

دکتر عبدالفتاح صراف نژاد؛
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

واکسن‌های ضد سرطان؛ از پیشگیری تا درمان شخصی‌سازی شده با mRNA

سرطان‌های تناسلی، مقعد و سر و گردن به شمار می‌رود. از این رو، واکسیناسیون علیه HPV یکی از موفق‌ترین الگوهای پیشگیری اولیه از سرطان است. نمونه شاخص دیگر، واکسن هپاتیت B است از ایجاد عفونت مزمن کبدی پیشگیری می‌کند. در این رویکرد، واکسن مستقیماً سلول‌های سرطانی را هدف قرار نمی‌دهد؛ بلکه عامل زمینه‌ساز بیماری را پیش از آغاز فرایند سرطانی شدن مهار می‌کند. با این حال، واکسن‌های درمانی سرطان مأموریتی کاملاً متفاوت بر عهده دارند.

واکسن‌های درمانی

سیستم ایمنی بدن پیوسته سلول‌ها را زیر نظر دارد تا نمونه‌های غیرطبیعی را شناسایی و نابود کند. با این حال، سرطان چالش متفاوتی است؛ زیرا از سلول‌های خود بدن منشأ می‌گیرد و بخش زیادی از ویژگی‌های طبیعی آن‌ها را حفظ می‌کند.

طی رشد تومور، جهش‌های متعددی در DNA سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد. برخی از این جهش‌ها به تولید پروتئین‌های تغییریافته‌ای می‌انجامند که با نمونه‌های طبیعی تفاوت دارند. قطعاتی از این پروتئین‌های غیرطبیعی می‌توانند به عنوان آنتی‌ژن توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند.

نئوپلاستی‌ها از جهش‌های موجود در سلول‌های سرطانی منشأ می‌گیرند و در حالت ایده‌آل در سلول‌های طبیعی به همان شکل وجود ندارند. همین ویژگی آن‌ها را به اهدافی جذاب برای واکسن‌های شخصی‌سازی شده تبدیل می‌کند؛ زیرا می‌توانند امکان هدف‌گیری اختصاصی‌تر تومور و کاهش احتمال آسیب به بافت‌های سالم را فراهم کنند. با این حال، همه نئوپلاستی‌ها به یک اندازه برای ساخت

آیا می‌توان سیستم ایمنی را علیه سرطان واکسینه کرد؟ واژه «واکسن» بیشتر یادآور پیشگیری از بیماری‌های عفونی است؛ ابزاری که پیش از مواجهه با ویروس یا باکتری، سیستم ایمنی را آماده می‌سازد تا در زمان نیاز، واکنشی سریع‌تر و مؤثرتر نشان دهد.

امروزه همین مفهوم به یکی از جذاب‌ترین و پیچیده‌ترین حوزه‌های درمان سرطان راه یافته است. این پرسش مطرح می‌شود که آیا می‌توان سیستم ایمنی را طوری آموزش داد که سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده و آن‌ها را از میان ببرد؟ بخشی از این چشم‌انداز پیش‌تر جامعه عمل پوشیده است؛ واکسن‌های HPV و هپاتیت B سال‌هاست که با مهار عفونت‌های ویروسی، از بروز برخی سرطان‌ها پیشگیری می‌کنند. اما نسل جدیدی از واکسن‌ها در حال ظهور است که هدفی متفاوت دارند؛ آن‌ها نه برای پیشگیری، بلکه برای آموزش سیستم ایمنی علیه تومورهای موجود در بدن طراحی می‌شوند. نتایج تازه‌ترین پژوهش‌ها درباره واکسن‌های شخصی‌سازی شده مبتنی بر mRNA به‌ویژه در درمان بیماران مبتلا به ملانوما، توجه جهان پزشکی را دوباره به این حوزه جلب کرده است. با این حال، پیش از بررسی واکسن‌های جدید، باید میان دو مفهوم کاملاً متفاوت در این حوزه تمایز قائل شد.

