CAR T- cellها: درمانی هدف‌مند در سرطان

محمدرضا نوری دلویی[1]* ، نازنین رحیمی راد[2]، سعیده کاوسی[2]

۱ استاد، دکترای ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
2 کارشناس‌ارشد ژنتیک مولکولی

تاریخ دریافت: ۹۶/۷/۲۵
تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۸/۲۰

چکیده

اهداف با توسعه و پیشرفت روزافزون در زمینهٔ ایمنی‌درمانی تومورها، امروزه توجه خاصی به درمان‌های ایمنی انواع سرطان‌ها معطوف شده است. درمان‌های بر پایهٔ گیرنده‌های کایمری آنتی‌ژن‌ها (CARs)، یکی از انواع درمان‌های مبتنی بر سلول‌های Tی تغییریافته به‌شمار می‌رود که به‌صورت هدف‌مند تنها روی سلول‌های توموری فرد و نه سلول‌های طبیعی اثر می‌گذارد.

مواد و روش‌ها پژوهش‌ها در دهه‌های اخیر حاکی از این است که درمان‌های بر پایهٔ CAR T-cellها انقلابی را در حوزهٔ درمان انواع سرطان‌ها به‌وجود آورده است و دستاوردهای ارزش‌مندی را در درمان بدخیمی‌های خونی مانند لوسمی‌ها و لنفوماها و تومورهای جامد مشتمل بر نوروبلاستوما و گلیوبلاستوما به‌ارمغان آورده است.

یافته‌ها در مقالهٔ پیش‌رو، پس از نگاهی اجمالی به ساختار و کارکرد CAR T- cellها، برخی آنتی‌ژن‌های بیان‌شونده در سطح سلول‌های توموری و CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ آن‌ها بررسی شده است. در ادامه، چندین نمونه از درمان‌های موفق با کمک این فناوری ارائه و سرانجام، در مورد امنیت این روش‌های درمانی و چالش‌ها و افق‌های پیش رو بحث شده است.

کلیدواژه‌ها:
ایمنی‌درمانی سرطان، درمان‌های هدف‌مند، گیرندهٔ آنتی‌ژنی کایمری (CAR)، CAR T- cellها.

درمان‌های بر پایهٔ CAR T- cellها: تغییر شیوهٔ درمان سرطان‌ها

سال‌ها، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی اصلی‌ترین روش‌های درمان بدون جراحی در سرطان‌ها به‌شمار می‌آمد. با وجود این، بسیاری از سرطان‌ها پس از اتمام دورهٔ مرسوم درمانی دوباره عود می‌کرد و شماری دیگر پس از طی دوره‌های درازمدت، نسبت به این درمان‌ها مقاوم می‌شد. برخلاف توسعهٔ روش‌های درمانی جدید، مانند استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مولکول‌های مهارکنندهٔ کوچک، هنوز میزان پاسخگویی به این

* نویسندهٔ مسئول: محمدرضا نوری دلویی
نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده‌ی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۳۰۰۵،۶۶۴۹۱۰۹۰، **دورنگار:**
رایانه: nooridaloii@sina.tums.ac.ir
شناسه ORCID: 0000-0002-9044-9842

مجلهٔ علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۵، شمارهٔ ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۷، ص 1-11.
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

درمان‌ها در میان بیماران متفاوت است و نرخ بالای عود دوباره و پیش‌آگهی ضعیف، همچنان از چالش‌های پیش‌رو به‌شمار می‌آید. در رابطه با سرطان‌های پایدار، همراه با عود دوبارهٔ بدخیمی، از موارد بسیار اندک که بگذریم، تاکنون درمانی وجود ندارد که قادر به ازبین‌بردن کامل سلول‌های بدخیم باشد. این امر ضرورت دستیابی به روش‌هایی با کارایی بهتر را بر پژوهشگران حوزهٔ سرطان آشکار می‌کند. بر اساس شواهد در دسترس، نقش آشکار سیستم ایمنی و لنفوسیت‌ها در کنترل و ازبین‌بردن سرطان قابل‌توجه است. به‌همین دلیل،امروزه هدف بسیاری از روش‌های درمانی بالینی، دست‌ورزی‌های سیستم ایمنی و ارتقای آن است [۱-۳].

توسعه و پیشرفت گیرنده‌های کایمری آنتی‌ژن‌ها (Chimeric Antigen Receptors: CARs) به انقلابی در درمان‌های ایمنی بر پایهٔ سلول‌های T در مورد برخی سرطان‌ها منجر شده است. گیرنده‌های سلول T(TCR) تغییریافته در روش‌های درمانی بر پایهٔ ایمنی کاربردهای فراوانی دارد، اگرچه توانایی آن‌ها در شناسایی آنتی‌ژن‌های هدف محدود و نیازمند مجموعهٔ سازگاری بافتی اصلی (Major Histocompatibility Complex: MHC) در عرضهٔ آنتی‌ژن‌هاست. از سوی دیگر، CARها قادر به شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها بدون نیاز به MHCهاست، بنابراین نسبت به TCRها به توسعهٔ بیشتر حوزهٔ درمان بالینی مبتلایان منجر خواهد شد. CARها متشکل از ناحیهٔ شناساگر آنتی‌ژن از قطعهٔ متغیر تک‌زنجیرهٔ آنتی‌بادی (single chain variable fragment: scfv) است که با زنجیره‌های پیام‌رسانی از مجموعهٔ TCR ادغام شده است. به‌طور اختصاصی، می‌توان گفت که ساختار پایهٔ CARها شامل ناحیهٔ برون‌سلولی از scfv مرتبط با ناحیهٔ لولامانند است که به انعطاف‌پذیری آن منجر می‌شود. این ساختار با نواحی غشایی سلول و مهم‌تر از آن، با بخش‌هایی از مسیر پیام‌رسانی درون سلولی ارتباط برقرار می‌کند. این ارتباط موجب تغییر در کارکرد، پایداری و توانایی خود CARها نیز می‌شود.

توانایی CAR در شناسایی آنتی‌ژن‌ها بدون نیاز به مجموعهٔ MHC این مزیت را فراهم می‌کند که دیگر نیازی به تطابق آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (Human Leukocyte Antigen: HLA) بین فرد دهنده و گیرنده نیست. نخستین نسل از CARها متشکل از زنجیرهٔ منفرد درون سلولی با عنوان CD3 بود. از آنجا که در TCRهای طبیعی، مجموعهٔ آنتی‌ژن-MHC به تحریک لنفوسیت T منجر می‌شود، در طراحی نسل‌های بعدی از CARها، زنجیره‌های پیام‌رسان درون‌سلولی دوم و سوم نیز اضافه شد که به بهبود فعالیت، پایداری و توانایی CARهای نسل دوم و سوم انجامد [۴].

