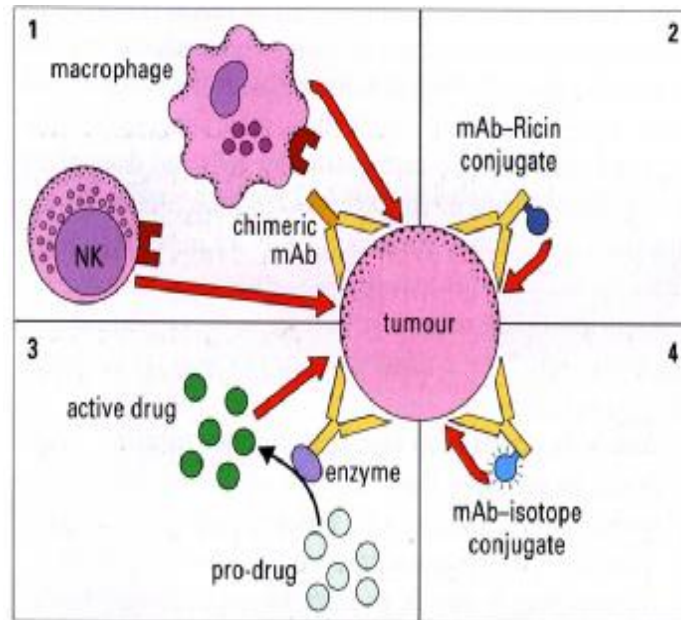
TNF با حمله به عروق تغذیه کننده تومور خون رسانی را قطع و با گرسنگی تومور موجب مرگ آن می شود. این نوع مرگ را معمولاً نکروز می نامند. در انسان واکسن BCG باعث افزایش مقاومت در برابر سرطان می شود. بدین ترتیب که BCG ماکروفاژها را فعال نموده و ماکروفاژهای فعال شده با ترشح سایتوکاین ها موجب تخریب سلول توموری می شوند. این درمان، در سرطان مثانه موفقیت آمیز بوده است. عقیده بر این است که در سطح سلولهای سرطانی، مولکولهای بروز پیدا می کند که در سطح سلولهای طبیعی وجود ندارد، لذا ماکروفاژها، قدرت تشخیص بین این دو سلول را یافته و در برابر سلول سرطانی فعال می شوند. لنفوسیت های TCD_8^+ ، که قدرت سایتوتوکسیک دارند، معمولاً آنتی ژن را در کنار کلاس یک کمپلکس سازگاری بافتی می شناسند (رجوع به فصل پاسخ های ایمنی). در بعضی سلولهای سرطانی بروز مولکول MHC-I کاهش یافته، لذا بدین ترتیب از گزند لیز توسط لنفوسیت های TCD_8^+ فرار می کنند. در حالیکه سلولهای NK در غیاب مولکولهای MHCI فعال می شوند. بعبارتی سلولهایی که مولکول MHCI را دارند، نمی توانند مورد هدف سلولهای NK قرار گیرند. علت عدم فعال شدن سلولهای NK در این حالت آن است که مولکولهای MHCI با ارسال پیام های مهاری به سلولهای NK آنها را در برابر خود خاموش (غیرفعال) می کنند (شکل 1-13) برخی از سلولهای توموری به طور انتخابی بروز مولکولهای کلاس یک MHC را در سطح خود کاهش و بدین

ترتیب در برابر، قدرت کشندگی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مقاومت می‌کنند.



شکل 1-13- ارایه آنتی ژن توموری به سلولهای ایمنی

این تغییر ایمونولوژیک، سلولهای توموری را به اهداف مناسبی برای سلولهای NK تبدیل می‌کند. سلولهای NK، با داشتن گیرنده ها $FC\gamma RIII$ (CD16)، سلولهای توموری پوشیده شده از IgG را هدف قرار می‌دهند (شکل 2-13).



شکل 2-13- ایمونوتراپی سرطان با تکنیک آنتی بادی منوکلونال

توانایی سلولهای NK در کشتن سلولهای توموری به وسیله سایتوکاین‌هایی نظیر اینترفرون گاما و اینترلین-2 (IL-2) افزایش می‌یابد. از طرفی اثرات ضدتوموری که به این سایتوکاین‌ها نسبت داده می‌شود، تا حدودی به تحریک فعالیت سلولهای NK توسط این سایتوکاین‌ها می‌باشد. سلولهای NK فعال شده با IL-2 که سلولهای کشنده فعال شده با لنفوکاین نامیده می‌شود (LAK)¹ با کشت سلولهای خون محیطی حاصل از بیماران مبتلا به تومور در مجاورت دوزهای بالای اینترلوکین-2 بدست می‌آید (شکل 3-13).