واکسن‌های پیشگیرانه

برخی سرطان‌ها ارتباط نزدیکی با عفونت‌های ویروسی دارند. در این موارد، واکسیناسیون با جلوگیری از بروز یا تداوم عفونت، خطر ابتلا به سرطان را در آینده به شکل چشمگیری کاهش می‌دهد.

مهم‌ترین نمونه، واکسن ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) است؛ چرا که عفونت مزمن با گونه‌های پرخطر این ویروس، عامل اصلی سرطان دهانه رحم و از دلایل مهم بروز برخی



در نتیجه، حتی اگر واکسن بتواند پاسخ ایمنی مناسبی برانگیزد، هیچ تضمینی نیست که سلول‌های ایمنی موفق به نفوذ در تومور و نابودی تمامی سلول‌های سرطانی شوند. به همین دلیل، آینده واکسن‌های سرطان به احتمال زیاد نه در به‌کارگیری آن‌ها به عنوان درمانی مجزا، بلکه در گرو به‌کارگیری «درمان‌های ترکیبی» خواهد بود.

یک واکسن سرطان شخصی‌سازی شده چگونه ساخته می‌شود؟

ساخت واکسن شخصی‌سازی شده سرطان، مسیری است که از یک نمونه کوچک از تومور آغاز می‌شود و به طراحی درمانی اختصاصی برای همان بیمار می‌رسد.

۱. تهیه نمونه از تومور

از بافت تومور، بیشتر در جریان نمونه‌برداری یا جراحی، نمونه تهیه می‌شود. در بسیاری از موارد، نمونه‌ای از بافت یا خون طبیعی بیمار نیز برای مقایسه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲. خواندن نقشه ژنتیکی تومور

DNA و گاهی RNA سلول‌های سرطانی با روش‌های پیشرفته، مانند توالی‌یابی نسل جدید، بررسی می‌شود تا جهش‌های موجود در تومور شناسایی شوند.

۳. جست‌وجوی نتوانتی‌ژن‌ها

همه جهش‌ها برای ساخت واکسن مناسب نیستند. سامانه‌های محاسباتی و بیوانفورماتیک بررسی می‌کنند که کدام جهش‌ها می‌توانند پروتئین‌ها یا قطعات پروتئینی غیرطبیعی تولید کنند که احتمالاً برای سیستم ایمنی قابل شناسایی باشند.

واکسن مناسب نیستند. یک هدف مؤثر باید نه تنها در تومور ایجاد شده باشد، بلکه به‌خوبی بیان، پردازش و به سیستم ایمنی ارائه شود و توانایی ایجاد پاسخ مؤثر لنفوسیت‌های T را نیز داشته باشد، و در واقع ایمنوژن خوبی باشد.

مسیر این فرایند را می‌توان چنین خلاصه کرد:

جهش در DNA ← تولید پروتئین غیرطبیعی ← ایجاد نتوانتی‌ژن ← ارائه به سیستم ایمنی ← فعال شدن لنفوسیت‌های T ← شناسایی و حمله به سلول‌های سرطانی
جوهر اصلی واکسن‌های درمانی سرطان دقیقاً همین است: آموزش سیستم ایمنی برای حساس شدن به این نشانه‌های مولکولی، تا بتواند تومور را با دقتی بالا هدف قرار دهد.

چالش‌های توسعه واکسن سرطان

توسعه واکسن علیه سرطان همواره با دشواری‌های فراوانی همراه بوده است؛ نخستین چالش این است که هیچ دو سرطانی کاملاً شبیه یکدیگر نیستند و حتی دو بیمار با یک نوع سرطان مشابه، ممکن است مجموعه‌ای متفاوت از جهش‌ها و نتوانتی‌ژن‌ها داشته باشند.

از سوی دیگر، همه جهش‌ها اهمیت یکسانی برای سیستم ایمنی ندارند؛ برخی شاید هرگز پاسخ ایمنی قابل‌توجهی ایجاد نکنند، درحالی‌که برخی دیگر هدفی ایده‌آل برای لنفوسیت‌های T به شمار می‌روند. از این رو، شناسایی نتوانتی‌ژن‌های مناسب، مسئله‌ای پیچیده در مرز علوم ژنتیک، ایمنی‌شناسی و بیوانفورماتیک است.