پژوهشگران، در شرایط آزمایشگاهی سلول‌های T را تکثیرکردند و به‌مدت ۵۶ روز به‌همراه تحریک هم‌زمان، میزان سلول‌های کمتر تمایزیافته و دارای قدرت بالای تقسیم کاهش یافت. سرانجام به نسل کارکردی و پایداری از سلول‌های Tی تغییریافته دست‌یافتند (شکل ۱). همهٔ شواهد بالینی به‌دست‌آمده از مطالعات شکل‌گرفته به ایجاد نسل دوم سلول‌های Tی بیان‌کنندهٔ پروتئین CAR منجر شد.

یکی از این موفقیت‌های چشمگیر، استفاده از نسل دوم CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ CD19 بود که روش‌های درمانی بر پایهٔ آن به‌خوبی بر علیه بیماری‌های خونی کارایی نشان داد. با توجه به فعالیت موفقیت آمیز CAR T- cellها، به‌نظر می‌رسد می‌توان از آن‌ها به‌عنوان یکی از اساسی‌ترین روش‌های درمانی بر علیه بدخیمی‌های عودکننده و مرتبط با سلول‌های β و بسط این روش‌ها در درمان سایر سرطان‌ها از جمله تومورهای جامد بهره گرفت. مطالعات مرتبط با مولکول‌های نوین درمانی و روش‌های درمانی بر پایهٔ ایمنی سلولی، بستری مناسب برای پیشرفت‌های آتی در حوزهٔ لنفوسیت‌های Tی درمانی در ارتقای طراحی پروتئین‌های CAR کارامدتر، بهینه‌سازی تولید سلول‌های Tی ویژه و ارتباط وضعیت پیشین بیمار و درمان‌های نوین فراهم آورده است [۵].

شکل ۱. ساخت و انتقال CAR T- cellها در روش‌های درمانی. خون محیطی بیماران مبتلا حاوی سلول‌های تک‌هسته‌ای (PBMCs) است. این سلول‌ها از فرد بیمار یا دهندهٔ سلول‌های T استخراج می‌شود. سپس، سلول‌های T جداسازی و فعال‌شده در حضور دانه‌های مغناطیسی با آنتی‌بادی‌های CD28, CD3 کونژوگه می‌شود و بلافاصله با ترانسداکت‌شدن ویروس‌های بیان‌کنندهٔ پروتئین CAR دست‌ورزی‌های ژنتیکی مورد نظر انجام می‌گیرد. سلول Tی فعال‌شده به‌مدت حدود ۱۰ تا ۱۴ روز در شرایط آزمایشگاهی تکثیر داده می‌شود تا به میزان دلخواه برای اهداف درمانی برسد. سپس، دانه‌های مغناطیسی حذف می‌شود و از این CAR T- cellها برای انتقال به بدن بیمار یا فریزکردن برای مصارف آینده بهره می‌برند. معمولاً بیماران پیش از دریافت درمان‌های بر پایهٔ CAR T- cellها یک دوره شیمی درمانی را پشت سر می‌گذارند.

آنتی‌ژن‌های ویژهٔ تومور/ آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور در درمان‌های بر پایهٔ CAR T-cellها

انواع متفاوتی از CARها دارای قابلیت هدف‌گیری دسته‌ای متنوع از آنتی‌ژن‌های ویژهٔ تومور/ آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (Tumor-specific Antigens/Tumor-associated Antigens: TSAs/TAAs) است. این CAR T-cellها در واقع کارکرد قابل‌توجهی دارند، چه در شرایط آزمایشگاهی و چه در شرایط غیرآزمایشگاهی بر علیه سلول‌های توموری، شامل هدف‌گیری آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های توموری در بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد. به‌طور معمول، آنتی‌ژن‌های شناسایی‌شده با CARها لازم است روی سطح سلول‌های سرطانی مورد نظر بیان شود؛ رخدادی که البته یکی از معایب بزرگ این روش به‌شمار می‌آید، اگرچه در برخی پژوهش‌های اخیر مشخص شده است که انواع مشخصی که آنتی‌ژن‌های بیان‌شوندهٔ درون سلول‌های توموری نیز ممکن است با انواع ویژه‌ای از CARها با عنوان (T cell receptor-mimic antibody: TCRm) شناسایی شود که از آنتی‌بادی مونوکلونال ESK1 TCRm به‌دست آمده است.

به‌علاوه، فرایند رگزایی در تومور نیز هدف بالقوهٔ مناسبی در درمان‌های بر پایهٔ CAR T-cell محسوب می‌شود. استفادهٔ بهینه از هر یک از این روش‌ها قادر به ایجاد تأثیر شگرفی در درمان انواع سرطان‌هاست [۶].

نمونه‌هایی از آنتی‌ژن‌های بیان‌شونده در سطح سلول‌های بدخیم خونی

در انواع آزمون‌های بالینی، CD19 یکی از آنتی‌ژن‌های مهم تومور در انواع سرطان‌های خون و به‌طور گسترده مورد توجه است. CD19 آنتی‌ژن ایده‌آلی برای هدف قراردادن بدخیمی‌های خونی مرتبط با سلول‌های B به‌شمار می‌رود. این امر ریشه در بیان بالا و یکپارچهٔ آن بر سطح سلول‌های لنفوسیت B دارد. در سال ۲۰۱۴، کوچندرفر و همکاران برای نخستین‌بار درمانی موفق از نوعی لنفومای سلول‌های B را با عنوان لنفومای سلول B بزرگ پراکنده (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) گزارش دادند که از توانایی و اطمینان بالایی در درمان بدخیمی‌های خونی مرتبط با سلول‌های B همراه با شیمی‌درمانی برخوردار بود. در این گزارش از میان ۱۵ فرد مبتلا، ۸ مورد به‌طور کامل تحت درمان قرار گرفتند و درمان شدند. در همان سال، در مطالعهٔ دیگری با همین راهبرد، از میان ۳۰ کودک مبتلا به سرطان لوکمی لنفوبلاستیک حاد همراه با دوره‌های عودکننده، ۲۷ مورد بهبودی کامل یافتند. بدین ترتیب، با استفاده از درمان با CAR T-cellهای هدف گیرندهٔ آنتی‌ژن CD19، پژوهشگران توانستند بر محدودیت‌های حاصل از روش‌های قدیمی فائق آیند و بهبود را در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های عودکننده تحریک و این روش را پشتیبانی قوی برای پیشرفت‌های بعدی پایه‌گذاری کنند [۷].

CD20

CD20 فسفوپروتئین گلیکوزیلهٔ فعال‌شده است که در سطح لنفوسیت‌های B بیان می‌شود. تیل و همکاران در سال ۲۰۱۷، آزمون‌های بالینی ویژه‌ای را طرح‌ریزی کردند تا به‌واسطهٔ آن میزان تأثیر نسل سوم CAR T-cellهایی را بررسی کنند که به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌های CD20 را در بیماران مبتلا به انواع لنفوماهای مرتبط به لنفوسیت‌های B هدف قرارمی‌دهند. روند درمان به‌خوبی در بیماران اجرا شد و نتایج بالینی به‌دست‌آمده بسیار امیدبخش بود. نکتهٔ شایان توجه این است که برای میزان غلظت آنتی‌ژن حد آستانه‌ای وجود دارد. این آستانه برای کارکرد مناسب این درمان مورد نیاز است، اگرچه ممکن است در بدخیم‌ترشدن بیماری در مبتلایان اثری نداشته باشد [۸].

