



دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

سیستم ایمنی همیشه نمی‌تواند سلول‌های سرطانی را شناسایی کند. به عبارت دیگر سلول‌های سرطانی و آنتی‌ژن‌های موجود در آن‌ها برعکس باکتری‌ها و ویروس‌ها به اندازه کافی متفاوت از سلول‌های نرمال نیستند که بتوانند به راحتی توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند و به این جهت افرادی نیز که سیستم ایمنی آن‌ها سالم است می‌توانند مبتلا به سرطان شوند. گاهی سیستم ایمنی سلول‌های سرطانی را شناسایی می‌کند ولی پاسخ آن به اندازه کافی برای تخریب سلول‌های بدخیم، قوی نمی‌باشد. از طرف دیگر امکان دارد خود سلول‌های سرطانی نیز موادی را تولید کنند که باعث توقف

در ایمونوتراپی سرطان از سیستم ایمنی بدن بیمار برای مبارزه با سرطان استفاده می‌شود. به عبارت دیگر ایمونوتراپی سرطانی استفاده از سیستم ایمنی برای طرد سرطان است. سیستم ایمنی مجموعه‌ای از اعضاء مختلف، سلول‌های ویژه و موادی است که شخص را در برابر عفونت‌ها و بیماری‌ها از جمله سرطان محافظت می‌کند و به این جهت است که در افرادی که سیستم ایمنی تضعیف شده باشد بیماری‌های عفونی و سرطان بیشتر دیده می‌شود ولی باید توجه داشت که افراد با سیستم ایمنی طبیعی نیز دچار سرطان می‌شوند زیرا

فعالیت سیستم ایمنی شود. برای فایق آمدن بر این مشکل، دانشمندان راه‌هایی را طراحی کرده‌اند که سیستم ایمنی را قادر به تشخیص سلول‌های سرطانی کرده و توانایی تخریب سلول‌های سرطانی را داشته باشد. انواع مختلف ایمونوتراپی وجود دارد. در ایمونوتراپی اکتیو، سیستم ایمنی بدن تحریک می‌شود تا با بیماری مقابله کند. در ایمونوتراپی پاسیو، اجزاء سیستم ایمنی مثل آنتی‌بادی‌ها را در بیرون از بدن تولید و به عنوان درمان استفاده می‌کنند. در ایمونوتراپی اکتیو با استفاده از واکسن سرطان سیستم ایمنی بیمار قادر را به شناسایی سلول‌های تومور و تخریب آن می‌کنند. در ایمونوتراپی پاسیو با استفاده از آنتی‌بادی‌ها تغییری در سیستم ایمنی بیمار در جهت اصلاح عمل کرد سیستم داده می‌شود تا نهایتاً سلول‌های تومور توسط آنتی‌بادی‌ها از بین برود. با پیدایش تکنولوژی آنتی‌بادی مونوکلونال، ایجاد اثر سودمند توسط آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های غیرمعمول موجود روی سطح تومورها امکان‌پذیر شده است. درمان دیگری تحت نام درمان هدفمند (Targeted Therapy) وجود دارد که در این نوع درمان از داروهایی استفاده می‌شود که برعکس داروهای ضدسرطان مرسوم که در سلول‌های تقسیم‌شونده تأثیر می‌گذارند، از طریق دخالت در کار مولکول‌های ویژه که برای کارسینوژنز و رشد تومور لازم هستند عمل می‌کنند. درمان‌های هدفمند برای درمان انواع بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند که در این مقاله مصرف آن‌ها علیه سرطان موردنظر بوده است. سرطان‌هایی که با این روش درمان می‌شوند شامل سرطان‌های ریه،

پانکراس، سر و گردن، کبد، کولورکتال، پستان و کلیه می‌باشند. درمان هدفمند نوع جدیدی از درمان سرطان است که در آن از داروهایی استفاده می‌شود که بدون ایجاد آسیب به سلول‌های طبیعی سلول‌های بدخیم را شناسایی و مورد حمله قرار می‌دهند. از انواع مهم درمان‌های هدفمند که در درمان سرطان به کار می‌روند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (monoclonal antibodies) و درمان هدفمند با مولکول‌های کوچک (Small-molecule targeted therapy) می‌باشند.

