

سرطان و سیستم ایمنی

موجود در دستگاه گوارش و دستگاه تنفس که باکتری ها را به دام می اندازد و حرکات دودی شکل و مژک ها باعث حذف عوامل بیگانه می شود، همچنین فلور نرمال روده (gut flora) مانع تشکیل کلونی توسط پاتوژن ها می شود یا از طریق ترشح توکسین یا از طریق رقابت با پاتوژن برای مواد غذایی و یا اتصال به سطح سلولی. اسیدیته معده هم باعث کشتن عوامل بیگانه می شود.

۲- Cellular components: سلول های فاگوسیت کننده مثل مونوسیت، ماکروفاژ، نوتروفیل که دخالت در بلع پاتوژن و پاکسازی بافت و ترمیم دارند. همچنین سلول های غیر فاگوسیت کننده مثل NK که دخالت در دفاع علیه سلولهای توموری و سلولهای آلوده به ویروس دارند.

۳- Humoral components: کمپلمان ها (به بدنه میکروب چسبیده و ایجاد روزنه می کنند با این روش باعث لیز سلولی می شوند)، فاکتورهای موجود در خون (مثل ترانسفرین و پلاسمین که میکروب را De prive (تهی کردن یون کرده) و به اصطلاح گویند و متابولیسم میکروب را مختل می کنند) و سایتوکاین ها (که در بدن ایجاد سیگنال خطر می کنند مانند IL-6 و IL-1 و IFN-γ که در التهاب دخالت دارند) را شامل می شود.

سیستم ایمنی چیست؟

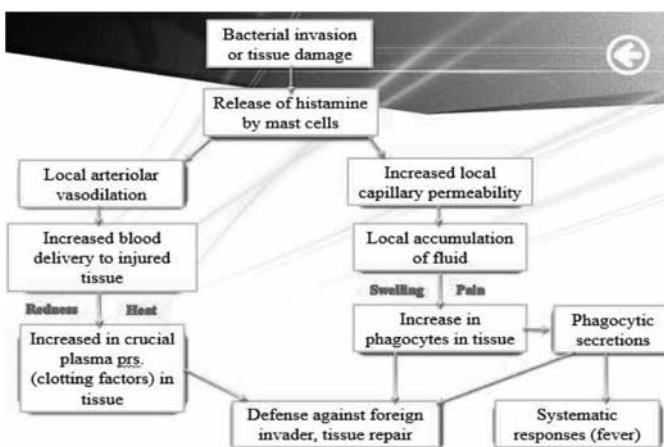
کار سیستم دفاعی میزبان، پیشگیری از ورود عوامل خارجی به بدن و پایش بدن از تومورها و همچنین عفونت ها است. این سامانه دارای قابلیت شناسایی گسترده ی وسیعی از عوامل بیگانه را در مقابل بافت های خودی داشته باشد. ناهنجاری های سیستم ایمنی منجر به بروز بیماری های خود ایمنی، بیماری های التهابی و سرطان می شود.

سیستم ایمنی به دو دسته تقسیم می شود:

✓ سیستم ایمنی ذاتی: (Innate immune response) همیشه وجود دارد حتی در افراد سالم، غیر اختصاصی است و پاسخ هایی سریع و کوتاه مدت ایجاد می کند. از ورود پاتوژن ها به بدن جلوگیری می کند. سلول های ایمنی ذاتی بدون نیاز به تکثیر کلونی و تمایز می توانند کارساز باشند. برای رشد نیاز به IL-7 دارند. دخالت در پاکسازی بافت ها و سلول های مرده و همچنین ترمیم بافت دارند. دو عملکرد اساسی ایمنی ذاتی، ایجاد التهاب (که با سایتوکاین ها و سایر مولکول ها القا می شود و لوکوسیت ها و پروتئین های پلازما مثل کمپلمان ها به محل آسیب فراخوانده می شوند) و دفاع علیه ویروس ها (با سلول های NK انجام می شود که با ترشح سایتوکاین هایی چون IL-2 و IFN-γ همانندسازی ویروس را داخل سلول هدف بلاک می کند) است.

