

گاز و ترمز دستگاہ ایمنی بدن

اشاره

جایزه نوبل پزشکی سال ۲۰۱۸ به‌طور مشترک به «جیمز پی آلیسون» و «تاسو کو هونجو» برای کشف روش درمانی نوینی در مبارزه با سرطان اهدا شد. آنچه در پی می‌آید، شرح اهمیت کارهای این دو دانشمند است.

کلیدواژه‌ها: سرطان، دستگاہ ایمنی، سلول‌های ۴-CTLA-T.

ترجمه: محمدعلی ابوعلی

که چه موقع ترمز دستگاہ ایمنی ما را رها کند تا این دستگاہ به تومورها حمله کند. او سپس این مفهوم را به روشی نوین برای درمان سرطان تبدیل کرد. تاسو کو هونجو^۱ نیز هم‌زمان، پروتئینی را در سلول‌های ایمنی کشف و بعد از بررسی‌های دقیق عملکرد آن، سرانجام آشکار کرد که این پروتئین نیز به‌عنوان ترمز عمل می‌کند، اما با سازوکاری متفاوت. روش درمانی مبتنی بر اکتشاف او نیز در مبارزه با سرطان بسیار موثر است. آلیسون و هونجو نشان دادند که چه راهبردهای

نقش دستگاہ ایمنی

سرطان یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های سلامت انسان است که در هر سال میلیون‌ها نفر را می‌کشد. سال گذشته برندگان جایزه نوبل پزشکی با تحریک توانایی ذاتی دستگاہ ایمنی بدن برای حمله به سلول‌های توموری، بنیادی کاملاً جدید برای درمان سرطان پی‌ریزی کردند.

«جیمز پی آلیسون^۱» پروتئینی شناخته‌شده را که به‌عنوان ترمز دستگاہ ایمنی بدن عمل می‌کند، بررسی کرد و دریافت که این پروتئین می‌تواند تشخیص بدهد



مختلفی برای مهار ترمزهای دستگاه ایمنی در درمان سرطان مؤثرند. اکتشافات اصلی این دو، نقطه عطفی در مبارزه با سرطان است.

آیا می‌توان از دستگاه دفاعی بدن برای درمان سرطان استفاده کرد؟

سرطان شامل بیماری‌های بسیار مختلفی است که وجه مشترک همه آن‌ها تقسیم و تکثیر کنترل‌نشده سلول‌های غیرعادی و انتشار آن‌ها به اندام‌ها و بافت‌های سالم بدن است. برخی از روش‌های درمانی که اکنون برای درمان سرطان به کار می‌روند، شامل جراحی و پرتودرمانی و دیگر راهبردهای درمانی است که تعدادی از آن‌ها تاکنون جایزه نوبل دریافت کرده‌اند؛ از جمله روش‌های درمان هورمونی برای سرطان پروستات (Huggins, 1966)، شیمی‌درمانی (Elion and Hitchins, 1988)، و پیوند مغز استخوان برای درمان لوسمی (Thomas, 1990). با این حال، درمان سرطان‌های پیشرفته بسیار دشوار است و راهبردهای درمانی نوینی مورد نیازند.

در اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم، این مفهوم پدیدار شد که فعال‌سازی دستگاه ایمنی ممکن است در حمله به سلول‌های سرطانی مؤثر باشد. تلاش‌هایی برای آلوده کردن بیماران با باکتری‌ها، به‌منظور فعال کردن دستگاه ایمنی انجام شد؛ اگرچه این تلاش‌ها اثرهای ناچیزی داشتند، اما امروزه برای درمان سرطان مثانه از همین راهبرد استفاده می‌شود. در نتیجه، نیاز به دانش بیشتر در این زمینه وجود داشت. بسیاری از دانشمندان شروع به تحقیقات بنیادی کردند و برای کنترل ایمنی سازوکارهایی پیشنهاد دادند. آنان همچنین نشان دادند که چگونه دستگاه ایمنی می‌تواند سلول‌های سرطانی را تشخیص دهد. علی‌رغم پیشرفت‌های علمی قابل‌ملاحظه، تلاش برای توسعه راهبردهای نوین قابل‌تعمیم در برابر سرطان بسیار دشوار بود.