با این حال، چالش اصلی تنها به انتخاب هدف محدود نمی‌شود؛ سلول‌های سرطانی در فرار از سیستم ایمنی نیز مهارت بالایی دارند. آن‌ها می‌توانند با روش‌های زیر پاسخ ایمنی را دور بزنند:

- از دست دادن برخی آنتی‌ژن‌های شاخص
- کاهش توانایی ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های ایمنی
- تبدیل محیط اطراف تومور به محیطی سرکوب‌کننده برای سیستم ایمنی
- خسته و بی‌اثر کردن تدریجی لنفوسیت‌های T



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمد | نماینده انحصاری

www.FRPharmed.com



تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳

۴. انتخاب اهداف مناسب

از میان تعداد زیادی از جهش‌های احتمالی، نتوانتی‌ژن‌هایی انتخاب می‌شود که بیشترین احتمال را برای ایجاد یک پاسخ ایمنی مؤثر دارد. نتوانتی‌ژن‌ها به دلیل منشأ گرفتن از جهش‌های اختصاصی تومور و نبودن در سلول‌های طبیعی، از جذاب‌ترین اهداف واکسن‌های سرطان است؛ زیرا می‌تواند امکان هدف‌گیری اختصاصی تر سلول‌های سرطانی را فراهم کند و احتمال آسیب به بافت‌های سالم را کاهش دهد.

۵. طراحی واکسن

اطلاعات مربوط به نتوانتی‌ژن‌های انتخاب‌شده در قالب یکی از پلتفرم‌های واکسن، مانند mRNA، پپتید یا روش‌های دیگر، آماده می‌شود.

۶. تولید واکسن اختصاصی بیمار

واکسن برای همان بیمار و بر اساس ویژگی‌های مولکولی تومور او تولید می‌شود. به همین دلیل، این رویکرد را نمونه‌ای برجسته از پزشکی شخصی سازی شده می‌دانند.

۷. آموزش سیستم ایمنی

پس از تزریق واکسن، آنتی‌ژن‌های منتخب به سیستم ایمنی معرفی می‌شوند تا پاسخ ایمنی، به‌ویژه پاسخ لنفوسیت‌های T، علیه سلول‌های سرطانی حامل آن نتوانتی‌ژن‌ها تقویت شود.

چرا mRNA معادله را تغییر داد؟

فناوری RNA پیام‌رسان یا mRNA به دلیل سرعت طراحی و انعطاف‌پذیری بالا، به یکی از مهم‌ترین پلتفرم‌های واکسن‌های شخصی سازی شده سرطان تبدیل شده است. در واقع mRNA از روی کد ژنتیکی DNA نتوانتی‌ژن ساخته می‌شود که پس از ورود به سلول‌های مناسب در بدن بیمار، زمینه تولید آنتی‌ژن‌های انتخاب‌شده را فراهم می‌کند. به عنوان مثال، واکسن mRNA پس از تزریق وارد سلول‌های دندریتیک شده و نتوانتی‌ژن تولیدشده به سلول‌های T عرضه می‌شود تا پاسخ ایمنی راه بیفتد. به بیان دقیق‌تر، نقش واکسن mRNA این نیست که مستقیماً به سلول سرطانی دستور ساخت پروتئین بدهد؛ بلکه اطلاعات مربوط به آنتی‌ژن‌های تومور را به سلول‌های ایمنی بدن می‌رساند تا مسیرهای ارائه و عرضه‌ی آنتی‌ژن و در نهایت پاسخ ایمنی تحریک شود.

توسعه سامانه‌های انتقال، به‌ویژه نانوذرات لیپیدی، در عملی شدن این فناوری نقش اساسی داشته است. این سامانه‌ها از mRNA محافظت می‌کنند و به رساندن آن به سلول‌های هدف کمک می‌کنند.

اما شاید مهم‌ترین مزیت mRNA در واکسن‌های سرطان، سرعت باشد.

