

۱- معصومه رسولی نسب، دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی  
از انیستیتو پاستور ایران  
۲- دکتر امیر هوشنگ نژاده، دکتری علوم آزمایشگاهی  
و عضو انجمن شیمی کلینیکال آمریکا



## فرا تر از واکسن کوید ۱۹؛ واکسن های mRNA در درمان سرطان

درمان ضد سرطان می شود با این حال، سود محدود، مقاومت دارویی و هزینه های بالا همچنان نگرانی های قابل توجهی است. بنابراین، نیاز فوری به جستجوی راه های جدید و مؤثر برای فعال کردن سیستم ایمنی برای مبارزه با تومورها وجود دارد.

واکسن یک آماده سازی بیولوژیکی است که ایمنی اکتسابی فعال در برابر یک بیماری عفونی یا بدخیم خاص ایجاد می کند. در مورد بیماری های ناشی از ویروس ها (مانند سرخک، فلج اطفال و آبله) و باکتری ها (مانند دیفتری، کزاز و سل)، واکسن معمولاً حاوی عاملی است که شبیه یک میکروارگانیسم بیماری زا است و اغلب از نسخه ضعیف یا غیر فعال، سموم یا یکی از پروتئین های سطحی آن ساخته می شود. این عامل سیستم ایمنی بدن را تحریک می کند تا عامل را به عنوان یک تهدید تشخیص دهد، آنرا از بین ببرد و هر یک از میکروارگانیسم های مرتبط با آن عامل را که ممکن است در آینده با آن مواجه شود را بیشتر بشناسد و نابود کند. بهترین عملکرد این واکسن ها معمولاً زمانی است که قبل از آلوده شدن فرد توسط باکتری یا ویروس تزریق شود. با این حال، در مورد سرطان، وضعیت به دلایل متعددی پیچیده تر است به طوریکه ساخت واکسن برای پیشگیری یا درمان سرطان را دشوارتر کرده است. به طور خاص، برخلاف باکتری ها و ویروس ها که برای سیستم ایمنی بدن ما خارجی به نظر می رسند، سلول های سرطانی بیشتر شبیه سلول های طبیعی و سالم ما هستند. علاوه بر این، تومور هر فرد به نوعی منحصر به فرد است و آنتیژن های متمایز خود را دارد. در نتیجه، رویکردهای پیچیده تری برای تولید واکسن های مؤثر بر سرطان ضروری است.

با همه گیری کوید-۱۹ (COVID-19) از خانواده کروناویروس و موفقیت واکسن های کوید-۱۹، امید به درمان های مبتنی بر اسید ریبونوکلیک پیام رسان (Messenger ribonucleic acid, mRNA) برای

سرطان یکی از چالش های بزرگ سلامت انسان در سطح جهان و عامل اصلی مرگ و میر است. براساس آخرین گزارش آماری، حدود ۵۳۷۰ مورد جدید و ۱۶۷۰ مرگ در هر روز در طول سال ۲۰۲۳ در ایالات متحده پیش بینی می شود. با توجه به نرخ بالای عوارض و مرگ و میر، تلاش های زیادی برای جستجوی روش های ضدسرطانی انجام شده است. اگرچه پیشرفت هایی در روش های درمانی سنتی، از جمله جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی صورت گرفته است، اما درمان قابل اعتماد هنوز محدود است. ایمونوتراپی یا ایمیندرمانی نوعی درمان سرطان است که به سیستم ایمنی بدن شما کمک می کند تا با سرطان مقابله کند.

مولکول های کنترل ایمنی (Immune checkpoint)، کنترل کننده یا تنظیم کننده های دستگاه ایمنی بوده که برای خود تحملی یا تولرانس خودی (Self-tolerance) ضروری هستند و اجازه نمی دهند دستگاه ایمنی به سلول های خودی بدن انسان حمله کند. با این حال، برخی سلول های سرطانی توانایی این را دارند که از طریق مولکول های کنترل ایمنی، خود را از حمله سلول های ایمنی (لنفوسیت T) و تخریب توسط آنها مصون کنند. بنابراین مولکول های کنترل ایمنی، اهداف دارویی ایمنی درمانی مناسبی در درمان سرطان می باشند. داروهای ایمونوتراپی تحت عنوان مهارکننده های کنترل ایمنی (Immune checkpoint inhibitors; ICIs) به عنوان یک درمان برای سرطان تأیید شده اند که با مسدود کردن و درگیر کردن مولکول های کنترل ایمنی به سلول های ایمنی T اجازه می دهند تا سلول های سرطانی را بکشند. ICIs با اثربخشی ظاهری و عوارض جانبی کم، امید جدیدی را برای بیماران سرطانی ایجاد می کند و منجر به افزایش آگاهی از نقش تأثیرگذار سیستم ایمنی در موفقیت