گاز و ترمز دستگاه ایمنی بدن

ویژگی اساسی دستگاه ایمنی بدن ما، توانایی تشخیص «خودی» از «غیرخودی» است. بدن ما می‌تواند باکتری‌ها، ویروس‌ها و دیگر مواد خارجی را شناسایی کند و آن‌ها را مورد حمله و حذف قرار دهد. سلول‌های T بازیکنان اصلی این نوع



جیمز پی. آلیسون جیمز پی آلیسون در سال ۱۹۴۸ در ایالت تگزاس به دنیا آمد. او در سال ۱۹۷۳ دکترای خود را از دانشگاه تگزاس واقع در آستین دریافت کرد و از سال ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۷ در کلینیک اسکریپس و بنیاد تحقیقات لاجولا در کالیفرنیا دوره پسداکتی خود را به پایان رساند. او از سال ۱۹۷۷ تا ۱۹۸۴ عضو هیئت‌علمی مرکز سیستمی سرطان تگزاس، اسمیتویل ۵ بود؛ از سال ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۴ در دانشگاه کالیفرنیا، برکلی و از سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۲ در مرکز سرطان سلون کترینگ، نیویورک به‌کار مشغول بود. او از ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۲ در موسسه پزشکی هاروارد هیوز مشغول تحقیق بود و از سال ۲۰۱۲ استاد مرکز سرطان‌شناسی اندرسون، هیوستون، تگزاس وابسته به مؤسسه پارکر برای سرطان پستان است.



تاسوکو هونجو در سال ۱۹۴۲ در کیوتو ژاپن به دنیا آمد؛ در سال ۱۹۶۶ از دانشکده پزشکی فارغ‌التحصیل شد و از سال ۱۹۷۱ تا ۱۹۷۴ در مؤسسه کارنگی آمریکا در واشنگتن، بالتیمور و مؤسسه ملی سلامت مرلند به کارهای پژوهشی مشغول بود. او دکترای خود را در سال ۱۹۷۵ از دانشگاه کیوتو دریافت کرد، از سال ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۹ عضو دانشگاه توکیو و از سال ۱۹۷۹ تا ۱۹۸۴ عضو دانشگاه اوساکا بود. او از سال ۱۹۸۴ استاد دانشگاه کیوتو و از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۰ و نیز از ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۴ رییس دانشگاه کیوتو بوده است.

«جیمز پی
آلیسون»
پروتئینی
شناخته‌شده

را که به عنوان
ترمز دستگاه

ایمنی بدن
عمل می‌کند،

بررسی کرد
و دریافت که

این پروتئین
می‌تواند

تشخیص
بدهد که چه

موقع ترمز
دستگاه ایمنی

ما را رها کند
تا به تومورها

حمله کند

می‌کند. سایر تیم‌های تحقیقی از این سازوکار به‌عنوان هدف در درمان بیماری خودایمنی استفاده کردند. اما آلیسون نظر کاملاً متفاوتی داشت. او قبلاً پادتنی که می‌توانست به CTLA-4 متصل شود و عملکرد آن را متوقف کند تولید کرده بود. او به بررسی این مسئله پرداخت که آیا متوقف کردن CTLA-4 می‌تواند ترمز سلول‌های T را رها کند تا دستگاه ایمنی به سلول‌های سرطانی حمله کند. آلیسون و همکاران اولین آزمایش خود را در پایان سال ۱۹۹۴ انجام دادند و نتایج غافلگیرانه آن را در تعطیلات کریسمس تکرار کردند. نتایج حیرت‌انگیز بود. موش‌هایی که سرطان داشتند، با تیمار با پادتنی که ترمز را مهار و فعالیت ضد توموری را آغاز می‌کند، درمان شدند. آلیسون با وجود علاقه اندکی که صنعت داروسازی به یافته‌های او نشان می‌داد، به تلاش‌های پی‌گیرانه خود برای توسعه این راهبرد در درمان انسان‌ها ادامه داد. خیلی زود نتایج نویددهنده‌ای از چند گروه پژوهشی نمایان شد. در سال ۲۰۱۰ یک بررسی بالینی مهم، اثرهای قابل توجهی در بیماران مبتلا به ملانوما پیشرفته را نشان داد. بقایای سرطان در چند بیمار سرطانی ناپدید شد. چنین نتایج قابل ملاحظه‌ای پیش از این در این گروه بیماران دیده نشده بود.