سدهای ایمنی ذاتی:

۱- Anatomical barriers: اولین سد دفاعی در برابر نفوذ عوامل بیگانه، مانند پوسته پوسته شدن اپی تلیوم که که کمک به حذف عوامل عفونی متصل شده به سطوح اپی تلیالی می کند. همچنین فقدان رگهای خونی، ناتوانی اپی درم در نگه داری رطوبت و وجود غدد چربی در درم محیط را برای بقای میکروارگانیسم ها نامناسب می کند. لیزوزیم موجود در اشک و بزاق که دیواره باکتری هارا تخریب می کند، موکوس



◀ التهاب:

✓ سیستم ایمنی اکتسابی (Adaptive immune response): پاسخی اختصاصی، کارآمدتر و آهسته تر است. با واسطه لنفوسیت ها انجام می شود (تنها سلول هایی هستند که برای انواع آنتی ژن ها رسپتورهای اختصاصی بیان می کنند). به دو نوع تقسیم بندی می شود:

■ ایمنی هومورال: تخصصش جنگ داخل سرم و مایعات است (دفاع علیه آنتی ژنهای خارج سلولی) به واسطه B سلولها انجام می شود، B سلولها بعد از فعال شدن، تکثیر و تمایز یافته تبدیل به پلاسما سلول ها می شوند و تولید آنتی بادی می کنند، آنتی بادی ها به خون و مایعات مخاطی ترشح می شود، میکروب ها و توکسین هایشان را خنثی و حذف می کنند (نوترالیزاسیون). پاسخ های B سلولها به آنتی ژن های پروتئینی نیازمند پیام های هلیپری TCD_4^+ است اما بدون حضور سایر سلول ها، به بسیاری از آنتی ژن های غیر پروتئینی پاسخ می دهند.

ایمنی سلولی: تخصصش جنگ داخل بافت است و کاملاً اختصاصی است. به واسطه T سلولها در مقابل آنتی ژنهای داخل سلولی انجام می شود، برخی T سلولها کارشان فعال کردن فاگوسیت ها برای از بین بردن میکروب های بلعیده شده داخل وزیکول های داخل سلولیشان و ایجاد التهاب (از طریق ترشح سایتوکایت ها) است و همچنین در تمایز و تکثیر سلول های B و T هم نقش دارند (T helper: TCD_4^+). برخی دیگر عملکردشان کشتن تمام انواع سلول های میزبانست که عوامل عفونی را در سیتوپلاسم به دام انداخته اند (TCD_8^+ : cytotoxic T).

سیستم ایمنی و کنسر؟

سلول های (NK (Natural killer cell):

۱- سلول های کارآمد مهمی برای پایش بدن در برابر ویروس ها و برخی تومورها، جز ایمنی ذاتی محسوب می شود.
۲- سلول های آلوده را از طریق رهاسازی محتوای گرانولی پرفورین (تسهیل ورود گرانزیم به سیتوپلاسم سلول هدف)- گرانزیم (آنزیمهای آغاز کننده مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز) روی سطح سلول های توموری یا رسپتورهای مرتبط با سیگنال مرگ (TRAIL/FAS) شناسایی و حذف می نمایند.
۳- کموکاین های CXCL12 و CXCL3L1 فاکتورهای کلیدی برای مهاجرت NK سلولها به سمت سلول های توموری است.

۴- IFN- γ ترشح می کنند (اینترفرون گاما، باعث فعالسازی ایمنی سلولی و مهار آنژیوژنز تومورها می شود).
۵- سایتوکاین ها و سیستم شناسایی (Pattern recognition receptors) نقش مهمی در القای فعالیت های افکتوری NK سلولها برعهده دارند.
۶- توانایی تشخیص سلول های نرمال را از سلول های آلوده به واسطه رسپتورهای متنوع سطح سلولی برعهده دارند (دو نوع رسپتور دارد: مهاری و فعال کننده. برآیند سیگنال هایی که ایندو رسپتور به سلول NK می دهند تعیین کننده عمل NK است، رسپتورهای مهاری MHC I را می شناسند و رسپتورهای فعال کننده شاخص های کربوهیدراتی غیرطبیعی در سطح سلول ها را می شناسند).
۷- اینتراکشن بین NK سلولها و دندریتیک سلولها برای تزاید پاسخ های ذاتی و القای ایمنی اکتسابی حیاتی است، دندریتیک سلولهای بالغ توسط سلول های NK از طریق مکانیسم های سایتوکاینی (IFN- γ و TNF- α) و از طریق مکانیسم های رسپتوری ($CD40$, $CD27$, $CD137$) فعال می شود، سپس فعالیت های افکتوری NK را القا می کنند (از قبیل تولید IFN- γ ، تکثیر NK و فعالیت های سایتوتوکسیک NK).

