

## قاتلی که شفا بخش شد

محمد فرمهینی فراهانی<sup>۱</sup>، پرنیان فتحی<sup>۱</sup>  
۱. دانشجوی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

قرن ۱۹ نشانه‌هایی از قابلیت درمانی باکتری‌ها در درمان سرطان مشاهده گردید به طوری که در برخی بیماران سرطانی که دچار عفونت شده بودند، رشد تومور متوقف گردیده و یا اندازه آن تقلیل یافته بود، بدین ترتیب مطالعه ویروس درمانی از جنبه‌های مختلف به طور دقیق انجام گرفت.

قبل از کارآزمایی‌های بالینی مشاهدات امیدوارکننده‌ای صورت گرفت، در اوایل دهه ۱۹۵۰ نیز آزمایش‌هایی روی چند ویروس انجام گرفت که نتایج مناسبی در بسیاری از بیماران ایجاد کرده بود، اما این نتایج کوتاه مدت بوده و آسیب‌های ویروس در بدن بیمار قابل کنترل نبود. مقاله‌های علمی درباره ویروس درمانی در PubMed به سال ۱۹۶۰ برمی‌گردد، زمانی که

امروزه سرطان با آماری بالغ بر ۱۴ میلیون بیمار در سراسر جهان، از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان به‌شمار می‌آید.

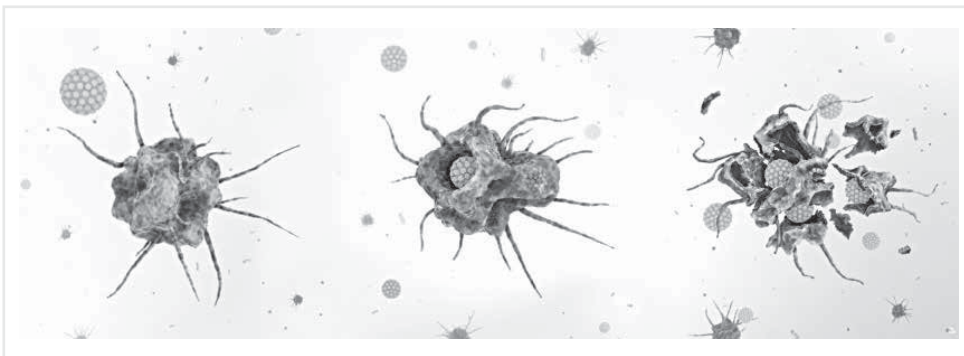
روش‌های درمانی که تاکنون برای آن استفاده شده شیمی درمانی، پرتودرمانی، ایمنی درمانی، جراحی و درمان هدفمند بوده است. در ادامه قصد آن می‌رود که از روش جدیدی برای درمان این بیماری که عوارض جانبی کمتری نسبت به روش‌های قبلی دارد، صحبت شود، این روش ویروس درمانی نام دارد که البته، مرحله کارآزمایی بالینی آن هم چنان در حال انجام است. ویروس درمانی در واقع، استفاده از ویروس‌هایی است که دست‌کاری ژنتیکی شده و قابلیت ایجاد توقف در رشد تومور یا تخریب آن را دارند. در اواخر

دسته ایمنی درمانی فعال قرار می‌گیرد. اولین ویروسی که برای درمان سرطان استفاده شد، Rigvir بود، این ویروس بدون دست‌کاری ژنتیکی در آزمایشگاه‌های جمهوری لتونی ایجاد گردید. مسیر ایجاد این ویروس شگفت‌انگیز است، پس از جنگ جهانی دوم، در هنگام ساخت واکسن فلج اطفال، از دستگاه گوارش کودکان سالم، ویروس‌ها جدا شدند تا بتوانند اثر واکسن را روی فلور طبیعی به دقت بررسی کنند. پس از آن، وقتی پروژه به پایان رسید، فریزرها پر از نمونه‌های ویروس‌ها بود که این ویروس‌ها بدنه اصلی بیش از ۷۰ ویروس را که روی سرطان‌ها آزمایش شدند، ساختند.