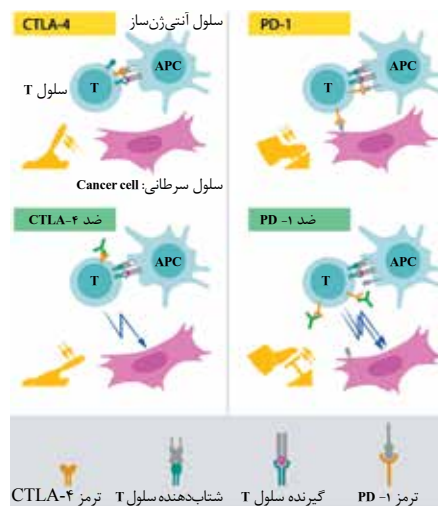
کشف PD-1 و اهمیت آن در درمان سرطان

در سال ۱۹۹۲، چند سال پیش از کشف آلیسون، تاسوکو هونجو پروتئین PD-1 را که در سطح سلول‌های T بیان می‌شود، کشف کرد. او که مصمم بود نقش آن را تعیین کند، طی سال‌ها در آزمایشگاه خود در دانشگاه کیوتو، با دقت زیاد مجموعه‌ای از آزمایش‌های ظریف را در این باره انجام داد. نتایج نشان داد که پروتئین PD-1 نیز مانند CTLA-4 ترمز سلول‌های T است؛ اما با سازوکاری متفاوت عمل می‌کند. در آزمایش‌هایی که روی جانوران انجام شده، نشان داده شده است که همانند کارهای هونجو و همکاران، متوقف کردن PD-1 راهبردی امیدبخش در مبارزه با سرطان است. این روش مسیر استفاده از PD-1

دفاع‌اند. نشان داده شده است که سلول‌های T گیرنده‌هایی دارند که به غیرخودی‌ها متصل می‌شوند و دستگاه ایمنی را تحریک می‌کنند تا در دفاع شرکت کند؛ اما برای تکمیل واکنش‌های ایمنی به پروتئین دیگری به‌عنوان شتاب‌دهنده نیز نیاز است. دانشمندان بسیاری در این مورد تحقیق کرده‌اند و پروتئین‌های دیگری شناسایی کردند که به‌عنوان ترمز سلول‌های T عمل می‌کنند و مانع فعال‌سازی ایمنی بدن می‌شوند. این تعادل ظریف بین شتاب‌دهنده‌ها و ترمزها برای کنترل ایمنی ضروری است و سبب می‌شود که فعال‌سازی بیش از حد دستگاه ایمنی که معمولاً درگیر مبارزه با میکروارگانیسم‌هاست، دست به تخریب بافت‌های سالم بدن نزند.

اصل نوین ایمنی درمانی

جیمز پی آلیسون در دهه ۱۹۹۰، در آزمایشگاه خود در دانشگاه کالیفرنیا، برکلی، پروتئین CTLA-4 را در سلول‌های سفید خون مورد مطالعه قرار داد. او یکی از چند دانشمندی بود که مشاهده کردند CTLA-4 به‌عنوان ترمز سلول‌های T عمل



بالا، سمت چپ: گیرنده‌های سلول‌های T به ساختارهایی که روی سلول‌های «غیرخودی» وجود دارند، متصل می‌شوند. پروتئینی که به‌عنوان شتاب‌دهنده سلول‌های T عمل می‌کند، نیز برای فعال‌سازی سلول‌های T لازم است. CTLA-4 ترمز سلول‌های T است و از شتاب‌دهی جلوگیری می‌کند. پایین، سمت چپ: پادتن‌های ضد CTLA-4 (سبز) عملکرد ترمز را برای فعال‌سازی سلول‌های T متوقف می‌کنند و به سلول‌های سرطانی حمله‌ور می‌شوند. بالا راست: PD-1 نوعی دیگر ترمز سلول‌های T است که از فعال شدن سلول‌های T جلوگیری می‌کند. پایین راست: پادتن‌های ضد PD-1 از عملکرد ترمزی که باعث فعال شدن سلول‌های T می‌شود، جلوگیری می‌کنند و به‌طور بسیار مؤثری به سلول‌های سرطانی حمله می‌کنند.