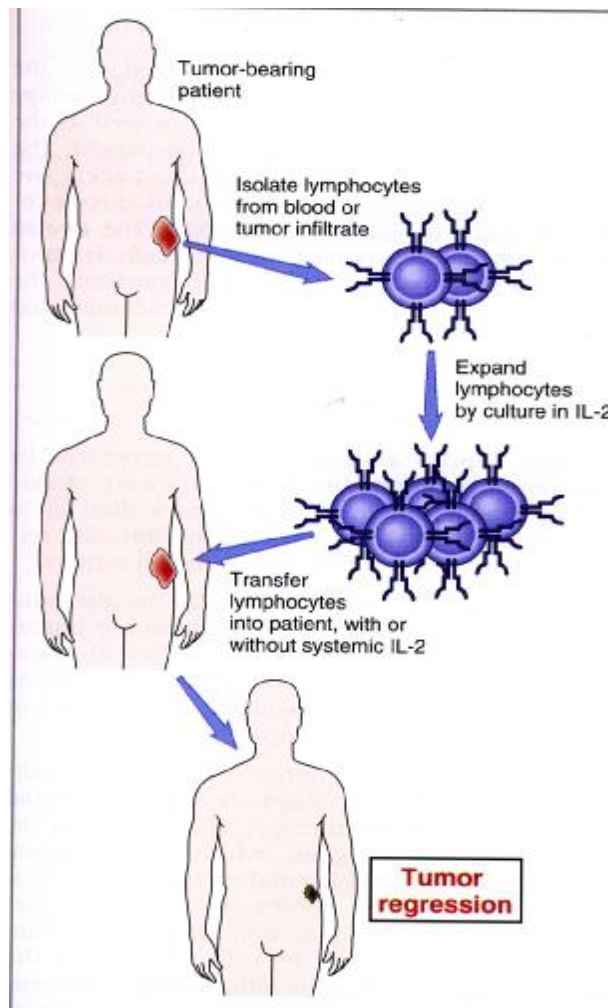
سلولهای NK همانند همان روشی که لنفوسیت‌های $CD8^+$ ، سلول آلوده به ویروس را می‌کشند، با ایجاد سوراخی در غشاء سلول توموری (با استفاده از

1 - LAK=Lymphokine-activated Killer Cells.

پرفورین) و ترشح آنزیم هایی، در سلول توموری، آپوپتوزیس را تحریک می کنند. سلولهای NK، همچنین با بروز لیگاند Fas در سطح خودشان به پروتئین Fas موجود در سطح سلول توموری متصل و عمل آپوپتوزیس را در سلول توموری تحریک می کنند. سلولهای NK و ماکروفاژ برخلاف لنفوسیت های T سایتوتوکسیک نیازی به حضور کمپلکس سازگاری بافتی کلاس یک نداشته، لذا سریعاً وارد عمل شده و بر روی اهداف متعدد متمرکز می شوند. بنابراین، سلولهای NK و ماکروفاژ، می توانند سلولهای سرطانی را در مراحل اولیه رشد متوقف نمایند.

سلولهای NK نسبت به ماکروفاژها از مزیتی برخوردارند و آن اینکه برای تخریب سلول هدف نیازی به فعال شدن ندارند، در حالیکه ماکروفاژها برای نابودی سلول توموری باید قبلاً فعال شده باشند. ماکروفاژها و سلولهای NK با ترشح سایتوکاینی در روند فعال شدن همدیگر نقش روشن دارند. بدین صورت که سلولهای NK با ترشح گاماایترفرون در روند فعال سازی ماکروفاژها شرکت و بالعکس، ماکروفاژها نیز با ترشح فاکتور نکروز کننده تومور و اینترکولین-12 به فعال شدن مجدد سلولهای NK کمک می کند.