CD30

CD30 عضوی از اَبَرخانوادهٔ گیرندهٔ TNF (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily) است. طیف گسترده‌ای از سلول‌های بدخیم در لنفوماهای هوجکین (Hodgkin's lymphoma: HL) و غیرهوجکین (Non-

Hodgkin's lymphoma: NHL) بـه‌طـور اختصاصـی توانـایی بیان CD30 را دارد که می‌توان از آن به‌منزلـهٔ آنتـی‌ژن هـدف استفاده کرد. لنفوسیت‌ها سلول‌های بنیادی خـونی و اجـدادی آن‌هـا (Hematopoietic Stem Cells and Progenitor Cells: HSPCs) تنها پس از فعال‌شدن، CD30 را در سطح خود بیـان می‌کند. به‌همین دلیـل، بـر اسـاس مطالعـات در سـال ۲۰۱۶، مشخص شد که درمان‌های بر پایهٔ CAR-T cellها که آنتی‌ژن CD30 مشـتق شـده از HRS3scfv را هـدف مـی‌گیـرد، روش درمانی بسیار خوبی در درمان بدخیمی‌های $CD30^+$ است کـه لنفوسیت‌های سالم و HSPCs‌ها را نیز هدف نمی‌گیرد [۹].

CD33

CD33 آنتـی‌ژن تمـایزی میلوئیـدی (Myeloid cell surface antigen) است که روی سلول‌های بنیـادی خـونی یـا درون سیستم هماتوپوئتیکی بیان نمی‌شود، بلکه می‌توان آن را در سـطح لنفوسـیت‌هـای Bی طبیعـی، لنفوسـیت‌هـای Tی فعال‌شده و سلول‌هـای کشـندهٔ طبیعـی (NK cells) مشـاهده کرد و به‌عنوان هدف درمانی در مبتلایان به لوکمی میلوئیـدی حـاد (AML: Acute Myeloid Leukemia) از آن بهـره بـرد. مطالعـات نشـان داده اسـت کـه رده‌هـای سـلولی لـوکمی و سلول‌هـای اجـدادی تومـوری بـه‌نحـوی کارآمـد و در شـرایط آزمایشگاهی با CAR-T cellهایی به‌کـار مـی‌رود کـه آنتـی‌ژن CD33 را بر سطح این سلول‌ها هدف می‌گیرند. نکتهٔ قابل‌توجه کاهش شمار سلول‌های توموری در الگوهای موشـی مبـتلا بـه AML تحت تیمار با CAR T- cellهای هـدف گیرنـدهٔ CD33 نسبت به الگوهای موشی بدون تیمار است. این امر همچنـین، حاکی از اثربخشی این سیستم در شرایط آزمایشـگاهی اسـت. به‌همین دلیل، سرانجام می‌توان گفت که این دسـته از CAR T- cellها در جلوگیری از پیشـرفت بیمـاری در مبتلایـان بـه AML نقش قابل‌توجهی دارد [۱۰].

CD123

CD123 هدفی قابل‌توجه در سطح سلول‌هـای بنیـادی لوکمی است که میـزان بیـان آن در HSPCهـا نسـبت بـه دو دستهٔ پیشین بسیار کاهش پیدا کرده است. پژوهش‌های نشان داده اسـت کـه CAR T- cellهـای هـدف گیرنـدهٔ آنتـی‌ژن CD123 نه‌تنها در شرایط آزمایشگاهی، بلکه در شرایط بـالینی و الگوهای حیوانی مبتلا به AML گسترده نیـز بـا قـدرت بـالا عمل می‌کند [۱۱].

آنتی‌ژن‌های توموری درون‌سلولی

تومور ویلمز ۱

تومور ویلمز ۱ (WT1: Wilms Tumor) در بسـیاری از سرطان‌ها مانند بدخیمی‌های خونی، لوکمی‌های مزمن و حاد و در بسیاری از تومورهای جامد دچار افزایش بیان مـی‌شـود. در یکی از پژوهش‌های انجام‌گرفته، CAR T- cellهایی بـا عنـوان WT1 28z طراحی شد که پروتئین درون‌سلولی WT1 انسـانی را مورد هدف قرارمی‌دهد. WT1 28z CAR T- cellها بـه‌طـور اختصاصی برای مجموعهٔ WT1-HLA-A طراحی شـده اسـت. نتایج حاکی از آن بود کـه نـه‌تنهـا ایـن نـوع CAR T- cellهـا آنتی‌ژن‌هـای درون‌سـلولی را هـدف قرارمـی‌دهـد، بلکـه هـیچ تمایلی به هدف قراردادن پروتئین‌های بیان‌شوندهٔ سطح سلولی نشان نمی‌دهند [۱۲].

CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ رگزایی تومور

VEGFR2

افزون بر آنتی‌ژن‌های ویژهٔ تومور/آنتی‌ژن‌های مرتبط بـا تومور (TSAs/TAAs)، فرایند رگزایی تومور نیـز هـدف CAR T- cellهـا در نظـر گرفتـه مـی‌شـود [۱۳]. در یـک سـری از روش‌های مقابله با سرطان، پژوهشگران با استفاده از CAR T- cellهـای هـدف گیرنـدهٔ VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2)، سـلول‌هـای عـروق تومـوری را به‌جای خود سلول تومـور هـدف قرارمـی‌دهنـد و از آنجـا کـه فرایند رگزایی مرتبط با پیشروی سرطان و متاستاز آن به سایر نقاط بدن است، به‌نظر می‌رسد این روش از قـدرت بـالاتری در مقابله با سرطان برخوردار است. در پژوهش‌هـای چیناسـامی و همکاران مشخص شد که در نحوهٔ استفاده از CAR T- cellهـا بر علیه VEGFR2 تومورها همراه بـا IL-12 (Interleukin-12) بـرون‌سـلولی در الگـوهـای موشـی مبـتلا بـه سـرطان، رشـد سلول‌های توموری مهارشده و میزان بقا افزایش می‌یابد.

در مطالعـات تکمیلـی همـراه بـا CAR T- cellهـای هـدف‌گیرنـدهٔ VEGFR2، سـلول‌هـای بیـان‌کننـدهٔ (T Cell Receptor: TCR) گیرنده‌هـای سـلول T ویـژهٔ تومـور نیـز بـه الگوهای موشی مبتلا به سرطان ارائه شد و فعالیت ضدتوموری هم‌زمان این دو، پاسخ قوی‌تری بر علیـه سـرطان ایجـاد کـرد. افزون بر این، میزان بقای مبتلایان نیز افـزایش پیـدا کـرد. در نتیجهٔ این مطالعات، به‌واسطهٔ هـدف‌گیـری رگزایـی تومـور بـا CAR T- cellها، می‌توان به درمان طیف وسیعی از سرطان‌هـا امیدوار بود.