■ بازیکن‌های کلیدی سیستم ایمنی

سیستم ایمنی طی یک پروسه بسیار هماهنگ و با استفاده از انواع مختلف سلول‌ها به آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهد. اغلب سلول‌های سیستم ایمنی لنفوسیت‌ها (گلبول‌های سفید) هستند که انواع مختلف آن‌ها برای حمله به سلول‌های سرطانی با همدیگر عمل می‌کنند. این سلول‌ها شامل B-cells (B-لنفوسیت‌ها)، T-cells (T-لنفوسیت‌ها) که انواع مختلف مثل T-cells (سل‌های قاتل Killer T cells) و T-cells (سل‌های مددکار helper T cells) و T-cells (سل‌های تنظیم‌کننده یا ممانعت‌کننده regulatory or Suppressor T cells) و سلول‌های NK (Natural Killer) می‌باشند. سلول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن (APCs) لنفوسیت نیستند ولی با آن‌ها برای مبارزه با سرطان همکاری نزدیک دارند. آن‌ها سلول‌های بیگانه را بلعیده و در دسترس سلول‌های ایمنی دیگر قرار می‌دهند که باعث تحریک واکنش ایمنی می‌شود.

غده تیموس را ترک می‌کنند به نام T-لنفوسیت‌ها یا T-سل‌ها نامیده می‌شوند. این سلول‌ها در گره‌های لنفاوی و طحال تجمع کرده و در آن‌جا با سایر سلول‌های سیستم ایمنی همکاری می‌کنند. T-سل‌ها در سطح خود دارای پروتئین‌های ویژه هستند که به آن‌ها اجازه می‌دهد به مانند آنتی‌بادی‌ها، پارازیت‌ها، سلول‌های سرطانی و سلول‌های آلوده با ویروس‌ها را شناسایی و با آن‌ها برخورد کنند. به طوری که اشاره شد سه نوع T-سل وجود دارند که هر کدام وظایف متفاوتی دارند. T-سل‌های قاتل یا سیتوتوکسیک سلول‌های بیگانه را در بدن تخریب می‌کنند. وقتی T-سل‌ها با سلول‌های بیگانه ویژه‌ای تماس پیدا کنند آن‌ها را شناسایی و موادی را آزاد می‌کنند که سلول‌های بیگانه را می‌کشد. T-سل‌های مددکار سلول‌های سرطانی یا سلول‌های مهاجم را به طور مستقیم نمی‌کشند ولی موادی را آزاد می‌کنند که به B-سل‌ها و T-سل‌های قاتل کمک می‌کنند تا کار خود را بهتر انجام دهند. T-سل‌های تنظیم‌کننده به عنوان ترمز عمل کرده و نقش نظارتی بر سیستم ایمنی اعمال کرده و باعث می‌شوند که این سیستم فعالیت زیادی پیدا نکرده و به قسمت‌های سالم بدن آسیب‌رسانی نداشته باشد.

سلول‌های NK لنفوسیت‌هایی هستند که به اندازه T-سل‌های قاتل درباره چیزی که به آن حمله می‌کند دقیق نیستند. آن‌ها توسط موادی که به وسیله سلول‌های دیگر آزاد می‌شوند به ناحیه‌ای که سلول‌های سرطانی وجود دارند کشیده شده و به سلول‌های سرطانی متصل و با آزاد کردن موادی باعث شکافته شدن و مرگ سلول‌ها شده و سپس

انواع اصلی سلول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن منوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های شاخه‌دار (dendritic cells) می‌باشند. انواع دیگر گلبول‌های سفید موسوم به نوتروفیل‌ها و گرانولوسیت‌ها نیز در سیستم ایمنی نقش مهم مبارزه و کشتن باکتری‌ها را دارند.