ویروس ECHO-7 انتخاب شده و روی سلول‌های سرطانی ملانوما به کار برده شد. بدین ترتیب Rigvir ساخته شد، که کاملاً طبیعی بوده و هیچ دست‌کاری ژنتیکی در آن صورت نگرفته بود. آزمایش‌های بالینی Rigvir در سال ۱۹۶۸ آغاز شد، ابتدا امنیت دارو مورد آزمایش قرار گرفت. بیشتر بیماران ثبت نام شده برای آزمایش در



مشاهدات قبل از کارآزمایی بالینی صورت گرفته بود و این تحقیق‌ها منجر به کشف Rigvir شد. چندین سال بعد انگیزه‌ها برای کار در زمینه ویروس درمانی مجدداً قوت گرفت و قریب به ۱۰۰ مرکز تحقیقاتی در دانشگاه‌ها و آزمایشگاه‌های معتبر دنیا مشغول به کارآزمایی بالینی شدند. آزمایش‌ها روی ویروس Herpes و فلج اطفال در زمینه سرطان‌های مغز، روده، پوست و پروستات صورت پذیرفت. به‌طور کلی، سه نوع ایمنی درمانی وجود دارند: فعال، انفعالی و غیرمستقیم. ویروس درمانی سرطان، در



نمی‌کند. در حقیقت، عفونت توسط ویروس‌های ECHO بدون علائم خاصی رخ می‌دهد.

امنیت و سلامت این دارو پیش از کسب مجوز برای بازاریابی آزمایش شد که حدود ۱۰۰۰ بیمار سرطانی در این مطالعه‌ها شرکت کردند، رایج‌ترین عارضه مشاهده شده در بین آن‌ها افزایش تدریجی دمای بدن و درد در ناحیه تومور بود.

ویروس ECHO-7 انتخاب شده و روی سلول‌های سرطانی ملانوما به کار برده شد. بدین ترتیب Rigvir ساخته شد که کاملاً طبیعی بوده و هیچ دست‌کاری ژنتیکی در آن صورت نگرفته بود. آزمایش‌های بالینی Rigvir در سال ۱۹۶۸ آغاز شد، ابتدا امنیت دارو مورد آزمایش قرار گرفت. بیشتر بیماران ثبت نام شده برای آزمایش در مرحله انتهایی سرطان بودند. سپس درجه تأثیر دارو مورد آزمایش قرار گرفت تا این که تعداد مراکزی که در آزمایش‌ها شرکت داشتند، افزایش یافت و این تحقیق‌ها در مراکز و کشورهای مختلف صورت گرفت.

قطع درمان با Rigvir به دلیل عوارض جانبی آن به ندرت مشاهده شد و امنیت آن فوق‌العاده قابل توجه بود.

ملانوما پنجمین سرطان رایج در بین مردان و هفتمین آن در بین زنان است، در آمریکا با این که تنها ۵ درصد از سرطان‌های پوست را تشکیل می‌دهد ولی بیشترین آمار مرگ و میر در اثر این نوع از سرطان پوست رخ می‌دهد.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) نیز ویروسی است که برای درمان ملانوما مورد مطالعه قرار گرفت، این دارو توسط شرکت Amgen تحت عنوان OncoVEXGM-CSF در سال ۲۰۱۱ ساخته