آنتـی‌ژن‌هـای دیگـری نیـز در بـدخیمی‌هـای خـونی و تومورهای جامد در شرایط آزمایشگاهی و بالینی بررسـی شـده اسـت، از جملـه CD138 در میلومـای چندگانـه (Multiple Myeloma: MM)، NKG2D (Natural Killer Group 2

D (member) در لـــوکمی و CEA (Carcinoembryonic antigen) در سرطان کولورکتال [۱۴].

کاربرد CAR T- cellها در درمان تومورهای جامد

چنانچه پیش‌تر اشاره کردیم، موفقیت CAR T-cellها در درمان بدخیمی‌های خونی بسیار چشمگیر بوده است. در نتیجه، روش‌های درمانی مبتنی بر CAR T-cellها علیه آنتی‌ژن‌های بدخیمی خونی مانند CD22، CD20 و CD11 گسترش پیدا کرد. با وجود این، توانایی CAR T-cellها در درمان تومورهای جامد کمتر ارزیابی شده است. گمان می‌رود که دلیل آن عوارض جانبی سمی و عدم پاسخ مناسب مبتلایان به درمان باشد. با وجود اینکه تا سال ۲۰۱۶، ۸۱ آزمایش CAR T-cellها روی بدخیمی‌های خونی انجام پذیرفته است، تنها ۵۱ مورد برای تومورهای جامد به ثبت رسیده است. از آنجا که میزان تأثیر درمان‌های بر پایهٔ CAR T-cellها در تومورهای جامد بسیار کمتر از بدخیمی‌های خونی است، عوامل متعددی در بهبود این عدم توانایی تا به امروز یافت شده است. تفاوت‌های بسیاری بین بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد وجود دارد که با بررسی تک‌تک هر یک از این جنبه‌های متفاوت آشکار شد که برای بهبود هر چه بیشتر درمان‌های بر پایهٔ CAR T-cellها در تومورهای جامد، ادغام انواع دست‌ورزی‌ها مورد نیاز است [۱۵].

به‌طور معمول، بدخیمی‌های خونی به‌شکل گسترده بروز می‌یابد. همچنین، آنتی‌ژن‌های در دسترس در این گونه بدخیمی‌ها، همگن است و در اکثر جمعیت‌های سلولی تومور بیان می‌شود. در حالی که برعکس، در تومورهای جامد، آنتی‌ژن‌های هدف به شکل ناهمگن است و نه‌تنها در یک تومور، بلکه بین تومورهای ابتدایی و متاستازدهنده نیز متفاوت است. از این‌رو، درمان به‌واسطهٔ CAR T-cellها در تومورهای جامد با موانع متعددی همراه است. از نخستین مشکلات پیش‌رو، چگونگی ارائهٔ CAR T-cellهاست، بدین ترتیب که لازم است این سلول‌ها با مسیر پیام‌رسانی شیمیایی صحیح مواجه شود تا با شمار کافی و مناسب به سلول‌های توموری عرضه گردد. سیستم رگزایی غیرطبیعی در تومورها موجب کاهش توانایی CAR T-cellها در نفوذ به تومور می‌شود. از سوی دیگر، موانع فیزیکی همانند استرومای پیرامون تومور مانع نفوذ کافی CAR T-cellها می‌شود. سرانجام عوامل سرکوب‌کنندهٔ تومور متعدد مانند مسیرهای بازرسی سلولی، سیتوکین‌ها و فرآورده‌های جانبی حاصل از سوخت‌وساز مختل‌شده، بر روی هم، چالشی بزرگ را در راه استفاده از CAR T-cellها قرارمی‌دهد [۱۶].

آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های تومورهای جامد

آنتی‌ژن سطحی ویژهٔ پروستات

آنتی‌ژن سطحی ویژهٔ پروستات (Prostate Specific Membrane Antigen: PSMA) گلیکوپروتئینی ۷۵۰ آمینواسیدی متصل به غشاست. این پروتئین در مقادیر زیادی روی اندوتلیوم بسیاری از تومورهای جامد، به‌ویژه سلول‌های سرطان پروستات، بیان می‌شود. الگوهای حیوانی مبتلا به سرطان پروستات و آزمون‌های آزمایشگاهی، هر دو حاکی از این موضوع است که CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ آنتی‌ژن PSMA در سطح سلول‌های سرطانی دارای فعالیت اختصاصی و آشکار بر علیه تومور است. با تلاش‌های مستمر پژوهشگران، نسل دوم این CAR T- cellهای ضد PSMA به جهت افزایش کارایی از نسل نخست به‌وجود آمد. نسل دوم این CAR T-cellها، در واقع نسبت به نسل نخست سیتوکین‌های بیشتری ترشح می‌کند. از سوی دیگر، با سرعت بیشتری در شرایط آزمایشگاهی تکثیر می‌یابند. به‌علاوه، به‌نظر می‌رسد که این CAR T- cellهای نسل دوم، با قدرت بیشتری تومورهای پروستات را در الگوهای حیوانی سرکوب می‌کند. با توجه به این نتایج می‌توان با ارتقای این روش‌ها به روشی مطلوب در مرحلهٔ بالینی دست یافت [۱۷].

گیرندهٔ نوع III عامل رشد اپیدرمی

گیرندهٔ نوع III عامل رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor Receptor variant III: EGFR vIII) نوعی آنتی‌ژن است که در سال ۲۰۱۷ شناخته شد و به‌طور تقریبی در ۳۰ درصد موارد گلیوبلاستوما بیان می‌شود و با پیش‌آگهی ضعیف بیماری در ارتباط است. پژوهش‌های میائو و همکاران روی تومورهای D-270 MG درون جمجمه، نشان داد CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ مولکول‌های EGFR III دارای قابلیت سرکوب رشد تومور و افزایش میزان بقای الگوهای موشی است. در گزارشی دیگر، مشخص شده است که موش‌های مبتلا به گلیوما نیز به‌خوبی بر اثر تیمار با نسل سوم این CAR T- cellها درمان شدند [۱۶].

به‌نحو شگفت‌آوری، استفاده از این CAR T- cellها در مرحلهٔ بالینی و در بیماران مبتلا به سرطان‌های مغز با بیان EGFR vIII بر سطح سلول‌هایشان نیز با موفقیت همراه بوده است. در نتیجه، با توجه به ویژگی بالا و کارایی درمانی اثربخش، نتایج حاصل از آزمون‌های بالینی CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ EGFR vIII در درمان گلیوبلاستوما توجه زیادی را به‌خود جلب کرده است [۱۸].

