



ایمنی درمانی



در سرطان

شیمی درمانی از نوآوری‌های قرن بیستم بود. افرادی که در جنگ جهانی اول در معرض نیتروژن موستارد قرار گرفته بودند، دچار کاهش همه سلول‌های خونی (Pancytopenia) شدند که بررسی بیشتری را طلب می‌کرد. در روزهای ابتدایی جنگ جهانی دوم، کار آزمایشی‌های بالینی صورت پذیرفته بر روی افراد مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک اثربخشی شیمی درمانی را نشان دادند.

اولین فردی که توانایی سیستم ایمنی در درمان سرطان را بیان داشت، ویلیام کولی (William Coley) بود. وی ابتدای قرن بیستم در موسسه اسلوان - کترینگ (Sloan-Kettering) شهر نیویورک به جراحی اشتغال داشت. کولی مشاهده کرد که برخی از بیماران مبتلا به سارکوما

اولین مورد درمان سرطان در ۱۶۰۰ سال قبل از میلاد مسیح انجام گرفته که شرح آن بر روی پاپیروس ادوین اسمیت (Edwin Smith's Papyrus) ثبت شده و این درمان با روش‌های جراحی و بیرون آوردن تومور صورت پذیرفته است. تقریباً ۳۴۰۰ سال پس از آن، در سال ۱۸۰۹، خارج ساختن تومور به وسیله جراحی به عنوان یکی از راه‌های اولیه درمان تومورها مطرح گردید که این روش در حال حاضر نیز هم‌چنان به کار می‌رود.

در سال ۱۸۹۵، رونتگن اولین گزارش خود را در زمینه کاربرد اشعه برای مقاصد تشخیصی در پزشکی ارائه کرد و یک سال بعد، پرتو درمانی پا به عرصه عمل گذاشت و اکنون در درمان برخی تومورها نقش مهمی بازی می‌کند.

سلول‌های توموری بدخیم می‌باشد. این امر می‌تواند از طریق ایمونیزاسیون یا مصرف آنتی‌بادی‌های درمانی صورت پذیرد. در ایمونیزاسیون، سیستم ایمنی آموزش می‌بیند تا سلول‌های توموری را به عنوان هدفی برای نابودی شناسایی کند. به هنگام مصرف آنتی‌بادی‌های درمانی، سیستم ایمنی برای تخریب سلول‌های توموری توسط این آنتی‌بادی‌ها به کار گرفته می‌شود.

سیستم ایمنی به بسیاری از عوامل محیطی پاسخ می‌دهد. بنابراین، با تمایز بین خودی و بیگانه مواجه می‌گردد. بسیاری از سلول‌های توموری، در حقیقت سلول‌های خود بیمار هستند که بدون کنترل در حال رشد، تقسیم و انتشار می‌باشند و در نتیجه، توسط سیستم ایمنی بیمار به عنوان خودی تلقی می‌گردند. علی‌رغم این واقعیت، بسیاری از سلول‌های توموری دارای آنتی‌ژن‌های غیر عادی هستند و یا مربوط به دورانی از تکامل زیست‌شناسی انسانی (جنینی) می‌باشند. بسیاری از این آنتی‌ژن‌ها شامل گلیکواسفنگولیپید GD2 در سطح تعداد زیادی از سلول‌های توموری مانند نوروبلاستوما (Neuroblastoma) مدولوبلاستوما (Medulloblastoma)، آستروسیتوما (Astrocytoma)، ملانوم (Melanoma) اوستئوسارکوما (Osteosarcoma) و ... بیان می‌گردند. بنابراین، GD2 هدف مناسبی برای ایمنی درمانی می‌باشد.

انواع دیگر سلول‌های توموری دارای رسپتورهای سطح سلولی می‌باشند که در سطح سلول طبیعی یا وجود ندارند یا نادر هستند و مسؤول فعال‌سازی مسیرهای سیگنال

(Sarcoma)، خود به خود بهبود پیدا می‌کنند. او این بهبود را با آلودگی قبلی باکتریایی مرتبط می‌دانست. کولی بیماران مبتلا به سرطان را با باکتری‌های گوناگون آلوده می‌کرد و قصد داشت تا از این طریق واکنشی برای از بین بردن تومورها به دست آورد و پیشرفت‌هایی با ترکیب باکتری‌های استافیلوکوک و استرپتوکوک که به نام توکسین کولی شهرت یافت، نصیب وی گردید.