هنگامی که جهش‌های اختصاصی یک تومور شناسایی شدند، می‌توان واکسن را بر اساس اطلاعات مولکولی همان بیمار طراحی کرد؛ کاری که در گذشته بسیار دشوار، زمان‌بر و پرهزینه بود.

پیشرفت توالی‌یابی نسل جدید، همراه با رشد بیوانفورماتیک و هوش مصنوعی، این مسیر را بیش از پیش هموار کرده است.

واکسن اینتیسمران و اهمیت نتایج ملانوما

نتایج پژوهش‌های اخیر درباره واکسن شخصی سازی شده intismeran autogene توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این درمان بر اساس نتوانتی‌ژن‌های اختصاصی تومور هر بیمار طراحی می‌شود و از فناوری mRNA برای ارائه این اطلاعات به سیستم ایمنی استفاده می‌کند.

اهمیت اصلی نتایج اخیر تنها به یک واکسن یا یک شرکت دارویی محدود نمی‌شود. اهمیت بزرگ‌تر در این پرسش نهفته است:

آیا واکسنی که در آزمایشگاه پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند، می‌تواند در دنیای واقعی نیز برای بیمار سود بالینی به همراه داشته باشد؟

پژوهشگران دهه‌هاست نشان داده‌اند که واکسن‌های سرطان می‌تواند سیستم ایمنی را تحریک کند؛ اما ایجاد پاسخ ایمنی لزوماً به افزایش بقای بیمار یا کاهش خطر عود سرطان منجر نمی‌شود. نتایج کارآزمایی‌های اخیر در ملانوما، نشانه‌ای مهم از آن است که فاصله میان «پاسخ ایمنی» و «فایده بالینی» شاید در حال کاهش باشد. با این همه، همچنان باید محتاط بود. واکسن‌های شخصی سازی شده سرطان هنوز در مرحله پژوهش و ارزیابی بالینی‌اند و برای قضاوت نهایی، بررسی دقیق‌تر داده‌ها، پیگیری طولانی‌تر بیماران و نتایج مطالعات در سایر سرطان‌ها ضروری است.

واکسن به تنهایی کافی نیست

شاید بهترین راه برای درک نقش واکسن سرطان این باشد که آن را عضوی از یک تیم درمانی بدانیم. اغلب همراه واکسن mRNA یک دارو یا ماده ایمونوترابی نیز تجویز می‌شود، مانند Kytruda، این دارو در واقع یک آنتی بادی مونوکلونال است که از مهار پاسخ ایمنی جلوگیری می‌کند و مانع از اثر

خاموش کردن پاسخ ایمنی توسط سلول‌های سرطانی می‌گردد. واکسن به سیستم ایمنی کمک می‌کند هدف را بهتر بشناسد؛ اما تومور ممکن است هم‌زمان راه‌های متعددی برای مهار پاسخ ایمنی در اختیار داشته باشد.

در اینجا نقش مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (immune checkpoint inhibitors) اهمیت پیدا می‌کند. این داروها می‌توانند بخشی از ترمزهایی را که بر فعالیت لنفوسیت‌های T اعمال شده است، کاهش دهند.

به زبان ساده، واکسن به سیستم ایمنی کمک می‌کند «هدف» را بهتر بشناسد و مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی می‌کوشند برخی از ترمزهایی را که فعالیت لنفوسیت‌های T را محدود می‌کنند، بردارند.

یکی به شناسایی دقیق‌تر هدف کمک می‌کند و دیگری می‌کوشد توان پاسخ ایمنی را حفظ یا تقویت کند.

در آینده، بسته به نوع سرطان و وضعیت بیمار، واکسن‌های شخصی‌سازی شده ممکن است در کنار روش‌های مختلفی (مانند جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، درمان‌های هدفمند، انواع مختلف ایمنی‌درمانی) به کار روند.