پروتئین GD2 (Disialoganglioside) در میان بسیاری

از تومورهای جامد در کودکان و بزرگسالان مانند نوروبلاستوما، رتینوبلاستوما، گلیوما، خانوادهٔ تومورهای اوینگ (Ewing family of tumors) و شماری دیگر دچار افزایش بیان می‌شود. در مطالعات انجام‌گرفته، ویژگی ضد سرطانی CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ GD2 در سلول‌های نوروبلاستوما در شرایط آزمایشگاهی و الگوهای حیوانی مبتلا به نوروبلاستوما در شرایط بالینی آشکار شده است. در یکی از آزمون‌ها در مرحلهٔ بالینی مشخص شد که چهار مورد مبتلا به نوروبلاستوما دچار نکروز تومور شدند. بهبود کامل بیماری با درمان‌هایی بر پایهٔ این دسته از CAR T- cellها به‌دست آمده است و هیچ عارضهٔ جانبی حاصل از این نوع درمان در ۱۱ فرد مبتلا طی پیگیری‌های ۲۴ ماهه مشاهده نشد. در نتیجه، استفاده از CAR T- cellها بر علیه GD2 روش درمانی هدف‌مندی را برای پژوهشگران به ارمغان آورده است [۱۹].

سیاههٔ شماری از اهداف درمان‌های بدخیمی با استفاده از CAR T- cellها در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱. اهداف درمان‌های بر پایهٔ CAR T- cellها

بدخیمی	ماهیت آنتی‌ژن	هدف
سلول B	پروتئین	CD19
سلول B	پروتئین	CD20
سلول B	پروتئین	CD22
سلول B	پروتئین	زنجیرهٔ سبک κ
لنفوماهای هوجکین و غیرهوجکین	پروتئین	CD30
میلوئید	پروتئین	CD33
میلوئید	پروتئین	CD123
سلول B	پروتئین	CD38
سلول B	پروتئین	ROR1
پستان، استئوسارکوما، پروستات، مدولوبلاستوما، گلیوبلاستوما	پروتئین	ErbB2
چندین بدخیمی	پروتئین	ErbB3/4
چندین بدخیمی	پروتئین	چندین دایم ErbB
چندین بدخیمی	پروتئین	EGFr vIII
چندین بدخیمی	پروتئین	آنتی‌ژن Carcinoembryonic
چندین بدخیمی	پروتئین	EGP2
سرطان کولون	پروتئین	EGP40
چندین بدخیمی	پروتئین	مزوتلین
سرطان معده	کربوهیدرات	TAG72
پروستات؛ Neovasculature مرتبط با تومور	پروتئین	PSMA
چندین بدخیمی	پروتئین	لیگاندهای NKG2D
چندین بدخیمی	پروتئین	B7-H6
چندین بدخیمی	پروتئین	گیرندهٔ $\alpha 2$ اینترلوکین-۱۳
سینه و تخمدان	پروتئین به‌شدت گلیکوزیله‌شده	MUC1
تخمدان	پروتئین به‌شدت گلیکوزیله‌شده	MUC16
کارسینومای کبد	پروتئین	CA9
نوروبلاستوما، سارکومای اوینگ	گانگلیوزید	GD2
ملانوما	گانگلیوزید	GD3
ملانوما	پروتئوگلیکان	HMW-MAA
نوروبلاستوما	پروتئین	CD171
چندین بدخیمی	کربوهیدرات	Lewis Y
کارسینومای کبد	پروتئین	G250/CAIX
ملانوما	مجموعهٔ پروتئین-پپتید	HLA-A1 MAGE A1
چندین بدخیمی	مجموعهٔ پروتئین-پپتید	HLA-A2 NY-ESO-1

PSCA	پروتئین	پروستات
گیرندهٔ αی فولات	پروتئین	تخمدان و چندین بدخیمی دیگر
CD44v6	پروتئین	چندین بدخیمی
CD44v7/8	پروتئین	دهانهٔ رحم
اینتگرین $\alpha v\beta 6$	پروتئین	چندین بدخیمی
8H9	پروتئین	چندین بدخیمی
NCAM	پروتئین	نوروبلاستوما
گیرنده‌های VEGF	پروتئین	چندین بدخیمی
5T4	پروتئین	چندین بدخیمی
AChR جنینی	پروتئین	رابدومیوسارکوما
لیگاندهای NKG2D	پروتئین	چندین بدخیمی
CD44v6	پروتئین	چندین بدخیمی

AChR: acetylcholine receptor; CA9: carbonic anhydrase 9; EGFr: epidermal growth factor receptor; EGP: epithelial glycoprotein; GD: ganglioside; HWMMAA:

high molecular weight melanoma-associated antigen; MUC: mucin; NCAM: nerve cell adhesion molecule; NKG2D: natural killer group 2 member

D; PSCA: prostate stem cell antigen; PSMA: prostate-specific membrane antigen; ROR1: Receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1; TAG: tumourassociated

glycoprotein; VEGF: vascular endothelial growth factor.

دستکاری شیمیایی و ازبین‌بردن موانع

از جمله نخستین مشکلات پیش‌رو در استفاده و انتقال CAR T- cellها، چالش‌های مهاجرت آن‌ها و نفوذ کافی در تومورها و ایجاد سمیت بافتی است. یکی از عواملی که به افزایش توانایی CAR T-cellها بر علیه بدخیمی‌های خونی می‌انجامد، خاستگاه خونی تومور و CAR T-cellهاست و بدین‌ترتیب CAR T-cellها میل افزایش‌یافته‌ای برای مهاجرت به نواحی‌ای مانند مغز استخوان و غدد لنفاوی پیدا می‌کنند. از سوی دیگر، تومورهای جامد با ترشح سیتوکین‌هایی همانند CXCL5 و CXCL12، مانع مهاجرت لنفوسیت‌های T به این نواحی می‌شود و معمولاً گیرنده‌های کموکاینی روی سلول T با خصوصیات کموکاین‌های تومور به حد کافی همخوان نیست. همهٔ این موارد به مهاجرت تنها شمار بسیار محدودی از لنفوسیت‌های T به تومور منجر می‌شود. با ایجاد پروفایل (نیم‌رخ) کموکاین‌های بیان‌شده با سلول‌های توموری و ساخت CAR T-cellهای مهندسی‌شده که قادر به بیان گیرنده‌های کموکاینی مطلوب است، می‌توان میزان سلول‌های Tی مهاجرت‌کننده به تومور را افزایش داد. برای نمونه، سلول‌های Tی مهندسی‌شده بابیان CXCR2 قادر به مهاجرت به طیف وسیعی از تومورها با سلول‌های بیان‌کنندهٔ CXCL1 است. در سرطان‌های مزوتلیوما و نوروبلاستوما نیز می‌توان از CAR T-cellهای بیان‌کنندهٔ CCR2b و در لنفومای هوجکین از CAR T-cellهایی با گیرندهٔ CCR4 استفاده کرد. به‌علاوه استرومای پیرامون تومور قادر به ترشح انواع متفاوتی از کموکاین‌هاست. به‌همین دلیل، مکان قرارگیری تومور و سیتوکین‌های استرومایی روی پروفایل کموکاینی تومور تأثیر بسزایی دارد.