با این حال، تا سال ۱۹۷۶، درک شناسایی و پس زدن تومور در سطح ملکولی و سلولی امکان پذیر نشد. در سال ۱۹۷۶، فاکتور رشد سلول T (امروزه آن را به عنوان انتروکین II می‌نامند) شناسایی و کلون گردید. پس از آن، مطالعه سلول‌های T در شرایط بیرون از بدن امکان‌پذیر شد. در سال ۱۹۸۵، نشریات علمی کاربرد درمانی انتروکین II را در سرطان مطرح کردند. اوایل بحث‌های متعددی بین صاحب نظران در مورد این که کاربرد انتروکین II یک روش ایمنی درمانی است یا خیر، روی داد. در سال ۱۹۸۷ دکتر دورانت (Durant) طی سر مقاله‌ای در نشریه New England Journal of Medicine توضیح داد که یک روش ایمنی درمانی واقعی باید پاسخ سیستم ایمنی میزبان را بهبود بخشد و با این معیار، از دیدگاه وی، درمان با انتروفون و آنتی‌بادی‌های منوکلونال، ایمنی درمانی واقعی نیستند. دورانت بیان داشت که درمان با انتروکین II، «پایان آغاز» ایمنی درمانی در سرطان می‌باشد.

ایمنی درمانی در سرطان، کاربرد سیستم ایمنی برای پس زدن سرطان است و مبنای اصلی آن، تحریک سیستم ایمنی بیمار برای حمله به

ترانسدوکسیون (Signal transduction) سلولی می‌باشند که باعث رشد و تقسیم کنترل شده سلول توموری می‌گردند. به عنوان مثال، ErbB2 یک گیرنده فعال سطح سلولی است که به طور غیر عادی و به میزان زیاد در سطح سلول‌های توموری سرطان پستان تولید می‌شود.

از سوی دیگر، توسعه سرطان با سرکوب سیستم ایمنی همراه می‌باشد. در واقع، احتمال ابتلا به سرطان در افرادی که از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی استفاده کرده‌اند (برای پیوند اعضا و ...)، ۱۰۰ بار بیشتر از کسانی است که عملکرد طبیعی سیستم ایمنی دارند. لنفوم، سرطان پوست و دهانه رحم از سرطان‌هایی هستند که با سرکوب سیستم ایمنی همراه می‌باشند. بررسی طولانی مدت میزان بروز بدخیمی در بیمارانی که پیوند کلیه انجام داده‌اند، نشان‌دهنده آن است که میزان بروز سرطان در این گروه، ۵ - ۳ برابر بیشتر از افراد عادی می‌باشد و این امر به علت سرکوب طولانی مدت سیستم ایمنی است.

همان‌گونه که ذکر شد نمی‌توان ماهیت دقیق سیستم ایمنی در بروز و بهبود سرطان را توضیح داد اما مسلم است که تومورها ایمونوژنیک می‌باشند. سرطان در اثر برخی نقایص ژنتیک روی می‌دهند و این نقایص ژنی باعث تغییر در پروتئین‌های دخیل در رشد سلولی می‌شوند. سیستم ایمنی، آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T ژن‌های ناقص را شناسایی نمی‌کنند اما پروتئین‌های غیر معمول را شناسایی می‌نمایند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند.

ایمنی درمانی امید بزرگی برای درمان سرطان محسوب می‌گردد. در حالی که مطالعات بیانگر اثر

بخشی آنتی‌بادی‌های منوکلونال، سایتوکین‌ها و واکسن‌ها می‌باشند، بهترین استراتژی ما در مبارزه با سرطان، پیشرفت در تمامی جبهه‌ها می‌باشد. روشن است که استراتژی‌های گوناگون در افراد مختلف اثرات متنوعی نشان می‌دهند. به عنوان مثال، ممکن است بهترین نتایج از واکسن در ترکیب با برخی آنتی‌ژن‌ها به دست آید یا ترکیب واکسن و آنتی‌بادی‌ها بهترین پاسخ را به وجود آورند. استفاده توأم از ایمنی درمانی اختصاصی و غیر اختصاصی ممکن است استراتژی قوی دیگری باشد.

اکنون با نگاه به گذشته، باید گفت که بر خلاف نظر دوران، نه تنها کاربرد انترلوکین II «پایان آغاز» ایمنی درمانی در سرطان نبود بلکه «آغاز آغاز» آن محسوب می‌شد و تا کنون پیشرفت‌های زیادی در این امر صورت پذیرفته است. تمامی تلاش‌های به عمل آمده در این زمینه، بیانگر ایجاد پاسخ ایمنی ضد تومور با دوامی می‌باشد که می‌تواند در تمام طول عمر بیمار باقی بماند. با توجه به این نکته، حتی نمی‌توان با دیدگاه آن عده از محققان که به ایمنی درمانی در سرطان به عنوان دور آخر این بازی نگاه می‌کنند، نیز موافق بود.

دکتر مجتبی سرکندی