B سلولها و ایمنولوژی بدخیمی ها

CD40-activated B cell (CD40-B):

۱- بهترین نوع (Antigen presenting cell) APC برای ایمنونوترایی تومور است، حاوی TCD_8^+ های نایو است و باعث گسترش T سلول های اختصاصی آنتی ژن می شود.
۲- باعث فعالسازی B سلولها با استفاده از CD_{40} می شود، بیان مولکول های MHC و مولکول های کمک تحریکی را روی B سلولها افزایش می دهد، B سلولها آنتی ژن های آگروژن را از طریق MHC عرضه کرده و T سلولهای اختصاصی آنتی ژن را تحریک می کنند.
۳- تحریک T سلولها، تولید IFN- γ ، و پاسخ های CTL (Cytotoxic T lymphocyte) (عرضه مستقیم آنتی ژن به TCD_8^+ های نایو) را القا می کند.
۴- تریاد $CD62L$, $CCR7$ / $CXCR4$ را که کمک به نشستن $CD40-B$ در گره های لنفاوی می کند و $LAA1$ (آنتی ژن عملکردی لوکوسیتی-۱) را بیان می کند، نشاندهنده اینست که میتواند همراه با T سلولها در ارگان های لنفاوی

ثانویه مستقر شوند و امکان برقراری ارتباط بین CD40-B با T سلولها را برای عرضه آنتی ژن فراهم کند.

۵- آنتی بادی مونوکلونال ضد CD40، پاسخ های آنتی تومورال سلول های TDLN (Tumor draining lymph node) (سلول های TDLN از سی درصد BCD_4^+ و پنجاه درصد دندریتیک سل و شصت درصد TCD_3^+ تشکیل شده اند) را از طریق اتصال به CD40 هم روی B سلولها و هم روی دندریتیک سلولها تقویت می کنند.

۶- CD40-B سلولها نسبت به دندریتیک سلولها یکسری برتری دارند در Isolation, Generation, long-term expansion که CD40-B ها را به واکنش های سلولی امیدبخش تبدیل کرده است.

Tumor killer B cells

۱- سلولهای B که حساس و فعال شده اند، می توانند به عنوان اسلول کارساز در ایمنی آنتی تومورال مستقیماً و بدون دخالت آنتی بادی در مسیر وابسته به دوز نقش داشته باشند. ۲- سلولهای B لیگاند های القا کننده مرگ را بیان می کنند که در سایتوتوکسیسیته مرتبط با سلولهای B علیه سلولهای توموری دخیلند: FasL، TRAIL (لیگاند تحریک کننده آپوپتوز مرتبط با فاکتور نکروز کننده تومور)، ۲، PD-L۱ (لیگاند مرگ برنامه ریزی شده)، GrB (گرانزیم B).

۳- سلول های TDLN که توسط LPS/anti-CD40 فعال می شود، منجر به تکثیر و تمایز سلول های B می شود و این B سلولهای فعال شده بعداً به داخل بدن کسانی که تومور دارند، به منظور درمان Adoptively transferred می شوند. این B سلولها (tumor-primed B یا tumor-activated) متاستاز ریه را در ایمونوتراپی adoptive به مقدار قابل توجهی کاهش می دهند. TBI (Total body irradiation) فعالیت آنتی تومورال adoptively transferred B سلولها را افزایش می دهد.