درمان انواع مختلف بیماری‌ها بویژه سرطان، افزایش یافت. مولکول mRNA، محصول میانی از رونویسی تارترجمه است که دستورالعمل‌های ژنتیکی برای ساخت پروتئین‌های خاص را به سلول‌های بدن می‌دهد و فواید متعددی را برای ساخت واکسن دارد. دو واکسن فایزر (Pfizer-BioNTech) و مدرنا کوید-۱۹ (Moderna COVID-19)، اولین واکسن‌های mRNA هستند که برای استفاده انسانی تایید و استفاده شده‌اند. واکسن mRNA، از نسخه یک ماده شیمیایی طبیعی به نام RNA پیام‌رسان برای ایجاد پاسخ ایمنی استفاده می‌کند. واکسن‌های mRNA ایمنی بیشتری نسبت به واکسن‌های سنتی ارائه می‌کنند. صدها میلیون نفر در سراسر جهان، با دریافت واکسن‌های mRNA، محافظت بالایی در برابر کوید-۱۹ ناشی از عفونت با SARS-CoV-2 پیدا کرده‌اند. واکسن‌های mRNA کووید-۱۹، با معرفی قطعه‌ای از mRNA که مربوط به پروتئینی است که در قسمت بیرونی ویروس یافت می‌شود، کار می‌کند و باعث ایجاد پادتن‌ها (آنتی‌بادی‌ها) و علامت‌گذاری ویروس برای تخریب می‌شود. این پادتن‌ها پس از تولید در بدن باقی می‌مانند تا اگر سیستم ایمنی دوباره در معرض پاتوژن قرار گیرد، بتواند به سرعت واکنش نشان دهد.