B-سل‌ها (B-لنفوسیت‌ها) در مغز استخوان ساخته شده و اکثر آن‌ها بعداً به گره‌های لنفاوی (کلسیونی از سلول‌های سیستم ایمنی در سرتاسر بدن) منتقل می‌شوند. B-سل‌ها هم‌چنین در بافت لنفاوی موجود در بعضی از اعضاء مثل طحال، معده و روده تجمع می‌یابند. B-سل‌ها نمی‌توانند به طور مستقیم سلول‌های مهاجم یا سلول‌های سرطانی را از بین ببرند ولی با تولید آنتی‌بادی‌ها نقش مهمی در دفاع ایمنی ایفا می‌کنند. هر آنتی‌بادی به نوع خاصی از آنتی‌ژن متصل می‌شود. وقتی یک B-سل با یک آنتی‌ژن (موجود روی باکتری ویروس یا سلول سرطانی) تماس پیدا می‌کند شروع به ساختن آنتی‌بادی‌ها و تبدیل شدن به یک Plasma cell را می‌کند. پلاسما سل‌ها آنتی‌بادی‌هایی را آزاد می‌کنند که فقط به آن آنتی‌ژن متصل می‌شود. آنتی‌بادی‌ها بعداً یا به طور مستقیم باعث کشته شدن سلول‌های مهاجم یا سرطانی شده و یا به عنوان مارکر برای سایر سلول‌های سیستم ایمنی (مثل T-سل‌ها) عمل کرده و باعث تخریب آن‌ها می‌شوند.

لنفوسیت‌ها در مغز استخوان ساخته شده و قبل از تکامل وارد جریان خون شده و به غده تیموس رفته و در آن‌جا تکامل یافته و توانایی‌های جدید برای مبارزه با بیماری را کسب می‌کنند. وقتی این سلول‌ها

به جست‌وجوی سلول‌های سرطانی دیگر و حمله به آن‌ها می‌پردازند.

وظیفه اصلی سلول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن کمک به لنفوسیت‌ها برای شناسایی آنتی‌ژن‌ها روی سلول‌های بیگانه از جمله سلول‌های سرطانی است. این سلول‌ها شامل منوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های شاخه‌دار می‌باشند. منوسیت‌ها توسط مغز استخوان ساخته شده و وارد جریان خون می‌شوند. بعضی از آن‌ها وارد بافت‌ها و اعضا شده و در آن‌جا به صورت ماکروفاژها در می‌آیند که قادرند سلول‌های بیگانه را احاطه کرده و بلعند. آن‌ها بعداً آنتی‌ژن‌های سلول‌های بلعیده شده را روی سطح خود عرضه می‌کنند تا لنفوسیت‌ها بتوانند آنتی‌ژن‌های بیگانه را در صورتی که بعدها در بدن پیدا شوند، شناسایی کنند. منوسیت‌ها و ماکروفاژها هر دو می‌توانند به عنوان سلول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن عمل کرده و کمک به آغاز یک پاسخ ایمنی باشند. سلول‌های شاخه‌دار مثل منوسیت‌ها و ماکروفاژها، سلول‌های بیگانه را در بدن پیدا کرده و آنتی‌ژن‌های آن‌ها را در سطح خود عرضه می‌کنند. این سلول‌ها بعداً به گره‌های لنفاوی یا طحال رفته و در آن‌جا لنفوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا پس از خروج از محل‌های یاد شده به سلول‌های مربوطه حمله‌ور شوند. این سلول‌ها قوی‌ترین نوع سلول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن هستند و به این جهت مورد توجه در ساخت بیشتر واکسن‌های ضدسرطان می‌باشند.

■ **درمان هدفمند با آنتی‌بادی‌های منوکلونال**
آنتی‌بادی‌های منوکلوتال پرمصرف‌ترین نوع

ایمونوتراپی سرطان هستند. در آنتی‌بادی‌تراپی منوکلونال، از آنتی‌بادی‌هایی استفاده می‌شود که به جای تولید در سیستم دفاعی خود شخص در آزمایشگاه ساخته می‌شوند. این نوع درمان، برای آغاز مبارزه علیه سرطان، نیاز به سیستم ایمنی بیمار ندارد ولی وقتی آنتی‌بادی تجویز شد، آن‌ها می‌توانند سایر قسمت‌های سیستم ایمنی را برای از بین بردن سلول‌های سرطان به تحرک وادارند.