ایمنی سلولی: یکی از مکانیزم های مهم ایمنی در ایجاد مقاومت علیه سلولهای سرطانی، نابودی سلولهای توموری توسط T سایتوتوکسیک می باشد. هر چند ایمنی سلولی به مجموعه مکانیزم های غیرهومورال اطلاق می شود، در اینجا منظور از ایمنی سلولی، کشته شدن سلولهای توموری بطور مستقیم توسط



شکل 3-13- ایمونوتراپی سرطان با انتقال لنفوسیت

لنفوسیت‌های TCR^+ و همراه با CD4^+ می‌باشد. همانطور که در فصل مربوط به پاسخهای ایمنی گفته شد، لنفوسیت CD4^+ آنتی ژن را در کنار کلاس دو کمپلکس سازگاری بافتی (MHCII) و لنفوسیت CD8^+ آن را در کنار کلاس 1-

MHC می‌شناسند. لذا سلولهای توموری با توجه به اینکه MHC-I یا MHC-II و یا هر دو را در سطح خود داشته باشند (بستگی به منشأ سلول توموری دارد) می‌تواند توسط لنفوسیت‌های TCD_4^+ یا TCD_8^+ و یا هر دو مورد شناسایی قرار گیرد. نقش اصلی کشتن سلولهای توموری با لنفوسیت TCD_8^+ بوده و لنفوسیت TCD_4^+ اختصاص آنتی ژن توموری، با ترشح سایتوکاین‌هایی نظیر فاکتور نکروز کننده تومور و اینترفرون گاما، با افزایش بروز مولکولهای MHC-I بر سطح سلول‌های توموری، آنها را برای لیز توسط سلولهای TCD_8^+ حساس می‌کنند. بعلاوه اینکه، اینترفرون گاما مترشحه توسط لنفوسیت‌های $Th1$ قدرت ضدتوموری ماکروفاژها را افزایش می‌دهند.

ایمنی با واسطه آنتی بادی: آنتی بادی‌های ضدسلولهای سرطانی، معمولاً در بسیاری از جانوران توموردار یافت می‌شود. آنتی بادیها، با چندین مکانیزم، در ایجاد مقاومت و نابودی سلول توموری دخالت دارند. وقتی که علیه آنتی ژنهای سطحی سلولهای توموری آنتی بادهایی از کلاس IgG و یا IgM ساخته می‌شود، این آنتی بادیها با اتصال به آنتی ژن اختصاصی کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی را تشکیل می‌دهند. تشکیل کمپلکس ایمنی، باعث فعال شدن کمپلمان می‌شود. در صورت فعال شدن کامل آبشار کمپلمان تا جزء C9 و تشکیل کمپلکس حمله غشایی، در سلول توموری، سوراخی به وجود آمده که در نتیجه ورود مایعات بداخل آن، به هم خوردن تعادل فشار اسمزی داخل و خارج سلول، سلول متورم و نهایتاً می‌ترکد.

دوم اینکه در مسیر فعال شدن آبشار کمپلمان-1 اجزایی همچون C5b, C3b بوجود می‌آید (رجوع به فصل کمپلمان) که به آن اپسونین گویند، با اتصال این اجزاء به سطح سلول توموری، این سلولها بصورت لقمه چربی برای بیگانه خوارها درخواهند آمد، در نتیجه توسط سلولهای ماکروفاژی بلع می‌شود. بعلاوه اینکه آنتی بادی اختصاصی تولید شده علیه آنتی ژنهای سطحی تومور، از طریق Fab به سلول اتصال و قسمت Fc آن آزاد می‌باشد. از طرفی ماکروفاژها با داشتن گیرنده برای Fc آنتی بادی، به سلول توموری نزدیک و باسانی آنرا بلع و حذف می‌کنند. سلولهای NK نیز برای قسمت FC آنتی بادی گیرنده دارند، لذا از طریق گیرنده خود به سلول توموری اتصال و طبق پدیده (ADCC)¹ سایتوتوکسی سितه وابسته به آنتی بادی، سلول توموری نابود می‌شود. آنتی بادیهای خاص تومور، معمولاً آنتی ژنهایی را شناسایی می‌کنند که ارزش تشخیص داشته و اهداف مهمی برای درمان با آنتی بادیها می‌باشند. آنتی ژنهای آلفا پروتئین، کارسینوما بریونیک و آنتی ژن CA-19.9 و CA-125 آنتی ژنهای اختصاصی می‌باشند.