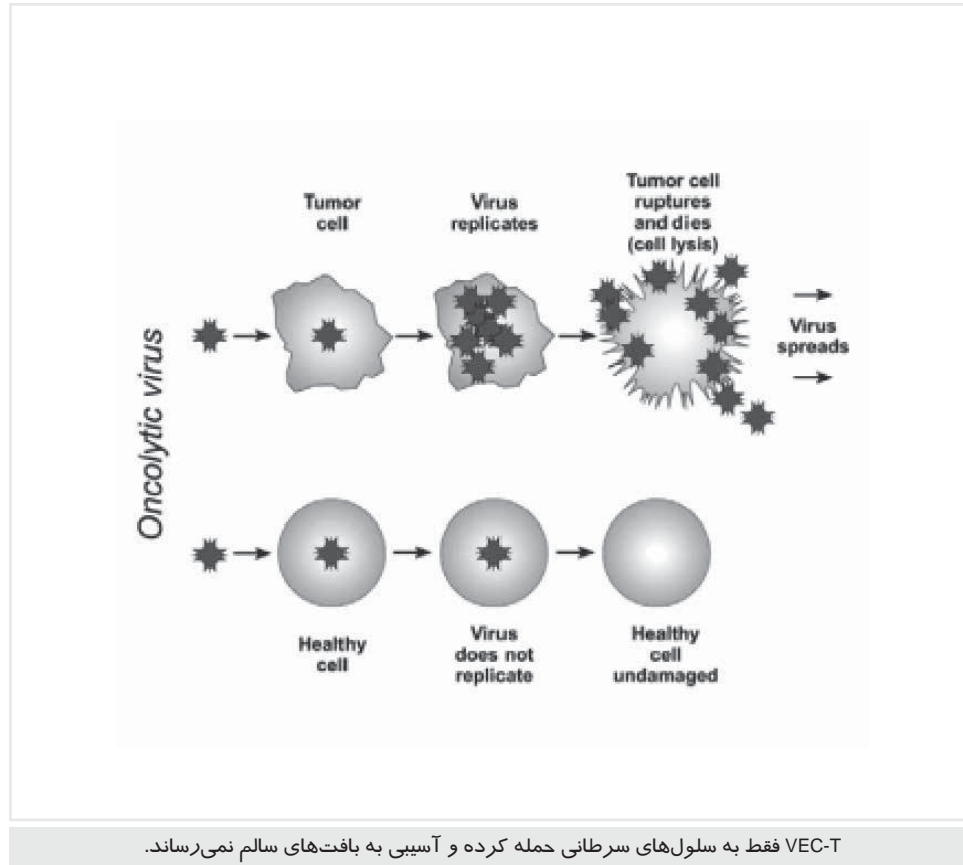
مرحله انتهایی سرطان بودند. سپس درجه تأثیر دارو مورد آزمایش قرار گرفت تا این که تعداد مراکزی که در آزمایش‌ها شرکت داشتند، افزایش یافت و این تحقیقات در مراکز و ملیت‌های مختلف صورت گرفت.

کاهش عوارض جانبی در درمان‌ها و امنیت آن‌ها همواره مورد توجه بوده، مشاهده شده که ویروس درمانی امنیت و بازدهی بسیار بالایی دارد به گونه‌ای که سلول‌های سرطانی را ۱۰،۰۰۰ مرتبه بیشتر از سلول‌های سالم برای حمله برمی‌گزینند. ویروس درمانی هم چون شیمی درمانی و پرتودرمانی سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهد اما مزیت‌های بسیاری بر آنان دارد.

ویروس درمانی بدون این که به بافت‌های سالم آسیبی وارد کند تنها به سلول‌های سرطانی حمله می‌نماید. ویروس درمانی از دو جهت تومورها را از بین می‌برد، به گونه‌ای که ویروس نه تنها در سلول‌های تومور تقسیم شده و آن‌ها را از درون تخریب می‌کند بلکه سیستم ایمنی فرد بیمار را نیز تحریک کرده، آن را فعال‌تر می‌کند.

در نهایت، Rigvir برای درمان ملانوما تأیید شد. برای به حداکثر رساندن تأثیر دارو، آزمایش‌های Rigvir روی نواحی مختلف انجام گرفت. امروزه این دارو در فهرست دارویی کشورهای مختلف در زمینه ملانوما وجود دارد. در حقیقت، ۷۵ درصد بیماران مبتلا به ملانوما این دارو را دریافت می‌کنند.