اولین آنتی‌بادی‌های منوکلونال در آزمایشگاه از طریق ترکیب دادن یک سلول میولما (نوعی سرطان مغز استخوان) که از یک موش سوری مبتلا به میولما به دست آمده بود با یک B-سل به دست آمده از موش سوری که آنتی‌بادی خاصی را تولید می‌کرد، ساخته شد. سلولی که از به هم پیوستن این دو سلول به دست آمد hybridoma نامیده شد. متصل شدن یک B-سل (که می‌تواند یک آنتی‌ژن ویژه را شناسایی کند) و یک سلول میولما، ایجاد یک سلول هیبریدوما می‌کند که به مدت طولانی به عنوان کارخانه تولید آنتی‌بادی عمل می‌کند. با توجه به این که آنتی‌بادی‌ها از یک سلول تک هیبریدوما تولید شده، آن‌ها را به نام آنتی‌بادی‌های منوکلونال یا MAb نامیدند. اولین آنتی‌بادی منوکلونال که از سلول‌های موش سوری تهیه شد این مشکل را داشت که سیستم ایمنی انسان آن‌ها را به عنوان آنتی‌بادی بیگانه تلقی کرده و لذا علیه آن یک پاسخ ایجاد خواهد کرد که می‌تواند موجب واکنش‌های آلرژیک شود. همچنین این آنتی‌بادی‌ها فقط در اولین بار مصرف، سودمند واقع شده ولی پس از آن سیستم دفاعی بدن، قبل از آن که آن‌ها بتوانند سودمند واقع شوند آن‌ها را

استفاده کنند که مسلماً برای تکه‌های کوچک‌تر توانایی رسیدن به تومور بهتر شده و در نتیجه مؤثرتر عمل می‌کنند. در دهه گذشته FDA تعداد زیادی MAb را برای درمان سرطان تأیید نموده است (جدول ۱). دانشمندان آنتی‌ژن‌های بیشتری را در ارتباط با سرطان شناسایی کرده و قادر به ساختن آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه سرطان‌های مختلف شده‌اند.

تخریب می‌کند. با گذشت زمان، محققین توانستند بعضی از قسمت‌های این آنتی‌بادی‌های موش را با آنتی‌بادی‌های انسان جایگزین کنند که آن‌ها را آنتی‌بادی‌های Chimeric یا humanized نامیدند. امروزه بعضی از MAb از نوع کاملاً انسانی بوده و لذا سالم‌تر و مؤثرتر از MAb قدیمی می‌باشند. امروزه حتی توانسته‌اند که به جای آنتی‌بادی کامل، از قسمتی از آنتی‌بادی

جدول ۱ - آنتی‌بادی‌های منوکلونال مورد مصرف در درمان سرطان

نام MAb	نام تجارتي	مورد مصرف	زمان تأیید
ritoxinmab	Rituxan	لنفومای غیرهوچکینی لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)	۱۹۹۷ ۲۰۱۰
trastuzumab	Herceptin	سرطان پستان سرطان معده	۱۹۹۸ ۲۰۱۰
gemtuzumab	Mylotarg	لوسمی میلوچنوس حاد (AML)	۲۰۰۰
alemtuzimab	Campath	لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)	۲۰۰۱
ibritumomab	Zevalin	لنفومای غیرهوچکینی	۲۰۰۲
tositumomab	Bexxar	لنفومای غیرهوچکینی	۲۰۰۳
cetuximab	Erbitux	سرطان کولورکتال سرطان‌های سر و گردن	۲۰۰۴ ۲۰۰۶
bevacizumab	Avastin	سرطان کولورکتال سرطان NSCL سرطان پستان گلیوبلاستوما سرطان کلیه	۲۰۰۴ ۲۰۰۸ ۲۰۰۹ ۲۰۰۹ ۲۰۰۹
panitumumab	Vectibix	سرطان کولورکتال	۲۰۰۶
ofatumumab	Arzerra	CLL	۲۰۰۹
denosumab	Xgeva	سرطان منتشر به استخوان	۲۰۱۰
ipilimumab	Yervoy	ملانوما	۲۰۱۱

دو نوع آنتی‌بادی منوکلونال در درمان سرطان به کار می‌رود:

الف - آنتی‌بادی‌های منوکلونال ساده

(Naked)

ب - آنتی‌بادی‌های منوکلونال کانجوگیتد

(Conjugated)