۴- دیده شده که سلول های B کارساز با یک پروتئین کایمربیک حاوی IL-۲ و اکتودومین رسپتور $TGF-\beta$ II، ایمنی آنتی تومورال را القا می کنند. سلول های B افکتوری از طریق تولید TNF- α و IFN- γ و خصوصیات عرضه آنتی ژنیشان مشخص می شوند.

۵- دیده شده استفاده از مهار کننده اختصاصی CD73 (به نام APCP: Adenosine 5'-(α,β - methylene diphosphate) در موش های دارای ملانوما، برگشت تومور را به طور قابل توجهی القا می کند. مشاهده کردند بعد از استفاده از APCP،

وجود B سلولها در بافت ملانوما بیشتر از موشهای کنترل است، این پدیده با تولید IgG2b در داخل ملانوما مرتبط است، اشاره دارد بر نقش حیاتی B سلولها در فعالیت آنتی تومورال APCP.

سایرانواع B سلولها شامل TIL-B (Tumor-infiltrating B cell) و Breg است. B سلولها به بافت توموری مهاجرت می کنند و به TIL-B سلولها تبدیل می شوند که این سلولها ممکن است یا پاسخ ایمنی هومورال را القا کنند یا به عنوان سلول های سایتوتوکسیک عمل کنند. Breg سلولها پاسخ های آنتی تومورال را از طریق تولید IL-10 (سایتوکاین تعدیل کننده ایمنی)، مهار پاسخ های ایمنی Th1 و افزایش پاسخ های Treg کاهش می دهند.

T سلولها در کنسر ایمونولوژی:

✓ Foxp3⁺ Treg cells

۱. توسط TCD_4^+ های نایو القا می شوند (Treg های تولید کننده IL-10 از TCD_8^+ های نایو مشتق می شوند).
۲. سایتوکاین های مهارتی از قبیل IL-10، IL-35، TGF- β ترشح می کنند.
۳. نقش های حیاتی در پیشگیری از بیماریهای خودایمنی دارند همچنین در محدود کردن فعالیت های التهابی افکتور T سلولها نیز نقش دارند.
۴. باعث مهار پاسخ های آنتی تومورال و تقویت رشد تومور می شوند، چون سلولهای توموری آنتی ژنهای خودی را بیان میکنند و این Treg سلولها به طور کارآمدی پاسخ های ایمنی علیه آنتی ژنهای خودی را مهار میکنند.
۵. انتظار میرود از طریق مهار التهاب بافتی در مراحل اولیه تومورزایی، از شکل گیری برخی تومورها ممانعت کنند، در واقع پتانسیلی برای تقویت یا مهار تولید تومور براساس نوع تومور، مکان بافت و پاسخ ایمنی دارند.

T helper17 cells

- ۱- تولیدش توسط سایتوکاین هایی چون TGF- β ، IL-6، و سایر سایتوکاین های التهابی در طی آماده سازی T سل، افزایش می یابد.
- ۲- MAMP ها و فعال شدن TLR (toll-like receptor) در بافت ها، تولید TH17 را تقویت میکنند.
- ۳- توسط IL-10 تولیدش ساپرس می شود.
- ۴- Th17 پاسخ های آنتی تومورال مرتبط با TCD_8^+ را تقویت می کند.

۵- سلول های Th17 باعث التهاب در مراحل اولیه تومورزایی می شوند، بیشترین محصول سایتوکایتی Th17، IL-17 است که در القای التهاب بافتی و بیان فاکتورهای آنژیوژنیک نقش دارد. سلولهای Th1 بیشترین آسلهای افکتوری تولید شده توسط TCD4⁺ های نایو میباشند. IL-12 تولید شده توسط دندریتیک سلها باعث افزایش تولید Th1 می شود. سلول های Th1 از طریق تولید سلولهای Th17 IFN- γ ایمن سلولی را تقویت میکنند. سلولهای Th17 IFN- γ از طریق تولید IL-17 شرایط التهابی را القا می کنند. IL-17، تعدادی از سایتوکاین های التهابی، کموکاین های جذب شده به سمت نوتروفیل و مدیاتورهای التهابی را تحریک می کند. سلولهای Th2 در صورتی که IL-4 زیاد باشد، تولید شده، شکل گیری Foxp3⁺ های تحریک شده و سلول های Th1 را ساپرس می کند.