از سوی دیگر، به‌جای دستکاری گیرندهٔ کموکاین روی سلول‌های CAR T-cell، می‌توان کموکاین‌های مترشحه از سلول‌های توموری را تغییر داد تا با گیرندهٔ طبیعی روی CAR T-cellها انطباق پیدا کند [۲۰].

تزریق مستقیم آدنوویروس‌های بیان‌کنندهٔ CCL5 و IL5 به تومورهای نوروبلاستوما منجر به بهبود نفوذ CAR T-cellها به درون تومور و کنترل بهتر تومور می‌شود. به‌همین ترتیب، تزریق ویروس‌های هرپس سیمپلکس ادغام‌شده با سلول‌های EGFR-CAR-NK-92 در تومورها پیش از متاستاز بسیار مؤثر است و به نفوذ وسیع سلول‌های T در عمق تومور منجر می‌شود. برای اجرای این روش در بدخیمی‌های اولیه و متاستازی می‌توان از سایر ناقلان ویروسی مانند ویروس واکسینا یا سایر روش‌های ارائه مانند حاملان سلولی استفاده کرد. افزون‌بر این، می‌توان تغییراتی را در ریزمحیط پیرامون تومورها (Tumor Microenvironment: TME) ایجاد کرد تا بهتر قادر به دریافت CAR T-cellها باشند [۲۱].

یکی دیگر از موانع پیش‌روی CAR T-cellها پیش از ورود به ریزمحیط پیرامون تومور دارای خصوصیات سرکوب سیستم ایمنی، مانع فیزیکی است که نفوذ کافی این سلول‌ها را به تومور کاهش می‌دهد. سلول‌های میلوئیدی سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی قابلیت جذب‌شدن به ریزمحیط پیرامون تومور را دارد و می‌تواند مانع نفوذ CAR T-cellها به تومور مربوط

شود. به‌علاوه این سلول‌های میلوئیدی و فیبروبلاست‌های تومور به ایجاد ماتریکس فیبروتیکی برون‌سلولی (Fibrotic extracellular matrix) منجر می‌شود که خود مانع دشواری برای نفوذ CAR T-cellهاست. هپاراناز (Heparanase: HPSE) آنزیمی است که موجب تخریب هپارین سولفات پروتئوگلیکان‌ها می‌شود و بیشترین جزء تشکیل‌دهندهٔ ماتریکس برون‌سلولی است. در آزمون‌های آزمایشگاهی، کاهش هپاراناز در محیط کشت CAR T- cellها مشاهده شده است. بدین ترتیب، افزایش بیان هپاراناز در CAR T- cellها یا هدف‌گیری مستقیم استرومای غیربدخیم با CAR T- cellها بر علیه پروتئین TAA، پروتئین فعال‌کنندهٔ فیبروبلاست‌ها منجر به از بین بردن این اثر می‌شود. به‌دنبال آن نفوذ CAR T- cellها به درون تومور و ریزمحیط پیرامون آن افزایش پیدا می‌کند [۲۲].

یکی از اهداف ایده‌آل در درمان ایمنی، آنتی‌ژن‌های اختصاصی غشای سلول‌های پروستات (Prostate-Specific Membrane Antigen: PSMA) است. این آنتی‌ژن، در واقع تنها روی غشای سلول‌های بدخیم پروستات و اندوتلیوم عروق برخی تومورها یافت می‌شود و روی عروق طبیعی نمی‌توان آن را مشاهده کرد. ارائهٔ CAR T- cellهای حاوی PSMA به الگوهای موشی با سرطان تخمدان به عقب‌نشینی تومور می‌انجامد، اگرچه با توجه به بیان ناهمگن PSMA در عروق تومور این پاسخ کامل نیست. بر این اساس می‌توان پیشنهاد کرد که ادغام هدف‌گیری عروق و آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور، با CAR T- cellها به افزایش توانایی آن‌ها در برابر تومورهای جامد با بیان ناهمگن و کم‌آنتی‌ژن‌ها می‌انجامد [۲۳].

عوامل تأثیرگذار بر امنیت روش‌های درمانی بر پایهٔ CAR T- cellها

با وجود ظرفیت بالای سلول‌های T با پروتئین CAR تغییریافته، استفاده از آن‌ها در درمان با قدرت سمیت بالایی همراه است. میزان این سمیت در مطالعات متنوعی گزارش شده است که شامل نشانگان بسیار خطرناک ترشح سیتوکین‌ها (Cytokine Release Syndrome: CRS) نشانگان فعال‌شدن ماکروفاژها (Macrophage Activation Syndrome: MAS)، سمیت نورون‌ها و نشانگان لیزشدن تومور (Tumor Lysis Syndrome: TLS) است. به‌نظر می‌رسد که دو مورد CRS و سمیت نورون‌ها اغلب در بدخیمی‌های مرتبط با سلول‌های B رخ می‌دهد و خوشبختانه در بیشتر موارد قابل‌درمان است. CRS با میزان بالای انواع سیتوکین‌های در حال گردش مرتبط است و شامل اینترلوکین-۶ و اینترفرون-گاما می‌شود و ظاهراً با فعالیت بالای تومور و پیشرفت بیماری در ارتباط است. به‌وفور مشاهده شده است که CRS همراه با MAS رخ می‌دهد، و شامل افزایش جزئی در IL-16 می‌شود. آنتی‌بادی مونوکلونال Tocilizumab قادر به مهار CRS و MAS است و به‌واسطهٔ اتصال و مهار فعالیت IL-16 موجب کاهش التهاب نیز می‌شود [۲۳].

نوعی دیگر از سمیت ایجادشده به‌واسطهٔ درمان‌های بر پایهٔ CAR T- cellها به‌علت هدف‌گیری سلول‌های طبیعی بیان‌کنندهٔ آنتی‌ژن، حتی در سطوح پایین است. این نوع سمیت برای نخستین‌بار در مرحلهٔ نخست درمان بالینی کارسینومای کلیوی گزارش شد. بیماران مبتلا تحت تیمار با سلول‌های T قرارگرفتند که پروتئین CAR آن‌ها آنتی‌ژن کربنیک انیدراز CA1X (Carbonic Anhydrase 1X) را هدف قرارداد. در این میان، بسیاری از افراد تحت درمان دچار سمیت چشمگیری در بافت‌های کبدی خود شدند و به‌نظر رسید که این سمیت ریشه در بیان CA1X در سلول‌های اپیتلیوم لوله‌های صفرا دارد. از این‌رو، به سرعت روند درمان این بیماران متوقف شد. متأسفانه نخستین گزارش از سمیت کشنده با ریشه در هدف‌گیری سلول‌های طبیعی با CAR T-cellها، در شماری از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان دیده شد [۲۴].