بیش از ۱۰۰ سال است که دانشمندان تلاش کرده‌اند تا دستگاه ایمنی را برای مبارزه با سرطان به کار گیرند. تا زمان یافته‌های این دو برندهٔ جایزهٔ نوبل، پیشرفت در توسعهٔ بالینی نسبتاً کم بود. درمان ایستگاه‌های بازرسی در حال حاضر انقلابی در درمان سرطان بوده و اساساً نحوهٔ مدیریت سرطان را تغییر داده‌است.

را به عنوان هدف در درمان بیماران هموار کرد. در سال ۲۰۱۲، یک بررسی کلیدی اثربخش آن را در درمان انواع مختلف سرطان نشان داد. نتایج بسیار چشمگیر بود و منجر به بهبود طولانی‌مدت و درمان چندین بیمار دارای سرطان متاستازی شد که قبلاً اساساً غیرقابل درمان به شمار می‌رفتند.

ایستگاه‌های بررسی ایمنی برای درمان سرطان، امروز و فردا

بعد از مطالعات اولیه‌ای که اثرهای متوقف‌کنندهٔ CTLA-۴ و PD-۱ را نشان دادند، توسعهٔ پژوهش‌های بالینی چشمگیر بوده است. اکنون می‌دانیم که درمانی که اغلب به‌عنوان «درمان ایستگاه ایمنی» از آن یاد می‌کنند، اساساً نتیجه را برای برخی از بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته تغییر داده است. در این روش نیز همانند دیگر درمان‌های سرطان، اثرهای جانبی مضر نیز دیده می‌شود که ممکن است جدی و حتی خطر مرگ در پی داشته باشند. این خطرناکی ناشی از واکنش ایمنی بیش‌فعال‌اند که منجر به واکنش‌های خودایمنی می‌شوند، اما معمولاً قابل کنترل‌اند. تحقیقات روی سازوکارهای عملی این روش برای بهبود روش‌های درمانی و کاهش اثرات جانبی متمرکز است.

از بین دو راهبرد درمانی، به‌نظر می‌رسد ایستگاه درمانی در برابر PD-۱ نتایج مثبتی در انواع مختلفی از سرطان‌ها، مانند سرطان ریه، سرطان کلیه، لنفوما و ملانوما دارد. مطالعات بالینی جدید نشان می‌دهند که حتی از روش درمانی ترکیبی که هر دو CTLA-۴ و PD-۱ را هدف قرار می‌دهد، مانند بیماران مبتلا به سرطان پوست مؤثرتر است. بنابراین، آلیسون و هونجو به تلاش‌های خود برای ترکیب راهبردهای مختلف برای آزاد کردن ترمزهای دستگاه ایمنی با هدف حذف مؤثرتر سلول‌های تومور کمک کردند. در حال حاضر تعداد زیادی از آزمایش‌ها در برابر انواع سرطان‌ها در جریان است و پروتئین‌های ایستگاه بازرسی جدید به‌عنوان هدف مورد آزمایش قرار می‌گیرند.

پی‌نوشت‌ها

1. James P. Allison 2. Tasuku Honjo
3. Scripps 4. La Jolla 5. Smithville
6. Sloan-Kettering 7. Howard Hughes Medical Institute

منابع

1. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
2. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, *11*(11), 3887–3895.
3. Leach, D. R., Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1996). Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, *271*(5256), 1734–1736.
4. Kwon, E. D., Hurwitz, A. A., Foster, B. A., Madias, C., Feldhaus, A. L., Greenberg, N. M., Burg, M.B. & Allison, J.P. (1997). Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, *94*(15), 8099–8103.
5. Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N., & Honjo, T. (1999). Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*, *11*, 141–151.
6. Freeman, G.J., Long, A.J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., Fitz, L.J., Malenkovich, N., Okazaki, T., Byrne, M.C., Horton, H.F., Fouser, L., Carter, L., Ling, V., Bowman, M.R., Carreno, B.M., Collins, M., Wood, C.R. & Honjo, T. (2000). Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*, *192*(7), 1027–1034.
7. Hodi, F.S., Mihm, M.C., Soiffer, R.J., Haluska, F.G., Butler, M., Seiden, M.V., Davis, T., Henry-Spires, R., MacRae, S., Willman, A., Padera, R., Jaklitsch, M.T., Shankar, S., Chen, T.C., Korman, A., Allison, J.P. & Dranoff, G. (2003). Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, *100*(8), 4712–4717.
8. Iwai, Y., Terawaki, S., & Honjo, T. (2005). PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol*, *17*(2), 133–144.