مهاجرت این سلول های ذکر شده توسط کموکاین رسپتورها و مولکول های اتصال کنترل می شود. مولکول های اتصال مانند سلکتین ها و اینتگرین ها که باعث رولینگ و اتصال محکم لکوسیت ها به رگ های سلولی اندوتلیالی می شوند. کموکاین ها فعالیت اینتگرین را القا کرده همچنین باعث القای chemotaxis برای مهاجرت سلولهای ایمنی داخل بافت می شوند.

Cancer Immunoediting

بر طبق این تئوری، تومورها توسط سیستم ایمنی شکل می گیرند و منجر به رشد انتخابی آن تومورهایی می شود که برای مقابله با سیستم ایمنی بهتر مجهز شده اند. این مزیت رشد انتخابی تومورها، نتیجه پیامدهای ژنتیکی و اپی ژنتیکی آنهاست. Cancer immunoediting یک مفهوم گسترده شامل سه مرحله است: Equilibrium, Elimination, و escape. این سه مرحله با هم روی پاسخ های ایمنی سرطان اثر میگذارند، در بیشتر موارد، هر سه باهم همکاری می کنند اما در برخی موارد، ممکن است برخی از این فازها skip شود.

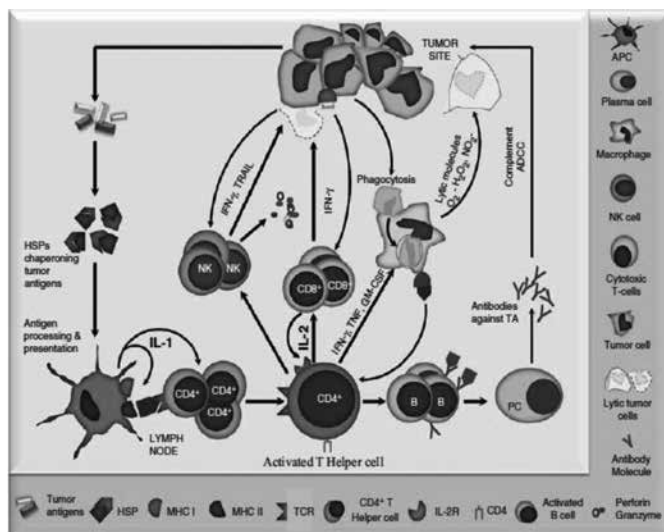
فاز Elimination: شامل سلول های ایمنی و مولکول های ترشح شده در محیط تومور است. مهم ترین تایپ سلولی در پاسخ ایمنی آنتی تومورال، آسلها هستند که برای فعال کردن سایر ترکیبات ماشین ایمنی ضروری هستند همچنین سلولهای توموری را مستقیماً از طریق ترشح TNF- α می کشند.

سلول های (Tc, CTL) TCD8⁺ توانایی شناسایی مستقیم سلول های توموری که مولکول های MHC I را بیان کرده اند، دارند. همچنین می توانند توسط TCD4⁺ ها فعال شوند. و ممکن است از طریق مکانیسم های مرتبط با ترشح پرفورین و گرانزیم باعث لیز شدن سلول های توموری بشوند.

سلول های (Th) TCD4⁺ فاکتورهایی ترشح می کنند که باعث القای تکثیر در B سلها و افزایش تمایز آنها به سمت پلاسماسلهای ترشح کننده ی آنتی بادی می شوند. همچنین می توانند از طریق ADCC (Antibody dependent cell cytotoxicity) یا لیز سلولی به واسطه کمپلمان در ایمنی آنتی تومورال دخالت داشته باشند. همچنین ماکروفاژها را از طریق ترشح فاکتورهایی چون IFN- γ , TNF, IL- ϵ , GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony stimulating) فعال می کنند.