□ آنتی‌بادی‌های منوکلونال ساده

این‌ها آنتی‌بادی‌های منوکلونال هستند که دارو یا ماده رادیواکتیو دیگری به آن‌ها متصل نشده و در حال حاضر از پرمصرف‌ترین MABs می‌باشند. گر چه همه این آنتی‌بادی‌ها از طریق اتصال به آنتی‌ژن‌های ویژه عمل می‌کنند ولی می‌توانند از راه‌های متفاوت سودمند باشند. به طوری که بعضی از MABs به سلول‌های سرطانی متصل شده و به عنوان مارکر برای سیستم ایمنی بدن عمل کرده و این سیستم می‌تواند سلول‌های سرطانی متصل به آنتی‌بادی را تخریب کند. به عنوان مثال ریتوکسی ماب (Rituxan) برای درمان B-سل لنفومای غیرهوجکینی و CLL مصرف می‌شود. این دارو، آنتی‌بادی منوکلونال علیه آنتی‌ژن CD20 است که در سطح B-سل‌ها وجود دارد و نقشی در ورود کلسیم به داخل سلول و لذا فعال کردن B-سل‌ها دارد. این دارو با labeling سلول‌ها، باعث می‌شود که سیستم ایمنی بتواند به آن‌ها حمله‌ور شود. اوفاتوموماب (Arzerra) آنتی‌بادی دیگری علیه آنتی‌ژن CD20 است که بیشتر برای درمان CLL مقاوم به درمان‌های دیگر به کار می‌رود. آلم توزوماب (Cam path) یک آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن CD52 است که در سطح B-سل‌ها و T-سل‌ها وجود دارد. این دارو برای

درمان بعضی از بیماران مبتلا به B-سل CLL به کار می‌رود. اثر بعضی از آنتی‌بادی‌های منوکلونال ساده از توانایی آن‌ها برای اتصال به آنتی‌ژن‌های ویژه‌ای ایجاد می‌شود که این آنتی‌ژن‌ها به عنوان قسمتی از سلول‌های سرطانی می‌باشند. به عنوان مثال، تراستوزوماب (Herceptin) به پروتئین (HER2-neu) epidermal growth factor receptor2 یا متصل می‌شود که در بعضی از سرطان‌ها مقدار زیادی از این پروتئین در سلول‌های تومور وجود دارد که اگر این پروتئین فعال شود کمک به رشد سلول‌ها می‌کند. تراستوزوماب باعث توقف فعال شدن این پروتئین می‌شود و در درمان سرطان پستان و معده که مقادیر زیادی از این پروتئین (HER-2) را دارند به کار می‌رود. (HER-2) نوعی EGFR است که در ۳۰ درصد سرطان‌های معده فراوان وجود دارد که به هورمون درمانی و شیمی‌درمانی پاسخ نمی‌دهند) ستوکسی ماب (Erbix) نیز یک آنتی‌بادی علیه پروتئین EGFR است که به مقدار زیاد در سلول‌های بعضی از تومورها وجود دارد و کمک به رشد و تقسیم آن‌ها می‌کند. ستوکسی ماب فعال شدن EGFR را بلاک می‌کند و در درمان بعضی از سرطان‌های پیشرفته کولورکتال (کولون و راست روده) و سرطان‌های سر و گردن به کار می‌رود. هدف پانی توموماب (Vectibix) نیز آنتی‌ژن EGFR می‌باشد که در درمان سرطان پیشرفته کولورکتال مصرف می‌شود. هدف betzizumab (Avastin) پروتئین VEGF (فاکتور رشد آندوتلیال عروق انسان) است که

مثال تارگت (هدف) **بواسیزوماب** رشد عروق خونی جدید است و لذا از این رهگذر می‌تواند باعث بروز خونریزی یا کاهش التیام زخم شود. آنتی‌بادی‌های منوکلونالی که EGFR را هدف‌گیری می‌کنند می‌توانند موجب بروز بثورات شبه آکنه در پوست صورت و سینه شوند.