### واکسن mRNA در درمان سرطان

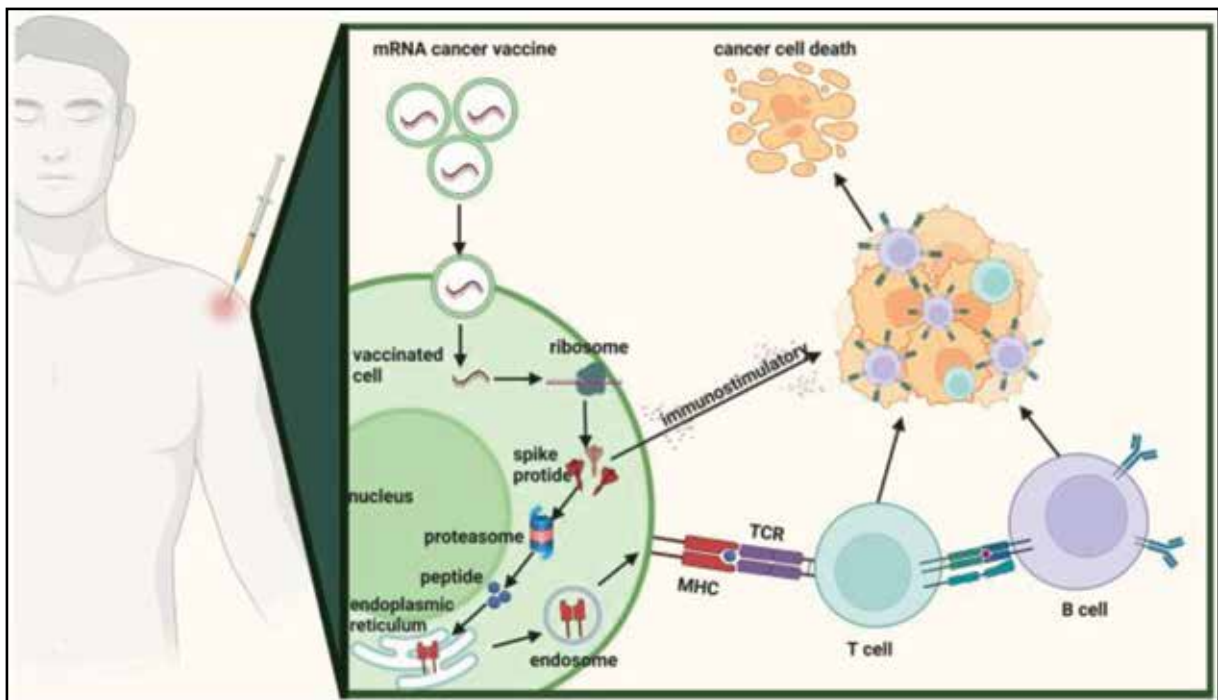
کاربردهای موفقیت‌آمیز واکسن‌های mRNA کوید-۱۹، فرصتی عالی برای واکسن‌های mRNA در درمان ضد تومور ارائه کرده است. واکسن‌های سرطان mRNA به عنوان یک استراتژی ایمنی درمانی جدید، که هدف آن از بین بردن سلول‌های تومور از طریق فراخوانی پاسخ‌های ایمنی سازگار ضد توموری است، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. واکسن‌های درمان سرطان مبتنی بر mRNA در آزمایش‌های کوچکی برای نزدیک به یک دهه آزمایش شده‌اند که نتایج اولیه امیدوارکننده‌ای دارد. آزمایش‌های بالینی متعددی در حال آزمایش واکسن‌های درمانی mRNA در افراد مبتلا به انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پانکراس، سرطان کولورکتال و ملانوما هستند. هدف از واکسیناسیون مبتنی بر mRNA، القا یا تقویت پاسخ ایمنی مؤثر ضد تومور است. پس از واکسیناسیون و جذب سلولی توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن، mRNA به سیتوپلاسم منتقل می‌شود و تحت پردازش آنتی‌ژن قرار می‌گیرد و وارد آبشار ارائه آنتی‌ژن در مولکول کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (Major histocompatibility complex; MHC) می‌شود. MHC مولکول‌های پروتئین روی غشای سلول‌های مختلف بدن مهره داران و از اجزای مهم سیستم ایمنی بدن هستند که به عنوان آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (Human leukocyte antigen; HLA) در انسان شناخته می‌شود. این کمپلکس به سیستم ایمنی کمک می‌کند تا مواد خارجی و بیگانه را تشخیص دهد. بنابراین، سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور را روی MHC کلاس

I و MHC کلاس II برای فعال کردن سلول‌های ایمنی T CD8+ و T CD4+ ارائه می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌های لنفوسیت T CD4+ می‌توانند سلول‌های لنفوسیت B اختصاصی آنتی‌ژن را فعال کرده و پاسخ ایمنی هومورال را القا کنند.

به طور خاص واکسن‌های سرطان mRNA، اجزای کلیدی فرآیند پاسخ ایمنی مانند آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور (Tumor-specific antigens; TSAs)، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (Tumor-specific antigens; TAAs)، و عوامل تعدیل‌کننده ایمنی (Immune modulatory factors) را رمزگذاری می‌کنند. بنابراین فعال‌سازی ایمنی را برای انجام عملکردهای ضد تومور ارتقا می‌دهند. واکسن‌های mRNA را می‌توان به سه نوع متمایز طبقه‌بندی کرد: واکسن‌های کد کننده TAAs، واکسن‌های کدکننده TSAs و واکسن‌های کد کننده فاکتورهای تحریک‌کننده (Immunostimulatory factors) که هر نوع شامل مراحل مختلفی از تزریق و ورود واکسن در سلول‌ها، رونویسی، فعال‌کردن سیستم ایمنی، و کشتن سلول‌های تومور است. تصویر ۱ نشان‌دهنده مکانیسم عملکرد واکسن‌های سرطان بر پایه mRNA است. هر نوع واکسن دارای مکانیسم منحصر به فردی از عملکرد، ویژگی‌ها و مزایای بالقوه برای درمان سرطان است. واکسن‌های mRNA سرطان که TSAs را کد می‌کنند، شکل امیدوارکننده‌ای از درمان شخصی شده سرطان را تشکیل می‌دهند که برای هدف قرار دادن و حذف انتخابی سلول‌های تومور و در عین حال به حداقل رساندن آسیب به سلول‌های سالم طراحی شده است. حضور TSA هابه سلول‌های تومور محدود می‌شود و در نتیجه از تولید پاسخ‌های ایمنی خاص علیه آنتی‌ژن‌های تومور در بیماران حمایت می‌کند.