ماکروفاژهای فعال شده، سلولهای توموری را فاگوسیته کرده و سپس از طریق رهاسازی رادیکال های آزاد اکسیژن و نیتروژن، آنها را می کشند. همچنین از طریق مکانیسم عرضه آنتی ژن، آنتی ژنهای توموری را به TCD4⁺ ها عرضه می کنند. سلول های NK توانایی بالقوه در شناخت و تخریب

سلولهای توموری از طریق مکانیسمهای (Tu) TRAIL (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) مکانیسم های وابسته به IFN- γ دارند. فقدان MHC I که به طور معمول در تومورها دیده می شود باعث می شود تومورها تحت اثر NK دچار لیز سلولی بشوند. فعالیت NK میتواند توسط IFN- γ و IL-2 ترشح شده توسط TCD4⁺ افزایش یابد.



سلول های NKT و $\gamma\delta T$ ، قابلیت شناسایی سیگنال های خطری که توسط تومورها ازاد می شود را دارند و پس فعال می شوند. NKT سلولها (به خصوص تایپ ۱) که CD_8^- و CD_4^- هستند عمدتاً آنتی ژن های لیپیدی / گلیکولیپیدی را از طریق مولکول $CD1d$ شناسایی میکنند و پس در مقابل سرطانهای خاصی پروتکت میدهند. این نقش محافظتی به نظر میرسد که به طور غیرمستقیم از طریق ترشح $IFN-\gamma$ و به دنبال آن، فعالسازی NK و TCD_8^+ ها بوجود می آید. $\gamma\delta T$ سلولها، هم در *in vivo* و هم در *in vitro* باعث نفوذ به تومور و لیز تومورها می شوند.

▪ **فاز Equilibrium:** نشاندهنده یک مرحله بینابینی در پاسخ های ایمنی سرطان است. در طی این فاز، کنسر و سیستم ایمنی هر دو وجود دارند ولی به همدیگر اجازه غلبه نمی دهند (سیستم ایمنی نمی تواند کنسر را حذف کند اما اجازه گسترش و متاستاز را هم به آن نمی دهد، کنسر توسط سیستم ایمنی *sculp* می شود که منجر به ایجاد مقاومت های متفاوت به پاسخ های ایمنولوژیکی می گردد).

هر دو نوع T سلولها (TCD_8^+ , TCD_4^+) نقشی اساسی در این فاز برعهده دارند. در موش هایی با سیستم ایمنی مناسب و دارای تومورهای ساکن، دیدند که با حذف T سلولها، $IFN-\gamma$ و $IL-12$ تومورها رشد کردند. گرچه با حذف سلولهای ایمنی ذاتی، نتیجه ای منجر به رشد تومورها دیده نشد. تومورها در طی فاز **Equilibrium** به شدت ایمنوژن می شوند و در انتهای این فاز، ایمنوژنیسیته شان کاهش می یابد. علاوه براین، مکانیسمهایی که شامل دورمنسی سلولار و آنژیوژنیک است، سیستم ایمنی را در حفظ سلول های سرطانی در فاز نهفتگی (دورمنسی) کامل می کند. سلول های توموری خودشان را در *nich* های اختصاصی مخفی می کنند، ساکن می مانند، و منتظر فرصتی برای رشد مجدد، به دلیل فقدان آنژیوژنز مناسب، متاستاز غیرممکن است. ولی زمانیکه با شرایط دلخواهشان برخورد می کنند، سلولهای توموری از حالت ساکن درآمده، متحمل یکسری تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی می شود که مقاومت ایمنی شان را افزایش می دهد و در نهایت منجر به شروع فاز بعدی ایمنی کنسری، به نام **Immune escape** می شود.

فاز Escape: سلول های کنسری به دلیل ناپایداری ژنومیک بالا، نیازمند مشخصه های مختلفی هستند که آنها را برای فرار از پاسخ های ایمنی یا تغییراتی که برای سلول های توموری سودمند است، توانا کند. اساس پاسخ ایمنی موثر در مقابل هر آنتی ژنی، شناسایی آنتی ژن به عنوان غیر خودی

و عرضه اش به سلول های افکتوری ایمنی است.
۱- تومورها از طریق عرضه آنتی ژن هایشان به سیستم ایمنی که دچار تولرانس شده یا از طریق تغییر آنتی ژنیسیته شان، از شناسایی توسط سیستم ایمنی میگریزند.