مکانیزمهای فرار سلولهای توموری از پاسخ ایمنی: 1- لنفوسیت‌های T
سایتوتوکسیک، آنتی ژن را همراه MHC-I شناسایی می‌کنند. لذا سلولهای سرطانی با کاهش بروز MHC-I در سطح خود، از شناخته شدن توسط لنفوسیت T سایتوتوکسیک فرار می‌کنند. 2- سلولها معمولاً آنتی ژنهایی دارند که باعث تحریک پاسخ ایمنی می‌شوند. سلولهای توموری با کاهش بروز آنتی ژنها در

1 - ADCC=Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity

سطح خود، و یا ریزش آنها، مانع از تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ مناسب علیه خود می‌شوند. 3- برای فعال شدن لنفوسیت‌های T، وجود اتصال بین کمک محرک‌ها ضروری است، اکثر سلولهای سرطانی، مولکولهای کمک محرک نظیر مولکول B7 را در سطح خود بروز نداده، لذا بدینوسیله از پاسخ ایمنی فرار می‌کنند. 4- سلولهای سرطانی با تولید فرآورده‌هایی نظیر (TGF-B)¹ و یا بروز Fas-L در سطح خود، پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری را سرکوب و بدین ترتیب از گزند آن فرار می‌کنند. 5- بعضی از آنتی ژنهای توموری، ممکن است بجای تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ لازم، تحمل ایمونولوژیک اختصاصی را ایجاد نمایند.

ایمونوتراپی سرطان: برای قطع یا تخفیف رشد تومور از طریق ایمونوتراپی چند راه پیش بینی شده است. ساده ترین آنها تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی نظیر استفاده از واکسن BCG است. بدیهی است، هرگونه بهبودی که در توانایی ایمنی میزبان بوجود آید، مقاومت آنرا به تومورها افزایش خواهد داد. اینگونه درمانها معمولاً وقتی مفید واقع می‌شوند، که جسم تومور کوچک و یا اینکه اصل تومور بروش جراحی برداشت شود. روش دوم، ایمونوتراپی اختصاصی است که در این روش بیمار را از طریق واکسیناسیون با سلولها یا آنتی ژنهای تومور، ایمن سازی فعال می‌نمایند. که سلولهای توموری اشعه دیده را همراه با آدجونت کامل فروند به میزبان تزریق می‌کنند. روش سوم استفاده از

1 - TGF-B=Transforming Growth Factor Beta

آنتی بادی منوکلونال است. در این روش، علیه شاخص اختصاصی آنتی ژن توموری آنتی بادی منوکلونال بدست آورده، سپس این آنتی بادی اختصاصی را به داروی اختصاصی سرطان متصل می‌کنند. در این روش با توجه به اختصاصی بودن آنتی بادی منوکلونال، و اینکه دقیقاً به آنتی ژن اختصاصی خود در سلول توموری اتصال یافته و داروی مورد نظر را به سلول سرطانی منتقل می‌کند، لذا از اثرات سوء دارو برای سایر سلولهای سالم جلوگیری می‌شود. از انواع آنتی بادیهای منوکلونال می‌توان به آنتی بادی ضدگیرنده عامل رشد HER در درمان سرطان سینه و آنتی بادی ضد CD20 (آنتی ژن تمایز لنفوسیت B) در درمان لنفوم اشاره کرد.

فصل سیزدهم

سئالات:

- 1- پتانسیل یک سلول سرطانی به چه چیزی بستگی دارد؟
- 2- پیدایش آنتی ژن کارسینوآمبریونیک در سرم نشانه کدام سرطان می باشد؟
- 3- آنتی ژنهای ایجاد شده در تومورهای مختلف توسط یک عامل کارسینوژن فیزیکی - شیمیایی چه خصوصیتی دارند؟
- 4- ویروس H.B.V (ویروس عامل هپاتیت) با چه مکانیزمی ایجاد سرطان کبد می کند؟
- 5- نقش P53 در پیشگیری از پیدایش سرطان چگونه است؟
- 6- دو گروه از سلولهای مهم دخیل در نظارت ایمنولوژیک علیه سرطان را نام ببرید؟
- 7- TNF با چه مکانیزمی باعث مرگ سلول سرطانی می شود؟
- 8- سلولهای LAK چگونه بوجود می آیند؟
- 9- علت اصلی شناسایی سلولهای سرطانی توسط لنفوسیت های TCD_4^+ یا TCD_8^+ چیست؟
- 10- سه روش ایمنوتراپی سرطان را نام ببرید.