### مزایای واکسن سرطان مبتنی بر mRNA

(۱) از مزایای واکسن‌های مبتنی بر mRNA این است که به خوبی تحمل می‌شود، (۲) عوارض جانبی عموماً قابل کنترل و گذرا است، (۳) به راحتی تجزیه می‌شود و در ژنوم میزبان ادغام نمی‌شوند، (۴) مزیت اصلی واکسن سرطان mRNA، ایمنی‌زایی قوی است که موجب تحریک ایمنی سلولی و هومورال می‌شود که برای فعال‌سازی و حفظ پاسخ‌های ضد تومور ضروری است، بنابراین اثر ضد توموری قوی از خود نشان می‌دهد، (۵) برای تومورهای متاستاتیک، که به راحتی با جراحی قابل درمان نیست، واکسن سرطان mRNA مؤثر است زیرا می‌تواند پاسخ ایمنی سیستمیک را تحریک کند، (۶) واکسن‌های سرطان mRNA می‌توانند حافظه ایمنی طولانی مدت را ایجاد و حفظ کنند و مانع از عود تومور شود. نشان داده شده است که چندین واکسن سرطان mRNA دارای اثربخشی درمانی قوی در مدل‌های سرطان پیش‌بالینی برای تومورهای اولیه و متاستازها هستند، (۷) مزیت مهم دیگر واکسن‌های سرطان mRNA، توانایی پشتیبانی از درمان‌های



تصویر ۱. مکانیسم عمل واکسن های سرطان بر پایه mRNA: مکانیسم عمل واکسن های سرطان mRNA شامل ورود واکسن در سلول ها، رونویسی توالی های mRNA که اهداف انتخاب شده را کد می کنند، تحویل به سلول های ایمنی، تحریک سیستم ایمنی، و کشتن سلول های توموری.

یا برهنه حاوی مولکول های mRNA در یک محلول بافر هستند که به صورت داخل پوستی یا داخل دهانی تجویز می شوند. تزریق به صورت داخل دهانی، تحویل آنتی ژن ها را به سلول های ارائه دهنده آنتی ژن در محل واقعی فعال سازی سلول های T میسر می کند، در نتیجه از نیاز به مهاجرت سلولی ارائه دهنده آنتی ژن جلوگیری می کند. چندین مطالعه نشان داده اند که سلول های دندریتیک می توانند mRNA غیر فرموله تزریق شده داخل دهانی را جذب کرده و پاسخ های سلول T ضد تومور قوی القاء کنند. در یک کارآزمایی بالینی فاز یک، واکسن های mRNA غیر فرموله به صورت داخل دهانی در ۱۳ بیمار مبتلا به ملانوم مرحله III یا IV با بیماری پایدار، پاسخ نسبی یا پاسخ کامل پس از درمان قبلی تجویز شد. این واکسن شامل mRNA هایی بود که سه مولکول فعال کننده سلول دندریتی و پنج آنتی ژن مرتبط با تومور را رمزگذاری می کرد. از عیوب واکسن های mRNA غیر فرموله، تجزیه آنها توسط نوکلئازها (آنزیم های RNase خارج سلولی) است. آنزیم های RNase، به سرعت RNA تک رشته ای را تجزیه می کنند. در واقع، اگر یک توالی mRNA بدون نوعی محافظت به بدن تزریق شود، توسط سیستم ایمنی به عنوان یک ماده خارجی تشخیص داده می شود و از بین می رود. اگرچه اجزای mRNA تخریب شده باعث فعال شدن بیش از حد سیستم ایمنی می شود، ولیکن توسعه یک سیستم انتقالی مؤثر و ایمن برای حفظ mRNA می تواند کارایی واکسن را افزایش داده و عوارض جانبی را از بین ببرد. استفاده از فناوری هایی برای محافظت