۲- سد بعدی دفاع توسط سلول های توموری، تغییرات APCهاست، که تومورها باعث می شوند APCها نتوانند به طور کارآمدی آنتی ژنهای کنسری را به سلول های ایمنی عرضه کنند. علاوه براین، تومورها، مولکولهای MHC و سایر ترکیبات ماشین عرضه آنتی ژن را در APC ها تغییر می دهند و پس در نهایت باعث ناتوانی در عرضه آنتی ژنهایشان به سیستم ایمنی می شوند.

۳- سلول های توموری با حمله به سلولهای ایمنی ذاتی و اکتسابی، وارد جنگی فعال در مقابل پاسخ های ایمنی می شوند.
۴- سلول های توموری از طریق مولکول های کمک بازدارندگی مثل CTLA-4 (Cytotoxic-T-lymphocyte- antigen-4) و PD-L1، T سلولها را تخریب کرده و باعث می شوند فعالیت ایمنی زایشان را در مقابل آنتی ژنها از دست بدهند، به این T سلولها آنژیوژنیک گویند. T سلولهای آنژیوژنیک نمی توانند سایتوکاین هایی چون $IL-2$ و $IFN-\gamma$ ترشح کنند بنابراین فعالسازی اتوکرین و پاراکراین TCD_4^+ ها و سایر سلولهای ایمنی شامل B سلولها، ماکروفاژها، TCD_8^+ ها بلاک می شود که منجر به مهار پاسخ های ایمنی می شود.

۱- تومورها همچنین لیگاند های Fas را روی T سلولها بیان می کنند که منجر به آپوپتوز لنفوسیت ها می شود.
۲- تومورها فقط TCD_8^+ و TCD_4^+ را ساپرس نمیکنند بلکه فنوتیپ های ساپرسوری T سلولها ($CD25^+ Foxp_3^+ Treg$) را افزایش میدهند. این سلولها، $IL-10$ ، $TGF-\beta$ ، $VEGF$ ترشح می کنند که پاسخ های آنتی تومورال را مهار کرده و آنژیوژنز تومورها را افزایش می دهند.

۳- تومورها همچنین پاسخ های ذاتی را از طریق ایجاد نقص های کمی و کیفی در سلول های NK، ماکروفاژ و نوتروفیل ها مهار می کنند. دیده شده که سلولهای NK به دلیل وجود فاکتورهای ترشح شده توموری از قبیل **Tumor microenvironment (TME)** در $TGF-\beta$ ، توانایی سایتوتوکسیک کمی بروز می دهند. $TGF-\beta$ در کنار سایتوکاین هایی چون $IL-4$ ، $IL-13$ که در بستر تومور وجود دارند، ترجیح می دهد که ماکروفاژهای $M2$ را فواخوانی کند که ماکروفاژهای $M2$ مهار ایمنی را القا می کنند.

۴- فراخوانی سلول های میلوئیدی نابالغ مثل MDSCها

فعالیت T سلها و NK سلها و نیز افزایش آنژیوژنز در بافت های ناهنجار، محیط نقص ایمنی توموری را تکمیل می کند. ۵- مکانیسم های دیگری از قبیل گلیکولیز بی هوازی، هیپوکسی و اسیدی بودن TME در کنار وجود نقص در متابولیسم تریپتوفان، به واسطه بیان بالای آنزیم های IDO (Indole-amine 2,3-dioxygenase) القا می شود که منجر به کاهش ایمنی آنتی تومورال و افزایش پیشروی و متاستاز تومور می شود.

Tumor TME during cancer Immunoediting

محیطی که تومور را احاطه کرده نقشی حیاتی در شناسایی رفتار تومورها دارد. TME از سلولهای توموری، سلول های ایمنی، فاکتور مترشحه توسط هردو و استروما تشکیل شده است. TME سیستمی پویاست که از Host protective به Tumor friendly در طی فازهای مختلف Immunoediting سوییچ می کند.