□ آنتی‌بادی‌های منوکلونال کانجوگیتد

آنتی‌بادی‌های منوکلونال کانجوگیتد آنتی‌بادی‌های منوکلونالی هستند که به داروها توکسین‌ها یا مواد رادیواکتیو متصل شده‌اند. این نوع آنتی‌بادهای منوکلونال به عنوان کبوترهای جلد عمل کرده و مواد متصل به خود را مستقیماً به سلول‌های سرطانی می‌برند، به این معنی که در خون جریان یافته و آنتی‌ژن‌های هدف خود را پیدا کرده و به آن وصل شده و سپس مواد سمی خود را به محلی که نیاز است تحویل می‌دهند. این روش آسیب به سلول‌های طبیعی در سایر قسمت‌های بدن را کاهش می‌دهد. اثرات جانبی آنتی‌بادی‌های کانجوگیتد بیشتر مربوط به نوع ماده‌ای است که به آن‌ها متصل است. این نوع آنتی‌بادی‌ها به نام Loading or labeled antibodies نیز نامیده می‌شوند. به آنتی‌بادی‌های منوکلونالی که ذرات رادیواکتیو متصل شده radiolabeled گفته شده به درمان با این نوع آنتی‌بادی‌های RIT (radioimmunotherapy) اطلاق می‌شود. به آنتی‌بادی‌های منوکلونالی که داروهای شیمی‌درمانی متصل شده Chemolabeled و به آنتی‌بادی‌هایی که توکسین‌ها متصل شده ایمونوتوکسین‌ها (immunotoxins) گفته

معمولاً به وسیله سلول‌های تومور برای ایجاد عروق خونی جهت تغذیه بهتر و رشد تومور ساخته می‌شود. بواسیزوماب به VEGF متصل شده و مانع عمل کردن آن برای تحریک ساخته شدن عروق خونی جدید می‌شود. این آنتی‌بادی منوکلونال همراه شیمی‌درمانی برای درمان سرطان کولورکتال، ریه، پستان و کلیه و نیز گلیوبلاستوما (نوعی تومور مغزی) به کار می‌رود.

دنوزوماب (Xgeva) به پروتئین موسوم به Rank ligand متصل می‌شود که این پروتئین توسط سلول‌های سرطانی موقع حمله به استخوان تولید می‌شود. **ایپی لیموماب (yervoy)** به CTLA-4 (آنتی‌ژنی که در T-سل‌های تنظیم‌کننده و T-سل‌های سیتوتوکسیک وجود دارد) متصل می‌شود. این دارو تعداد T-سل‌های تنظیم‌کننده را پایین می‌آورد و لذا اثر ترمزکنندگی آن‌ها روی سیستم ایمنی را کم کرده و اجازه می‌دهد که سیستم دفاعی علیه سرطان بجنگد. این دارو همچنین به T-سل‌های سیتوتوکسیک متصل شده و آن‌ها را برای مبارزه با سرطان فعال‌تر می‌کند. این دارو در درمان ملانوما مصرف می‌شود.

■ عوارض جانبی آنتی‌بادی‌های منوکلونال ساده آنتی‌بادی‌های منوکلونال از راه داخل وریدی تزریق می‌شوند. اثرات جانبی آن‌ها در مقایسه با اثرات جانبی شیمی‌درمانی سرطان کمتر و غالباً از نوع واکنش‌های آلرژیک می‌باشد. اثرات جانبی احتمالی آن‌ها شامل تب، لرز، احساس ضعف سردرد، تهوع و استفراغ، اسهال، افت فشارخون و بثورات پوستی است. Mabs هم‌چنین اثرات جانبی مربوط به آنتی‌ژن‌های تارگت را دارند. به عنوان

می‌شود. کمک به افزایش عمر بیماران نکرد تأییدیه آن لغو گردید. در این دارو، سمی که به آنتی‌بادی متصل است Calicheamicin است که آنتی‌ژن CD33 را هدف قرار می‌دهد. از ایمونوتوکسین‌های در دست مطالعه می‌توان به BL22، HA22 و CAT-8015 اشاره نمود.

■ درمان هدفمند با مولکول‌های کوچک

ایمیتی‌نیب مزینلات (imatinib mesylate) یا Gleevec یکی از درمان‌های هدفمند برای درمان سرطان است که برای درمان تومور استرومال دستگاه گوارش (GIST) و بعضی انواع لوسمی به کار می‌رود. این دارو پروتئین‌های غیرطبیعی یا آنزیم‌هایی را که در سطح یا داخل سلول‌های سرطانی ساخته شده و باعث افزایش رشد غیرقابل کنترل می‌شوند هدف قرار می‌دهد. در CML معمولاً بیمار حامل کروموزوم فیلادلفیا است که تایروزین کیناز غیرطبیعی تولید می‌کند. ایمیتی‌نیب این آنزیم را مهار کرده و در CML مؤثر واقع می‌شود. این دارو با مهار تایروزین کیناز C-Kit در GIST مؤثر واقع می‌شود.