این بیماران در پی مدت کوتاهی پس از درمان دچار اختلالات تنفسی شدید و ایست قلبی شدند و پس از گذشت پنج روز به‌دلیل اختلالات چندگانه در چند اندام حیاتی جانشان را از دست دادند. پژوهشگران احتمال می‌دهند که CAR T- cellهای استفاده‌شده، آنتی‌ژن ERBB2 بیان‌شده در سطوح ناچیز در سلول‌های اپیتلیوم ریه را نیز هدف گرفته‌اند و بدین ترتیب موجب ایجاد سمیت در بافت‌های سیستم تنفسی و به‌راه‌افتادن آبشاری از سیتوکین‌های ترشح‌شده می‌شوند که سرانجام موجب مرگ مبتلایان شده است. در واقع، با وقوع تخلیهٔ سیستم ایمنی بدن فرد پذیرنده از سلول‌های B، می‌توان رخداد هدف‌گیری آنتی‌ژن روی سلول‌های طبیعی را تا حدودی پیش‌بینی کرد. این فرایند در اغلب بیماران تحت درمان با CAR T- cellهای هدف گیرندهٔ آنتی‌ژن CD19 رخ داد و وابسته به کنفورماسیون (ساختار فضایی) پروتئین CAR شناساگر، آپلازی لنفوسیت‌های B، از چندماه تا چند سال متغیر است. برای توقف این سمیت می‌توان ماهانه جایگزین‌های ایمنوگلوبینی را برای بیماران تجویز کرد و

پیگیریدراز مدتی را برای جلوگیری از عوارض جانبی دیرهنگام آپلازی لنفوسیت‌های B انجام داد [۲۴].

برای مهار سمیت‌های شدید و مزمن می‌توان ژن‌های خودکشی را با ناقلینی به سلول‌های فرد بیمار پذیرنده وارد کرد که برای انتقال CARها استفاده می‌شود. همچنین، می‌توان با بیان هم‌زمان اپی‌توپ‌های متصل‌شونده به آنتی‌بادی‌ها در سطح سلول مانند CD20 و EGFR میزان سمیت ایجادشده را کاهش داد [۲۵].

روش‌های دیگر بر پایهٔ CARهایی با بیان ناپایدار و خود محدودکننده و استفاده از آنتی‌بادی‌های مهارکننده و استروئیدهاست. سرانجام، با استفاده از ناقلان هدف‌مند می‌توان ژن‌های CAR را به‌سهولت به سلول‌های T وارد کرد و میزان حفاظت‌های بالینی را ارتقا داد. با وجود این، از سوی دیگر، به‌لحاظ نظری، ممکن است این فرایند خطر رخداد جهش‌های درجی را مانند روش‌های درمانی سلول‌های بنیادی در نقص‌های ابتدایی ایمنی افزایش دهد. برخلاف، این واقعیت که مطالعات متعددی با شرکت بیش از ۵۰۰ بیمار مبتلا به سرطان و پیگیری یک سالهٔ آن‌ها پس از درمان حاکی از ایمن‌بودن ترانسداکت کردن (transduction) ژن‌های رتروویروسی به درون لنفوسیت‌های T است. هنوز بسیار زود است که بتوان گفت این درج ویروسی ایمن است، و به‌تبع لازم است در نمونهٔ جمعیت‌های بزرگ‌تر بررسی شود [۲۶].

چالش‌ها و افق‌های پیش رو در رابطه با درمان‌های بر پایهٔ CAR T- cellها

افزون بر سمیت ایجادشده با CAR T- cellها در موجود زنده، کاهش ریسک رخداد جهش‌های مضر، کاهش اختلالات خودایمنی و ارائهٔ نسل‌های بهتر و کارآمدتری از CAR T- cellها نیز جزء چالش‌های پیش روی این گونه درمان‌هاست. برای ایجاد امنیت بیماران تحت درمان با CAR T- cellها لازم است راهکارهای بیشتر و سودمندتری در نظر گرفت.

می‌توان از رتروویروس‌ها به عنوان ناقلان ژن‌های سلول‌های T با CAR تغییریافته استفاده کرد. از آنجا که در استفادهٔ مرسوم از این ویروس‌ها، معمولاً ژن هدف به‌طور تصادفی در ژنوم وارد می‌شود، ممکن است در ناحیهٔ پروتوانکوژن قرارگیرد و با ورود رتروویروس‌ها به آن ناحیه انکوژن فعال و به بدخیمی منجر شود. به‌عبارت دیگر، هنگام ادغام سلول‌های Tی مربوط، خطر افزایش‌یافته و شدید برای ایجاد جهش‌های ژنی و تومورزایی وجود دارد. بر اساس پژوهش‌های انجام‌گرفته، نوکلئازهای مؤثر بر TAL (TAL effector nuclease: TALEN) و سیستم CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ابزارهایی قوی به‌جهت دخول هدف‌مند محسوب می‌شود و بر این اساس ترانس‌ژن‌های درمانی مانند رتروویروس‌های ناقل CAR T- cellها به شکلی ایمن به مناطقی از کروموزوم هدف وارد می‌شود که در فعالیت ژن درونی تداخلی ایجاد نشود و هیچ خطر افزایش‌یافته‌ای برای بروز سرطان در پی نداشته باشد [۲۷-۲۹].

افزون بر این، کارایو و همکاران، در سال ۲۰۱۶ نوعی لنفوسیت T را تغییر دادند که به شکل پایدار قادر به بیان CD40L و دارای توانایی افزایش تکثیر سلول T و تأثیرگذاری سیستم ایمنی روی تومور است. در این روش ویژگی CAR/CD40 T-cell در شناسایی آنتی‌ژن توموری CD19 افزایش یافت و روی ریزمحیط پیرامون تومور نیز تأثیر بسزایی می‌گذارد. در نتیجه، پژوهشگران تلاش می‌کنند تا به بهترین حالت ترکیبی از آن دست یابند و در آیندهٔ نزدیک، نسل جدیدی از CAR T- cellهای کارامد در درمان انواع سرطان ارائه دهند [۳۰].