واکسن سرطان فقط mRNA نیست

اگرچه mRNA امروز بیشترین توجه را به خود جلب کرده است، اما آن تنها پلتفرم موجود برای ساخت واکسن سرطان نیست. در جدول زیر مزیت اصلی و چالش‌های پلتفرم‌های دیگر ساخت واکسن‌های سرطان آمده است. تنوع این پلتفرم‌ها نشان می‌دهد که آینده واکسن‌های سرطان احتمالاً

تنها به یک فناوری محدود نخواهد شد. ممکن است هر نوع سرطان، هر گروه از بیماران و حتی هر مرحله از بیماری، به راهبرد متفاوتی نیاز داشته باشد.

سرطان منتظر نمی‌ماند؛

ساخت واکسن باید سریع‌تر از رشد سرطان باشد

در درمان شخصی‌سازی شده، زمان فقط یک مسئله فنی نیست؛ بخشی از درمان است. واکسن هر قدر دقیق و اختصاصی باشد، اگر زمانی آماده شود که بیماری مسیر خود را تغییر داده است، ارزش بالینی آن کاهش می‌یابد. به همین دلیل، آینده واکسن‌های شخصی‌سازی شده تنها به یافتن ثنوانتی‌ژن‌های بهتر وابسته نیست؛ بلکه به کوتاه‌تر کردن فاصله میان «نمونه‌برداری از تومور» نیز وابسته است. موفقیت واقعی این فناوری زمانی خواهد بود که نه فقط در مراکز پژوهشی پیشرفته، بلکه در مقیاسی گسترده، با هزینه قابل قبول و در زمانی مناسب برای بیمار در دسترس قرار گیرد.

نقش آزمایشگاه در پزشکی شخصی‌سازی شده

پیشرفت واکسن‌های شخصی‌سازی شده سرطان تنها حاصل فناوری دارویی نیست. این رویکرد بر مجموعه‌ای از دانش‌ها و فناوری‌ها استوار است:

- آسیب‌شناسی و انتخاب نمونه مناسب؛ زیست‌شناسی مولکولی؛ توالی‌یابی نسل جدید؛ بیوانفورماتیک؛ ایمنی‌شناسی؛ فناوری تولید پیشرفته و کنترل کیفیت دقیق.

چالش	مزیت اصلی	پلتفرم
پاسخ ایمنی ممکن است محدود باشد	طراحی نسبتاً ساده	پپتید
نیاز به تحریک مناسب سیستم ایمنی	ارائه مستقیم آنتی ژن	پروتئین
انتقال مؤثر به سلول‌ها	پایداری نسبتاً خوب	DNA
نیاز به سامانه مناسب انتقال	سرعت طراحی و انعطاف پذیری بالا	mRNA
پیچیدگی و هزینه تولید	ارائه تخصصی آنتی ژن	سلول‌های دندریتیک
محدودیت‌های ایمنی و تولید	توانایی تحریک پاسخ ایمنی قوی	ناقل‌های ویروسی