شخصی سازی شده است که می تواند اثربخشی درمانی را افزایش داده و عوارض جانبی را به حداقل برساند، ۸) واکسن های mRNA با تنوع بسیار بالا به توالی های mRNA اجازه می دهند تا براحتی برای کدگذاری آنتی ژن ها یا سیتوکین های شخصی سازی شده مورد علاقه در برابر سرطان تنظیم شود، ۹) واکسن mRNA سرطان به عنوان واکسن اسید نوکلئیک می تواند بلافاصله پس از ورود به سیتوپلاسم ترجمه شود و ورود به هسته لازم نیست، ۱۰) برخلاف واکسن های DNA، واکسن های سرطان mRNA می توانند از خطر جهش زایی در DNA جلوگیری کنند، ۱۱) واکسن های سرطان mRNA خطرات عفونت تصادفی را به همراه ندارد که آنها را به مسئله ایمنی ضروری تبدیل می کند، ۱۲) تولید واکسن mRNA در مقایسه با بسیاری از استراتژی های واکسیناسیون فعلی، سریع تر، انعطاف پذیرتر و ارزان تر است (همانند تولید سریع و ایمن واکسن ها در طول همه گیری هایی مانند SARS-CoV2) و ۱۳) واکسن های mRNA را می توان بدون مواجهه با چالش های پیچیده و زمان بر مرتبط با DNA پلاسمید، ناقل های ویروسی یا پروتئین های نو ترکیب تولید کرد. مزایای واکسن های مبتنی بر mRNA، آنها را در اولویت درمان تومورها و بیماری های ویروسی قرار می دهد. واکسن های mRNA برای القای آنتی بادی در آزمایش های بالینی فاز I انسانی بی خطر هستند.

در تحقیقات سرطان، دو شکل از واکسن های سرطان بر پایه mRNA مورد آزمایش قرار گرفته اند. واکسن های سرطانی غیر فرموله (Non-formulated (naked) mRNA-based cancer vaccines)



در اغلب بیماران مشترک بوده، و هدف بسیاری از درمان های ایمونوتراپی است. واکسن هایی که تاکنون بر روی این دسته از آنتی ژن ها به کار برده شده، اغلب کارایی بالایی نشان نداده اند. نوع دوم آنتی ژن ها، تحت عنوان نئوآنتی ژن به دنبال جهش سلول های سرطانی تولید می شود. منحصرأ توسط سلول های تومور بیان می شود و توسط هیچ یک از سلول های سالم بیمار بیان نمی شود. با واکسن های نئوآنتی ژن تصور می شود که پاسخ های ایمنی می تواند دقیقاً علیه سلول های توموری بیماران هدایت شود، در حالیکه سلول های سالم از حمله ایمنی در امان نگه می مانند و احتمالاً از عوارض جانبی جلوگیری می کند. این آنتی ژن ها منحصر به فرد بیمار است و پاسخ ایمنی شدیدتری را ایجاد می کند. از این رو در سال های اخیر، ساخت واکسن های شخصی سازی شده علیه این آنتی ژن مورد توجه قرار گرفته است.

### واکسن های شخصی سازی شده

یکی از کلیدهای اثربخشی واکسن های mRNA شخصی سازی شده در سفارشی سازی آن ها برای ترکیب ژنتیکی و مشخصات تومور منحصر به فرد هر بیمار نهفته است. با تعیین توالی DNA تومور بیمار، محققان می توانند جهش ها و آنتی ژن های خاص موجود در سلول های سرطانی آنها را شناسایی کنند. سپس این اطلاعات برای طراحی یک واکسن شخصی سازی شده mRNA که برای هدف قرار دادن آنتی ژن های تومور خاص بیمار طراحی شده است، استفاده می شود. سپس توالی های mRNA بیمار در نانوذرات لیپیدی (چربی) محصور می شود که مانند حامل های مینیاتوری محموله عمل می کنند تا mRNA را از طریق تزریق به بدن بیمار تحویل دهند. هنگامیکه مولکول های mRNA وارد بدن می شود، به سلول ها دستور می دهند تا آنتی ژن های تومور را تولید کنند و باعث ایجاد یک پاسخ ایمنی می شود که در سراسر بدن پخش می شود. این پاسخ ایمنی سلول های سرطانی حامل آن آنتی ژن ها را هدف قرار داده و از بین می برد.