بارزترین عارضه جانبی که از این دارو انتظار می‌رود، بیماری‌زایی ویروس است اما این اتفاق هرگز در مورد Rigvir رخ نمی‌دهد، چرا که این ویروس به تنهایی هیچ بیماری‌ری در فرد ایجاد



زن‌هایی که سبب بیماری زایی این ویروس می‌شوند توسط مهندسی ژنتیک خارج شده و با ژن کدکننده مولکول granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) جایگزین گردید، بدین ترتیب نه تنها ویروس به سلول‌ها و بافت‌های زنده آسیب نمی‌رساند و فقط به تومورها حمله می‌کند، بلکه با تولید مولکول GM-CSF سیستم ایمنی بدن بیمار را برای حمله به تومور فعال‌تر می‌کند.

شد. در اکتبر سال ۲۰۱۵، T-VEC به عنوان اولین ویروس دست‌کاری شده برای ایمنی درمانی ضایعه‌های پوستی و غدد لنفاوی حاصل از ملانوما توسط FDA تایید شد. T-VEC فرم تغییر یافته ویروس Herpes Simplex 1 است که نه تنها در سلول‌های تومور تقسیم شده و آن‌ها را از درون تخریب می‌کند بلکه سیستم ایمنی فرد بیمار را نیز تحریک کرده، آن را فعال‌تر می‌کند.

## منابع

1. Andtbacka RH, Ross M, Puzanov I, Milhem M. Patterns of Clinical Response with Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in Patients with Melanoma Treated in the OPTiM Phase III Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(13): 4169 - 4177.
2. Agrawala SS. The Role of Intralesional Therapies in Melanoma. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30(5): 436 - 441.
3. Ancuceanu R, Neagu M. Immune based therapy for melanoma. *Indian J Med Res* 2016; 143: 135-144.
4. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK. Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016; 14(4): 450 - 473.
5. Pol J, Kroemer G, Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology* 2015; 5(1): e1115041.
6. Liskay G. Clinical studies and accepted therapies of advanced melanoma. *Magy Onkol* 2016; 60(1): 11 - 15.
7. Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22(5):1048-1054.
8. Grimaldi AM, Marincola FM, Ascierto PA. Single versus combination immunotherapy drug treatment in melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16(4): 433 - 441.
9. David Killock. T-VEC oncolytic viral therapy shows promise in melanoma. *Nature Rev Clin Oncol* 2015; 12: 438.
10. Ledford H. Cancer-fighting viruses win approval. *Nature* 2015; 526: 622 - 663.

اگر ملانوما به سایر بخش‌های بدن نیز انتشار یابد ( Stage IV ), ملانومای متاستاتیک ( metastatic melanoma ) نام می‌گیرد، در چنین مواردی فرآیند درمان متفاوت بوده و تحت تأثیر عوامل مختلفی هم چون سن، وضعیت عمومی سلامت فرد، موقعیت تومورها و سرعت انتشار آن‌ها می‌باشد. ترکیب ویروس درمانی با یکی از ایمنی درمانی‌ها که طی کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۱۴ انجام گرفت، تأثیرات بیشتری را نشان داد و ثابت شد که از ایمنی درمانی به تنهایی مؤثرتر خواهد بود. امروزه محققان به دنبال ارتقای ویروس درمانی هستند به گونه‌ای که بتوان ویروس را به صورت سیستمی در بدن به تومور رساند تا بتوان تومورهایی را که در مکان‌های غیر قابل دسترس برای جراحی هستند و یا تومورهای metastasized را نیز هدف قرار دهند، اما این فرآیند نیازمند روشی است که از پاسخ دادن سیستم ایمنی و حمله آن به ویروس پیش از رسیدن به تومور جلوگیری کند. اگر این ویروس‌ها را بتوان به جای تزریق مستقیم به تومور از طریق جریان خون منتقل نمود، طیف وسیع‌تری از سرطان‌ها را در بر خواهند گرفت، هم‌چنین امید است در این کارآزمایی بالینی‌ها به ویروس‌های دیگری نیز برای درمان سرطان‌های مختلف دست پیدا کنند.