FIDARRAYKA PHARMED

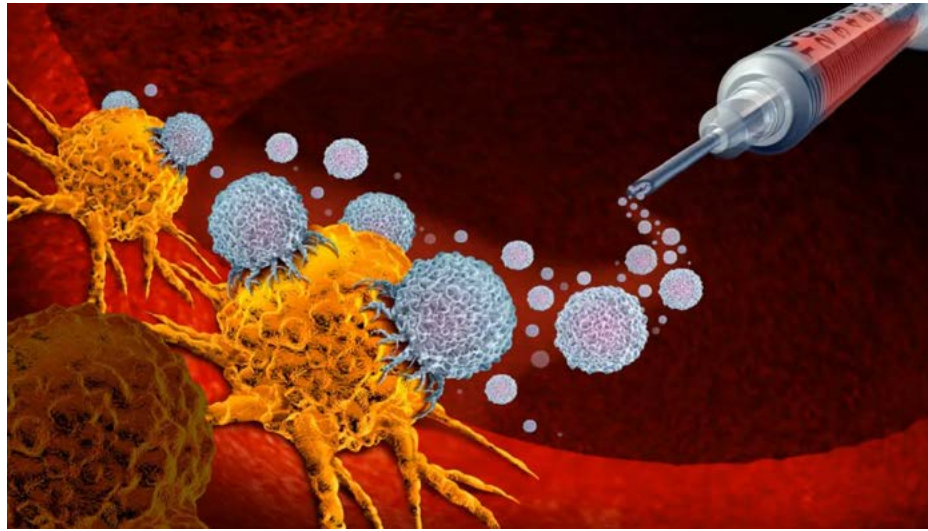
فیدار رایکا فارمدا | نماینده انحصاری

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۰۰۰۹۳۳ | www.FRPharmed.com



INNOVATE • IMPACT • INSPIRE





منابع:

1. Yarchoan M, Johnson BA III, Lutz ER, Laheru DA, Jaffee EM. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(4):209–222. doi:10.1038/nrc.2016.154.
2. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547(7662):217–221. doi:10.1038/nature22991.
3. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222–226. doi:10.1038/nature23003.
4. Hu Z, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18:168–182. doi:10.1038/nri.2017.131.
5. Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18:215–229. doi:10.1038/s41571-020-00460-2.
6. Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21:298–312. doi:10.1038/s41568-021-00339-z.
7. Lang F, Schrörs B, Löwer M, et al. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;21:261–282. doi:10.1038/s41573-021-00387-y.
8. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *The Lancet*. 2024;403(10427):632–644. doi:10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
9. Nature Editorial. Moderna's cancer vaccine is promising — now accelerate personalized treatments. *Nature*. 2026. Available from: [nature.com/articles/d41586-026-02680-5](https://www.nature.com/articles/d41586-026-02680-5).

در واقع، واکسن شخصی سازی شده سرطان نمونه ای روشن از آینده پزشکی است؛ آینده ای که در آن یک نمونه بافتی می تواند به حجم بزرگی از داده های مولکولی تبدیل شود و این داده ها، در نهایت، به طراحی درمانی اختصاصی برای همان بیمار بیانجامد. کیفیت نمونه اولیه، دقت توالی یابی و اعتبار تحلیل بیوانفورماتیک می تواند بطور مستقیم بر انتخاب نتوانتی ژن و در نتیجه بر کیفیت واکسن شخصی سازی شده اثر بگذارد.

آیا واکسن سرطان همه سرطان ها را درمان خواهد کرد؟

هنوز برای چنین نتیجه گیری بزرگی بسیار زود است. شمار جهش ها در سرطان ها یکسان نیست و همه تومورها به یک اندازه برای سیستم ایمنی مشهود نیستند. برخی تومورها نتوانتی ژن های بیشتری تولید می کنند و ممکن است برای این رویکرد مناسب تر باشند. برخی دیگر از نظر ایمنی شناختی به اصطلاح «سرد» هستند و فعال کردن پاسخ مؤثر علیه آنها دشوارتر است. علاوه بر این، سرطان ها ترکیب ثابتی ندارند. یک تومور ممکن است از جمعیت های متفاوتی از سلول های سرطانی تشکیل شده باشد و برخی از آنها بتوانند از فشار سیستم ایمنی فرار کنند. بنابراین، آینده این فناوری به احتمال زیاد نه یک «واکسن جادویی برای همه سرطان ها»، بلکه مجموعه ای از واکسن های متفاوت و شخصی سازی شده خواهد بود که برای سرطان ها و بیماران مختلف، در ترکیب با درمان های دیگر به کار گرفته می شوند.

سرطان پیچیده تر از آن است که با یک واکسن واحد مهار شود؛ اما ایده اصلی دیگر تغییر کرده است: به جای آنکه تنها با یک تومور مبارزه کنیم، می کوشیم ابتدا آن را در سطح مولکولی بشناسیم و سپس سیستم ایمنی را برای مقابله با همان تومور آموزش دهیم.

شاید هنوز نتوان گفت دوران واکسن سرطان فرا رسیده است؛ اما اکنون می توان با اطمینان بیشتری گفت که عصر واکسن های شخصی سازی شده سرطان آغاز شده است.