References

1. Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, Hwang WT, Plesa G, Hege KM, Vogel AN, Kalos M, Riley JL, Deeks SG, Mitsuyasu RT. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. Science Translational Medicine. 2012 May 2; 4(132): 132-53.
2. Noori-Daloii MR, Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran, Iran: Samer Publication; 2012. [in Persian]
3. Noori-Daloii MR, ed. Emery's elements of medical genetics. 8th ed. Tehran, Iran: Jame-e-negar and Salemi Publication; 2017. [in Persian]
4. Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJ, Perna F, Kloss CC, Gunset G, Plotkin J, Sadelain M. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells. Cancer Cell. 2015 Oct 12; 28(4): 415-28.
5. Kim MG, Kim D, Suh SK, Park Z, Choi MJ, Oh YK. Current status and regulatory perspective of chimeric antigen receptor-modified T cell therapeutics. Archives of Pharmacal Research. 2016 Apr 1; 39(4): 437-52.
6. Frigault MJ, Maus MV. Chimeric antigen receptor-modified T cells strike back. International Immunology. 2016 Mar 28; 28(7): 355-63.
7. Xiao L, Tang Y, Zhu X, Chen J, Wu Z. CD19 targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell immunotherapy has demonstrated significant anti-leukemia activity in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia: A multicentre study in China.
8. Watanabe K, Terakura S, Martens AC, van Meerten T, Uchiyama S, Imai M, Sakemura R, Goto T, Hanajiri R, Imahashi N, Shimada K. Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti–CD20-CD28-CD3 ζ Chimeric Antigen Receptor–Modified Effector CD8+ T Cells. The Journal of Immunology. 2015 Feb 1; 194(3): 911-20.

9. Hombach AA, Görgens A, Chmielewski M, Murke F, Kimpel J, Giebel B, Abken H. Superior Therapeutic Index in Lymphoma Therapy: CD30+ CD34+ Hematopoietic Stem Cells Resist a Chimeric Antigen Receptor T-cell Attack. Molecular Therapy. 2016 Apr 26.
10. O'Hear C, Heiber JF, Schubert I, Fey G, Geiger TL. Anti-CD33 chimeric antigen receptor targeting of acute myeloid leukemia. Haematologica. 2015 Mar 1; 100(3): 336-44.
11. Gill S, Tasian SK, Ruella M, Shestova O, Li Y, Porter DL, Carroll M, Danet-Desnoyers G, Scholler J, Grupp SA, June CH. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor–modified T cells. Blood. 2014 Apr 10; 123(15): 2343-54.
12. Rafiq S, Dao T, Liu C, Scheinberg DA, Brentjens RJ. Engineered T cell receptor-mimic antibody, (TCRm) chimeric antigen receptor (CAR) T cells against the intracellular protein Wilms tumor-1 (WT1) for treatment of hematologic and solid cancers.
13. Noori-Daloii MR, Tabarestani S. Molecular Genetics and gene therapy in breast cancer. The Journal of Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Science. 2010; 17: 74-87. [in Persian]
14. Chinnasamy D, Tran E, Yu Z, Morgan RA, Restifo NP, Rosenberg SA. Simultaneous targeting of tumor antigens and the tumor vasculature using T lymphocyte transfer synergize to induce regression of established tumors in mice. Cancer Research. 2013 Jun 1; 73(11): 3371-80.
15. Yong CS, Dardalhon V, Devaud C, Taylor N, Darcy PK, Kershaw MH. CAR T-cell therapy of solid tumors. Immunology and Cell Biology. 2016 Dec 22.
16. Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T cell therapy for solid tumors. Annual Review of Medicine. 2017 Jan 14; 68: 139-52.
17. Santoro SP, Kim S, Motz GT, Alatzoglou D, Li C, Irving M, Powell DJ, Coukos G. T cells bearing a chimeric antigen receptor against prostate-specific membrane antigen mediate vascular disruption and result in tumor regression. Cancer Immunology Research. 2015 Jan 1; 3(1): 68-84.
18. Ruella M, Levine BL. Smart CARS: optimized development of a chimeric antigen receptor (CAR) T cell targeting epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII) for glioblastoma. Annals of Translational Medicine. 2016 Jan; 4(1).
19. Prapa M, Caldrer S, Spano C, Bestagno M, Golinelli G, Grisendi G, Petrachi T, Conte P, Horwitz EM, Campana D, Paolucci P. A novel anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor triggers neuroblastoma cell killing. Oncotarget. 2015 Sep 22; 6(28): 24884.
20. Kowalczuk O, Burzykowski T, Niklinska WE, Kozlowski M, Chyczewski L, Niklinski J. CXCL5 as a potential novel prognostic factor in early stage non-small cell lung cancer: results of a study of expression levels of 23 genes. Tumor Biology. 2014 May 1; 35(5): 4619-28.
21. Noori-Daloii MR, Fazilaty H, Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. Tehran University of Medical Science, 2013. 70(11).
22. Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, Weber G, Liu H, Kim ES, Ittmann MM, Marchetti D, Dotti G. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes. Nature Medicine. 2015 May 1; 21(5): 524-9.
23. Gross G, Eshhar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR T cell therapy. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2016 Jan 6; 56: 59-83.
24. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. Molecular Therapy. 2010 Apr 30; 18(4): 843-51.
25. Jones BS, Lamb LS, Goldman F, Di Stasi A. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. Frontiers in Pharmacology. 2014; 5.
26. Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, Hwang WT, Plesa G, Hege KM, Vogel AN, Kalos M, Riley JL, Deeks SG, Mitsuyasu RT. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. Science Translational Medicine. 2012 May 2; 4(132): 132ra53-.
27. Sun N, Liang J, Abil Z, Zhao H. Optimized TAL effector nucleases (TALENs) for use in treatment of sickle cell disease. Molecular BioSystems. 2012; 8(4): 1255-63.
28. Noori-Daloii MR, Abdollahzadeh R, Asadollahi K. Targeted genome editing with engineered nucleases-A new approach in gene therapy. 2014: 131-144
29. Noori-Daloii MR, Kavoosi S, Rahimi Rad N. CRISPR/Cas9: high throughput genome editing molecular tool. Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch (under publication, 2017).
30. Mirzaei HR, Mirzaei H, Lee SY, Hadjati J, Till BG. Prospects for chimeric antigen receptor (CAR) γδ T cells: A potential game changer for adoptive T cell cancer immunotherapy. Cancer Letters. 2016 Oct 1; 380(2): 413-23.

CAR T- cells: Novel targeted therapies in cancer

Mohammad Reza Noori-Daloii[1*], Nazanin Rahimi Rad[2], Saeedeh Kavoosi[۲]

1. Professor, PhD of Medical Molecular Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical science, Tehran, Iran
2. MSc in Molecular Genetics

Abstract

According to the growing developments and improvements of cancer immunotherapies, nowadays, special attention has been paid to the immunotherapies of various types of cancers. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is one of the T-cell therapies that affects tumor cells, not the normal cells. Research conducted over the past decades suggests that CAR T-cell based therapies has revolutionized cancer therapies, and has provided precious achievements in the treatment of hematologic malignancies such as leukemia and lymphoma, and solid tumors including neuroblastoma and glioblastoma. In this review article, structure, function of CAR T-cells, along with some of the antigens that are expressed on the surface of the tumor cells and the CAR T-cells targeting them are presented. Subsequently, several examples of successful therapies with the help of this technology are presented and finally, the safety of these therapies and the challenges and future perspectives are discussed.

Received: ۲۰۱۷/۱۰/۱۷
Accepted: 201۷/۱1/11

Keywords: cancer immunotherapies, CAR T-cells, Chimeric Antigen Receptors (CARs), targeted therapies.