واکسن شخصی سازی شده mRNA برای مقابله با ملانوما، اکنون در بریتانیا به مرحله آزمایشی رسیده است و با ارائه راه جدیدی برای درمان، ممکن است کیفیت زندگی و میزان درمان این نوع سرطان را افزایش دهد. ملانوما، کشنده ترین شکل سرطان پوست، به دلیل

از واکسن های mRNA در برابر تخریب و رساندن آنها به بافت های هدف ضروری است. این شکل از واکسن های mRNA محافظت شده تحت عنوان واکسن های سرطان بر پایه mRNA فرموله شده (Formulated mRNA-based cancer vaccines) است. یک راه حل، محصور کردن mRNA در نانوذرات لیپیدی است که کره های کوچکی است که از مولکول های mRNA محافظت می کند. اشکال مختلف ناقل های تحویل و mRNA های فرموله شده برای آزمایش اثربخشی درمانی آنها، به ویژه در طول اپیدمی کوید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفته اند. چندین سیستم دارویی نانوحامل که عموماً حاوی پلیمرهایی مانند پتیدها یا لیپیدها است، برای بهینه سازی حفظ mRNA و تسهیل جذب mRNA توسط سلول های ارائه دهنده آنتی ژن ایجاد شده اند. نانوحامل ها، ذرات جامد کلوئیدی مورد استفاده برای انتقال مواد درمانی به محل مورد نظر است. این واکسن ها تحت عنوان واکسن های سرطانی مبتنی بر mRNA فرموله شده (اصلاح شده) است. یک راه حل ارائه شده توسط برخی از واکسن های تحقیقاتی سرطان، محصور کردن mRNA در نانوذرات لیپیدی از مولکول های mRNA محافظت می کند. یکی دیگر از ویژگی های کلیدی واکسن های فایزر و واکسن های مدرنا کوید-۱۹، استفاده از اشکال تغییر یافته mRNA است.

به طور کلی واکسن های ضد سرطانی مبتنی بر mRNA برای تولید آنتی ژن های مرتبط با تومور در سلول ها با هدف تحریک سلول های ایمنی CD4+ و CD8+ برای از بین بردن یا کاهش وسعت تومور طراحی شده اند. آزمایش های متعدد بالینی در حال آزمایش واکسن های درمانی mRNA در افراد مبتلا به انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پانکراس، سرطان کولورکتال و ملانوما هستند. برخی از واکسن ها در ترکیب با داروهایی که پاسخ ایمنی بدن به تومورها را تقویت می کنند، ارزیابی می شوند. اما هیچ واکسن سرطان mRNA توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای استفاده به تنهایی یا همراه با سایر درمان های سرطان تایید نشده است. واکسن های mRNA کاندیدهای درمانی امیدوارکننده ای برای درمان های سرطان در آینده به ویژه در ترکیب با ایمونوتراپی ها هستند.

آنتی ژن های سلول سرطانی دو نوع هستند: نوع اول آنتی ژن هایی که در مقایسه با سلول های طبیعی بدن تغییر شکل یافته اند و یا تعداد آنها در سطح سلول افزایش قابل توجهی داشته است. این نوع آنتی ژن ها

ماهیت تهاجمی و تمایل به گسترش، چالشی بزرگ برای پزشکان بوده است. این شکل از درمان سرطان، از قدرت سیستم ایمنی بدن برای هدف قرار دادن و ریشه کن کردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. آزمایش‌های فاز سه واکسن ملانوما، هزاران شرکت‌کننده را استخدام می‌کند تا درک بهتری داشته باشد از اینکه واکسن‌های mRNA شخصی شده چقدر در درمان ملانوم مؤثر هستند. واکسن‌ها برای انواع دیگر سرطان از جمله سرطان ریه نیز در حال بررسی است. آزمایش‌های بالینی متعدد در حال توسعه یا در حال پیشرفت برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی واکسن‌های سرطان در جریان است. شرکت‌هایی از جمله Moderna، CureVac، Pfizer-BioNTech با استفاده از واکسن‌های mRNA در درمان سرطان تلاش می‌کنند.

### چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده برای واکسن‌های سرطان مبتنی بر mRNA

علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه و نتایج امیدوارکننده در آزمایش‌های بالینی، چالش‌های متعددی برای ایمنی زایی و کارایی واکسن mRNA وجود دارد. این چالش‌ها شامل هتروژنیتی (ناهمگونی) تومور، ریزمحیط تومور سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (Immunosuppressive tumor microenvironment)، مسیرهای تجویز بهینه واکسن و شناسایی بیومارکرها (نشانه‌های زیستی) برای نظارت بر پاسخ درمانی است. شروع، پیشرفت و نگهداری تومور به شدت به تعامل بین تومور و ریزمحیط مرتبط با آن بستگی دارد. ریزمحیط تومور به محیط اطراف تومور از جمله رگ‌های خونی اطراف، سلول‌های ایمنی، فیبروبلاست‌ها، مولکول‌های سیگنال‌دهنده و ماتریکس خارج سلول گفته می‌شود. یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در واکسن‌های بالینی سرطان، توانایی شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های سرطانی است. با این حال، شناسایی جهش‌های خاص تومور یا توالی‌های ناسازگار و پیش‌بینی نئوآنتی‌ژن‌های متنظر برای تک‌تک آلل‌های HLA همچنان مشکل است. علاوه بر این، موانع تکنولوژیکی و نظارتی که از نیاز به تولید سریع و در مقیاس بزرگ تولید خوب واکسن‌های mRNA فردی به وجود می‌آید، موانع آینده است که باید برطرف شود. چالش دیگر اعتبارسنجی امکان پذیرفته‌ترین روش‌های تجویز واکسن است که بر کارایی واکسن تأثیر می‌گذارد. مولکول mRNA به صورت داخل پوستی و زیر جلدی تزریق می‌شود و براحتی توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن منطقه‌ای پردازش می‌شود، اما تجویز اغلب واکسن‌های موضعی قابل توجهی را در محل تزریق ایجاد می‌کند. تزریق داخل وریدی به mRNA اجازه می‌دهد تا به اندام‌های لنفاوی متعددی برسد و این روش تجویز نشان داده شده است یک پاسخ قوی سلول CD8+ T در مقایسه با تزریق‌های موضعی القا می‌کند. سلول‌های CD8+ نقش مرکزی در پاسخ‌های ضد توموری دارند. بنابراین تزریق داخل وریدی رایج‌ترین راه تجویز مستقیم در آزمایش‌های واکسن سرطان mRNA

درمانی فعال است. بیشتر واکسن‌های سرطان مبتنی بر mRNA درمانی به جای پیشگیری است و برای القای پاسخ تومور در صورت تک درمانی نیاز به تجویزهای متعدد و قدرت واکسن قابل توجهی دارند. واکسن‌های مبتنی بر mRNA تک‌تراپی می‌توانند درمان مؤثری برای بیماران مبتلا به سرطان در مراحل اولیه یا در یک محیط کمکی باشند، اما بعید به نظر می‌رسد که واکسن‌ها به عنوان یک درمان تک‌درمانی برای سرطان‌های پیشرفته موفق شوند زیرا چالش‌هایی در مورد ریزمحیط تومور بسیار سرکوب‌کننده سیستم ایمنی وجود دارد.

کلام آخر: با بهینه‌سازی ساختار، پایداری و روش‌های تحویل واکسن mRNA و با مزایای مرتبط با آماده‌سازی شخصی، هزینه‌های ساخت پایین، و تولید سریع و مقیاس پذیر مورد نیاز برای گروهی از بیماران که اغلب پیشرفت سریع بیماری را تجربه می‌کنند، واکسن‌های mRNA به پتانسیل خود به عنوان یک استراتژی حیاتی در آینده برای درمان سرطان می‌رسند. امید است مقاله حاضر برای دانشجویان و محققان ایران و بالخصوص ایمنولوژیست‌ها، دریچه‌ای نو به انجام کارهای تخصصی تر در این زمینه فراهم نماید.

#### منابع

1. Heine A, Juraneck S, Brossart P. Clinical and immunological effects of mRNA vaccines in malignant diseases. *Mol Cancer* (2021) 20(1):52.
2. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* (2021) 597(7876):318–24.
3. Wolff JA. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Sci* (1990) 247(4949):1465–8.
4. B. Wang, J. Pei, Sh. Xu, J. Liu Yu. Recent advances in mRNA cancer vaccines: meeting challenges and embracing opportunities. *Front. Immunol. Volum14* – 2023.
5. Lorentzen C. L, Haanen J. B, Met O, Svane L. M. Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol* 2022; 23: e450–58.
6. Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, Sood AK. miRNA deregulation in cancer cells and the tumor microenvironment. *Cancer Discov* (2016) 6(3):235–46.
7. Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res* (2019) 79(18):4557–66.
8. Sahin U, Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science* (2018) 359(6382):1355–60.
9. Wei J, Hui AM. The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. *Cancer Treat Rev* (2022) 107:102405.
10. Deng Z, Tian Y, Song J, An G and Yang P: mRNA Vaccines: The dawn of a new era of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 13:8871252022.
11. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/mrna-vaccines-to-treat-cancer>.