جفی‌تینیب یا Iressa از داروهای هدفمند برای درمان NSCLC است که EGFR یا گیرنده فاکتور رشد اپی‌درم را هدف قرار می‌دهد. این گیرنده در سطح بسیاری از سلول‌های نرمال وجود دارد ولی در بعضی از سلول‌های سرطانی تعداد آن‌ها فراوان (overexpressed) است. EGFR تایروزین کیناز پیام رشد و تقسیم را برای سلول دارد. بلاک شدن آن توسط جفی‌تینیب باعث آهسته شدن یا توقف رشد سلول می‌شود.

دو نوع آنتی‌بادی رادیولیبید تأیید شده برای درمان سرطان شامل Zevalin یا Bexxor و ibritumomab tiuxetan یا **توزی‌توموماب** آیودین 131 هستند که مواد رادیواکتیو (ایتیریم - ۹۰ یا ایندیوم - ۱۱۱) را به B-لنفوسیت‌های سرطانی می‌رسانند و برای درمان لنفومای غیرهوچکینی که به درمان‌های دیگر پاسخ نداده باشد به کار می‌روند. این داروها علاوه بر درمان سرطان می‌توانند با استفاده از دوربین‌های ویژه برای پیدا کردن نواحی که سرطان به آن‌جاها منتشر شده (متاستاز) کمک کنند.

ایتیریم ۹۰ (90y) پرتو بتا آزاد می‌کند که ۱ تا ۵ میلی‌متر در بافت نفوذ می‌کند. ۱۳۱ پرتو بتا و گاما آزاد می‌کند.

آنتی‌بادی‌های Chemolabeled هنوز توسط FDA برای درمان سرطان تأیید نشده‌اند. یکی از مهم‌ترین این آنتی‌بادی‌ها (SGN-35) یا brentuximab Vedotin است که به ماده‌ای به نام monomethyl auristalinE متصل بوده و آنتی‌ژن CD30 را هدف قرار می‌دهد. این آنتی‌بادی در درمان لنفومای هوچکینی مقاوم به درمان‌های دیگر مؤثر بوده است. در ایمونوتوکسین‌ها، آنتی‌بادی منوکلونال ممکن است به توکسین‌های باکتریایی مثل توکسین دیفتری، اگزوتوکسین پسدومونال (PE40) یا توکسین‌های گیاهی مثل ricinA یا ساپورین متصل شود. هنوز ایمونوتوکسینی برای درمان سرطان تأیید نشده است. Mylotarg یا gemtuzumag Ozogamicin برای مدتی جهت درمان AML تأیید شد ولی به علت این که

میولمای مقاوم به درمان‌های دیگر به کار می‌رود.

سانی تینیب (Sutent) مهارکننده گیرنده VEGF است و برای درمان سرطان پیشرفته کلیه و GIST به کار می‌رود. این دارو با اتصال به گیرنده و مهار آن باعث می‌شود که تومور نتواند عروق خونی زیادی برای رشد و انتشار خود بسازد.

پورته زوماب (Velcade) یک مهارکننده Proteasome است پروتئازوم کمپلکسی از آنزیم‌ها است که کمک به تخریب پروتئین‌هایی می‌کند که سلول آن‌ها لازم ندارد. بعضی از این پروتئین‌ها حاصله از شکسته شدن پروتئین‌های غیرضروری به تنظیم پروتئازوم مانع شکسته شدن پروتئین‌های غیرضروری و لذا تولید پروتئین‌های سودمند شده و در نتیجه باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. این دارو برای درمان مالتیپل

منابع

1. Burris HA. Phase II study of the antibody drug conjugated trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive breast cancer after prior HER2-directed Therapy. J Clin Oncol 2011; 29:398-405
2. Katzel JA. Recent advance of novel targeted therapy in non Small cell lung cancer. J Hematol Oncol 2009; 2(1): 2.
3. <http://WWW.chancer.org/TreatmentTreatmentandSideEffects/TreatmentTypes/Immun/Targeted>
4. ثمینی م. شریف‌زاده م. فارماکولوژی کاربردی. چاپ اول. تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۸۷: ۸۴۳-۸۴۰