در طی فاز Elimination: محیط اطراف تومور، از فاکتورهای تشکیل شده که ریشه کن کردن تومور را باعث می شوند. همکاری فاکتورهایی چون IFN- γ و لنفوسیت ها، گسترش تومورها را کنترل می کنند. در موش هایی با نقص پرفورین و IFN- γ نیز نقص T سل و NK سل، تمایل زیادی برای رشد تومورها مشاهده شده است. سایتوکاین هایی نظیر IL-12/2/17 ایمنی آنتی تومورال را افزایش داده و فراخوانی سایر سورها را مهار می کنند مانند Treg و از آنژیوژنز تومور جلوگیری می کنند. در طی فاز Equilibrium: TME نقش nich را ایفا می کند. سلول های کنسری نهفته را ماسک می کند. محیط nich به سلول های کنسری اجازه رشد بدون پیشروی، از طریق حفظ تعادل بین Cytostasis (مهار رشد و تکثیر سلول ها از طریق یکسری ترکیبات سلولی و داروها) و Cytolysis (ترکیدن سلول به دلیل برهم خوردن تعادل اسمزی) می دهد. در طی فاز Escape: بستر تومور با فاکتورها و سلول هایی که Immune suppression را تحریک می کنند، packed می شود: IL-6/8/10 و TGF- β کمک به تخریب پاسخ های ایمنی آنتی تومورال موثر می کنند. VEGF آنژیوژنز را افزایش داده و فراخوانی سلول های Treg و MDSC را به محل تومور تسهیل می کند. سلول های توموری باعث کاهش سایتوکاین های ضد توموری نظیر IFN- γ , IL-12 می شوند. حضور وافر سایر فاکتورها داخل TME شامل

پروستاگلاندین E1، گونه های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن و فسفاتیدیل سرین، کمک به فرار سلول های سرطانی از سیستم ایمنی می کند. استروما، شامل فیبروبلاست های تجمع یافته با کنسر، کموکاین ها، ماتریکس متالوپروتئیناز و مولکول های اتصال است که در پیروزی سرطان بر ایمنی آنتی تومورال دخالت دارند. در نهایت، طی فازهای مختلف Immunoediting، یکسری از فاکتورها، تحت شرایطی خاص، می توانند نقش القای ایمنی آنتی تومورال را ایفا کنند، در حالیکه در سایر شرایط، ممکن است نقش پیش توموری و مهارکننده ایمنی را ایفا کنند. مثلاً IFN- γ که سایتوکاینی توانا در ایمنی آنتی تومورال میباشد و نقشی مهم در Cancer escape برعهده دارد، اعتقاد بر اینست که یکسری اثرات پیش توموری هم دارد از جمله افزایش سلولهای Treg و MDSC در TME و همچنین کاهش نفوذ نوتروفیلی در TME.

Tumor antigens

در گذشته اعتقاد بر این بود که از آنجاییکه تومورها از سلولهای خودی مشتق می شوند، سیستم ایمنی نسبت به آنتی ژنهای توموری بسیار پذیرنده است، اگرچه بعدها فهمیدند که تومورها ممکن است آنتی ژنهایی را بیان کنند که از نظر کمی و کیفی با آنتی ژنهای خودی متفاوتند، بنابراین حساسیت تومورها را در مقابل حمله های ایمنی کاهش می دهد.

تفاوت های کمی شامل: بیان بالای آنتی ژنهایی که در سلولهای نرمال و خوش خیمی ها، بیان کمی دارند. بیان دوباره ی آنتی ژنهایی که فقط در شرایط خاص در نمو جنینی بیان می شود. آنتی ژنهای اختصاصی اجدادی که در بافت های خاصی به طور طبیعی بیان می شوند، ممکن است به صورت ناهنجار در سلول های توموری هم بیان شوند.

تفاوت های کیفی: در اثر موتاسیون ها در طی کارسینوژنز ایجاد می شوند و بر اساس الگوی بیانیشان به دو دسته تقسیم می شوند که توانایی القای پاسخ ایمنی اختصاصی تومور را دارند: Tumor associated antigen (TAA) (هم روی سطح سلول های توموری و هم سلولهای نرمال بیان می شود) و Tumor specific antigen (TSA) (فقط روی سطح سلول های توموری بیان می شود).

منبع:

Marincola, F.M., 2015, Cancer Immunology, Nima Rezaei (Editor), Pub. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, P.1-206.